

Искандерова С.Дж.¹, Балтабаев С.А.², Кулдашев Т.А.³, Туйчиева М.Ю.⁴©

¹Д.м.н. профессор, кафедра ревматология и нефрология, Ташкентский институт усовершенствования врачей; ²К.м.н., доцент, кафедра физическая культура и спорта, Наманганский государственный университет;

³Соискатель, заведующий отделения «Нефрология и гемодиализа», Наманганское городское медицинское объединение; ⁴Соискатель, врач ординатор, отделение «Нефрология и гемодиализа», Наманганское городское медицинское объединение, Республика Узбекистан

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ТИМОПТИНОМ

Аннотация

Изучен иммунологический статус у больных хроническим пиелонефритом, выявлен глубокий дисбаланс со стороны клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения иммунокорректора тимоптина в лечении хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, клеточный и гуморальный иммунитет, тимоптин.

Keywords: Chronic pyelonephritis, cellular and humoral immunity, timoptin.

Значительная роль иммунной системы в патогенезе и исходе инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта не вызывает сомнений. Однако малоизученными остаются изменения иммунной системы при хроническом пиелонефрите (ХП), в развитии и хронизации значительное место занимают взаимоотношения между внедрившимся патогеном и механизмами противоинфекционного иммунитета. Последствия таких взаимоотношений определяют течение воспалительного процесса [1,13].

Антимикробная терапия при ХП может иметь низкую эффективность, что отражается на исходах лечения [2,86]. Неудовлетворительные результаты традиционной антибиотикотерапии, вероятно, во многом обусловлены наличием у таких больных признаков вторичного иммунодефицита (ВИД). При отсутствии ВИД и стабильной функции наследственных механизмов иммунитета, инвазивная способность микробов и резистентность макроорганизма-носителя сбалансированы, поэтому инфекция не развивается.

ВИД играет существенную роль в патогенезе ХП, определяя степень хронического процесса и формирование основных клинических параметров заболевания [2,87].

При ХП на фоне ВИД нарушается в первую очередь наследственное звено иммунитета, механизмы адаптивного иммунитета играют важную, но второстепенную роль. В то же время состояние адаптивного иммунитета, определяемое особенностями Т-клеточного звена иммунной системы, его несостоятельность, являются одной из причин хронизации пиелонефрита [1,15].

В процессе эволюции микроорганизмы приобрели целый арсенал собственных средств, позволяющий им ускользать от иммунного ответа, организма-хозяина или нивелировать его [3,597; 4,156; 5,18]: ингибция фагоцитоза, выключение синтеза антиинфекционных аутоантител. Помимо этого, неконтролируемое применение антимикробных или антигрибковых препаратов, ведет к персистенции инфекций и появлению мутаций (формирование синдрома лекарственной резистентности).

Негативную роль в прогрессировании ХП наряду с ВИД играет аутоиммунное воспаление, индуцируемое вторичным повреждением эпителиальных оболочек. Это является постинфекционным (или ВИД-ассоциированным) аутоиммунным синдромом, осложняющим лечение основного заболевания и снижающего эффективность терапии [5,20; 6,15]. Традиционная уроантисептическая терапия при ХП на фоне ВИД и аутоиммунных нарушений не включает иммунокоррекцию. Иммуномодуляторы, обладающие иммуностимулирующей активностью, в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы, т.е. обеспечивают эффективную иммунную защиту [7,6; 8,59; 9,26].

Препараты тимуса (тимические пептиды) являются функциональными аналогами естественных тимических факторов, которые обеспечивают гуморальную регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы организма. Иммуностимулирующее действие пептидов тимуса и их аналогов выражается в адекватном изменении функционального состояния Т-системы иммунитета, помимо этого, тимиды могут опосредованно стимулировать В-систему и макрофагально-моноцитарное звено иммунитета [8,59].

К эндогенным пептидам относится препарат «Тимоптин» (РФ, РУз), он показан при многих иммунодефицитных состояниях. Это послужило основанием изучить действие препарата тимоптин при комплексном лечении ХП.

Целью исследования явилась оценка иммунологических расстройств у больных ХП и возможности их коррекции тимоптином. В наши задачи входило изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных ХП в динамике базовой уроантисептической терапии и определение эффективности комплексного лечения с включением тимоптина.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 78 больных ХП в стадии обострения, в возрасте 16–63 лет, мужчин–22 (28,2%), женщин–56 (71,8%). Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, мужчины и женщины соответствующего возраста.

Диагностические критерии включали клинические, ультразвуковые и общелабораторные исследования. Наряду с этим, всем больным проводилось иммунологическое обследование тестами 1–2 уровней (Р.В.Петров) с определением абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов класса G, A, M в сыворотке крови (по Манчини), процента фагоцитоза (Ф%) и фагоцитарного числа (ФЧ) с использованием культуры стафилококка, штамм 9198 (по В.В.Меньшикову). Для определения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов использовали набор моноклональных антител, определяли относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+) и общий пул В-лимфоцитов (CD19+) (методом непрямой розеткообразования).

Показателем воспалительной реакции организма был уровень СРБ.

Исследование иммунологических показателей проводилось при поступлении больных (на высоте обострения ХП) и в конце курсового лечения, в среднем через 2 недели от начала базового лечения. Из 78 больных ХП 32 получили базовое лечение уроантисептиками (референтная группа), 46 больным дополнительно назначали тимоптин (РФ, РУз, ИБОХ АН РУз), вводимый внутримышечно, ежедневно или через день в дозе 100 мкг, на курс 10 инъекций. В дальнейшем в течение года были проведены проспективные наблюдения.

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин ($M \pm m$), t -критерия Стьюдента, коэффициента достоверности $P < 0,05$.

Результаты. Исходные показатели иммунограммы существенно отличались от показателей здоровых лиц (таблица-1). Определялось достоверное снижение уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (базовый пул CD19+), индекс нагрузки ИН (CD4+/CD8+) был повышен. Процент фагоцитоза (Ф%) и фагоцитарных чисел (ФЧ) был значительно снижен. Содержание иммуноглобулинов А, М, G было повышено.

При применении базовой уроантисептической терапии произошло улучшение клинического состояния на 8–9 дней. Оставались признаки дестабилизации иммунного состояния, нормальных значений изучаемые показатели не достигли (различия со здоровыми лицами были достоверны). Иммунологическое восстановление отставало от клинической ремиссии. Об этом свидетельствуют низкие значения CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, показателей фагоцитоза, повышенные значения иммуноглобулинов. ИН оставался повышенным, значение СРБ также было повышенным (выше 5 г/л).

Таблица-1

Динамика иммунологических показателей у больных хроническим пиелонефритом

Показатели	Контрольная группа n=16	До лечения n=78	После лечения, референтная группа n=32	Δ%	После лечения, основная группа n=46	Δ%
Тл CD3+ %	62,5± 1,80	49,4±0,89*	56,2 ±1,44*	13,8	60,4±1,40	22,3
Тх CD+ %	35,6±1,0	31,2±0,4*	34,4± 0,59	10,2	39,9± 0,82	27,9
Тс CD8+%	20,1±0,61	15,1±0,38*	18,4± 0,57*	21,8	21,06±0,45	39,5
ИН (CD4+/CD8+)	1,7±0,04	2,07±0,09*	1,99± 0,06*	-2,5	1,7± 0,05	-25,2
Вл CD19+	22,7±3,4	15,5±0,39*	16,4± 1,31*	5,8	19,4±1,25	25,2
Фагоцитоз %	94,2±1,5	56,3±4,8*	62,5± 7,6*	11,0	81,4±10,2*	44,6
Фагоцитарное число	11,3±1,5	6,4±1,2*	7,5±1,6*	17,2	9,3± 1,3	45,3
Ig A г/л	2,3±0,07	5,3±0,15*	4,92±0,9*	-8,0	3,86 ±0,12*	-28,4
Ig M г/л	1,34±0,03	2,78±0,21*	2,56±0,5*	-13,1	2,23± 0,08*	-13,1
IgG г/л	10,61±05	18,05±0,60*	15,41±0,6*	-14,9	13,55±0,61*	-25,1

Примечание: * Показатель достоверности P<0,05

В основной группе у 46 больных ХП, которым наряду с базовой терапией проводилась иммуннокоррекция тимоптином, получены лучшие результаты, четкая динамика клинко-иммунологических показателей. Клиническое улучшение наблюдалось раньше (к 4-5 дню лечения), чем у больных процента фагоцитоза референтной группы.

Величина ΔCD3+, ΔCD4+, ΔCD8+, ΔCD19+ была более значимой, чем у больных, леченных без иммуннокоррекции. Это отразилось на снижении средних показателей ИН и уменьшении СРБ (<5 г/л). Показатели фагоцитоза достоверно увеличились. Содержание иммуноглобулинов снизилось, регрессия их показателей была выше, чем у больных группы контроля.

Эффективность применения тимоптина также видна из результатов проспективного наблюдения (таблица-2). Исходы лечения были лучшими в основной группе: ремиссия в течение года 76,1% против 43,75% в референтной группе (P<0,05).

Таблица -2.

Эффективность тимоптина в терапии хронического пиелонефрита

Показатель	Основная группа,	Референтная группа,
------------	------------------	---------------------

	n=46	n=32
Клинико-лабораторная ремиссия в течение 1 года	35(76,1%)	14(43,75%)* $\chi^2 > 4,0$
Рецидивирующее течение	11(23,9%)	18(56,25%)*
В том числе до 1-2 раз в год	8 (17,4%)	10(31,25%)*
В том числе до 3-4 раз в год	3(6,5%)	8 (25,0%)*

Примечание: * Показатель достоверности значений $P < 0,05$

Ретроспективно у больных с рецидивирующим течением выявлено, что после стационарного лечения иммунологические показатели оставались нарушенными (11 больных основной и 18 больных референтной группы). Показателями недостаточности иммунокомпетентности больных явились следующие признаки: ИН при выписке был повышенным (1,9-2,4), количество Т-с и Т-х – сниженным (10-12% и 28-32% соответственно). Количество В-л было низким (13-17%), показатели Ф% и ФЧ оставались сниженными (до 50% и 6,0 Ед соответственно). Иммуноглобулины продолжали оставаться на высоком уровне, даже на стадии стихания клинических признаков, т.е. в стадии реконвалесценции. Как показатель продолжающегося субклинического воспаления СРБ был выше 5г/л.

Обсуждение полученных результатов. Анализ результатов по изучению иммунного статуса у больных ХП в стадии активного воспаления выявил глубокий дисбаланс со стороны клеточного иммунитета, сопровождающийся депрессией Т и В звеньев. Это выразилось в снижении CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, снижении Ф% и ФЧ, а также повышении ИН, что свидетельствовало об истощении функциональных ресурсов Т-звена иммунитета. В то же время регистрировалось увеличение иммуноглобулинов класса А, М, G.

При рецидивирующем течении ХП происходит переключение иммунного ответа с пути элиминации возбудителя на ответ, провоцирующий иммунопатологию [6,13]. В этой связи подавление функций Т-звена может свидетельствовать о неблагоприятном развитии инфекционно-воспалительного процесса, когда формируются симптомы идиопатической Т-лимфоцитопении [2,88].

Снижение показателей иммунорегуляторных Т-хелперов и Т-супрессоров больных произошло не в одинаковой степени: понижение индекса супрессии CD4+ в 1,30-1,4 раза, CD8+ - в 1,45-1,70 раза. Это привело к превалированию CD4+ над CD8+, что явилось причиной повышения ИН (повышение индекса индукции ИН в 1,20-1,30 раза). ИН является важным показателем напряженности работы иммунной системы, это критерий величины связанности компонентов [7,17], и его повышение свидетельствует об отсутствии завершенности реакции иммунной системы. Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов отягощает течение процесса.

Доля В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ больных была снижена, вероятно, это связано с повышением чувствительности В-клеток к супрессивным воздействиям, которые при ХП наряду с CD8+ осуществляются также моноцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами.

Иммунодефицит не только создает фон для дальнейшего развития болезни, но и потенцирует действия других патогенетических факторов. По мере прогрессирования бактериально-воспалительного процесса в почке, иммунологическая недостаточность усугубляется. Этому способствуют следующие факторы: персистенция микроорганизма, пролонгированное антигенное воздействие, приводящее к истощению резервных возможностей иммунной системы, а также длительное иммунодепрессивное действие антибиотикотерапии.

Увеличение серологических показателей крови является отражением активации гуморальных показателей иммунитета. При этом рост сывороточных титров IgA и IgM является, по всей вероятности, итогом активации В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ тимуснезависимыми антигенами соответствующих инфекционных возбудителей. Повышение IgA и IgM связано с антигенами микробов, а не с активацией В-лимфоцитов, о чем свидетельствует феномен стойкого угнетения интенсивности защитных реакций со стороны В-звена. Увеличение IgG - маркера повреждения почечной ткани - напрямую зависит от воспаления в почке. Возможно, именно увеличение иммуноглобулинов класса А, М, G говорит о наличии воспалительных очагов аутоиммунного генеза.

При лечении больных ХП только базовой терапией меньше половины сумели добиться ремиссии, остальные больные имели рецидивирующее течение с частыми обострениями, без выраженной положительной динамики параметров иммунограммы.

Анализ полученных данных показал, что включение тимоптина в терапию способствовало улучшению функциональной активности Т и В-звена, уменьшению ИН и снижению уровня иммуноглобулинов, сопровождалось оживлением фагоцитоза и снижением показателя воспалительной реакции СРБ на стационарном этапе. В проспекте годового наблюдения значительно уменьшилась частота рецидивов заболевания, что объяснимо с позиции клинико-лабораторной ремиссии.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют об эффективности применения иммунокорректора тимоптина в лечении хронического пиелонефрита. При этом риск возникновения рецидивов у больных, получавших тимоптин, был существенно ниже, чем у референтной группы.

Выводы

1. При хроническом пиелонефрите в стадии обострения имеется глубокий иммунодефицит, выражающийся в снижении активности Т и В-звеньев, повышении индекса нагрузки и снижении фагоцитоза.

2. Повышение иммуноглобулинов класса А, М, G свидетельствует о нарушении гуморального звена и персистенции инфекционного агента.

3. Применение тимоптина в комплексной терапии улучшает клинико-лабораторные показатели, что отражается на полноте ремиссии в течение года. Тимоптин может быть рекомендован к включению в программу комплексного лечения хронического пиелонефрита в стадии обострения. Он хорошо переносится больными.

Литература

1. В.А.Литвинов, Н.Черепяхина, А.Санаев. Хронический пиелонефрит: Особенности иммунопатогенеза и принципы иммунодиагностики.// Врач. -2008. -№1.-С. 12-17.
2. Е.Б.Мазо, Д.И.Винницкий, В.А.Литвинов и соавт. Хронический пиелонефрит: особенности иммунного патогенеза и их клинико-диагностическая значимость. // Тер. архив. -2007. -№1. -С. 85-89.
3. Г.Ф. Железнякова. Инфекция и иммунитет: стратегия обеих сторон. //Мед. иммунология. -2006. -№ 5. -С. 597-600.
4. В.Т.Долгих. Основы иммунопатологии. Новгород, - 1998. -203 с.
5. Н.М. Бережная. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса. //Клиническая иммунология. -2006. -№1. -С.18-21.
6. Р.М.Хаитов, Б.Б.Пинегин. Вторичный иммунодефицит: клиника, диагностика. // Иммунология. -1999. - №1.- С.14-17.
7. Н.И. Симченко. Прогнозирование течения и исхода пиелонефрита на основе медицинских экспертных систем. //Автореферат дисс.д-ра мед. наук.-Минск, -2006.

8. Р.К.Дадабаева, А.К.Гадаев, И.А.Ибрагимов. Коррекция иммуномодулином нарушений иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом. //Нефрология -2000. -№ 4(3) –С. 58-60.
9. О.К.Ботвиньев, С.Б.Орехова, М.Г.Романцев. Эффективность применения циклоферона при пиелонефрите у детей. //Российский педиатрический журнал. -2010. -№1. -С.25-28.