

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СИНТЕТИЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА ТА НЕФРОПРОТЕКТОРА ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ

©Н. М. Середюк, Є. М. Бардяк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

РЕЗЮМЕ. Метою роботи було вивчення впливу імуномодулятора Імунофан та нефропротектора Канефрон Н на ефективність лікування хронічного піелонефриту у фазі загострення на фоні гемобластозів. У процесі дослідження синдром вторинного імунодефіциту спостерігався у хворих із гемобластозами як з, так і без інфекційних захворювань нирок. Використання препарату імунофан призводило до корекції імунологічних порушень і підвищення ефективності антибактеріальної терапії. За умови додаткового призначення нефропротектора канефрон Н було відмічено швидшу позитивну динаміку клінічного стану пацієнтів, нормалізацію аналізів сечі, зменшення рівня С-реактивного протеїну у сечі, зниження проявів повторних загострень хронічного піелонефриту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний піелонефрит, імунодефіцит, гемобластози, лікування.

Вступ. Пухлинний процес у хворих на гемобластози (ГБ) відбувається на фоні значних змін зі сторони імунітету, що є сприятливим чинником розвитку супутніх інфекційних захворювань. Одним із найчастіших є хронічний піелонефрит (ХПН). Актуальність останнього як медико-соціальної проблеми визначається великою поширеністю, хронічним прогресуючим характером, змінами мікробного пейзажу. Рецидивуючий перебіг ХПН має місце майже у 50 % пацієнтів, особливо на фоні ГБ [4].

Як зазначається у багатьох літературних джерелах, основним збудником піелонефриту є *Escherichia coli* (близько 80 % випадків) [5]. Також часто висівається грампозитивна флора [6]. Припускають, що цей факт можна пояснити збільшенням випадків використання антибіотиків широкого спектра дії. Проте антибактеріальна терапія не завжди є ефективною, зважаючи на все частіші випадки резистентності бактерій.

Особливої уваги заслуговує питання імунної відповіді на вторгнення патогенів в організм, адже виникнення та хронізація запалення сечової системи обумовлені взаємодією двох факторів: особливостями імунної відповіді пацієнта та патогенними властивостями мікроорганізму-збудника. Симптомокомплекс дисфункції імунної системи у хворих на лімфо- і мієлопроліферативні захворювання та виникнення на цьому тлі інфекційних процесів представляють собою синдром вторинного імунодефіцитного стану, що потребує окремого вивчення та лікування [7].

З цією метою нами було вивчено вплив синтетичного імуномодулятора Імунофан та рослинного нефропротектора Канефрон Н на ефективність лікування ХПН без порушення азотовидільної функції нирок у хворих на ГБ.

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням перебувало 100 хворих із ГБ у по-

єднанні із хронічною хворобою нирок (ХХН) I–II стадії: ХПН у фазі загострення (I – основна група), які лікувалися у гематологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (ОКЛ) – клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 2 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Основну групу хворих було поділено на чотири підгрупи, залежно від призначеної схеми лікування: I підгрупа отримувала, окрім базової терапії ХПН, препарат Імунофан; II підгрупа – препарат Канефрон Н; III підгрупа – одержувала додатково препарати Імунофан та Канефрон Н; IV підгрупа отримувала базову терапію ХПН (антибіотик, спазмолітик). Варто також зазначити, що досліджувані хворі раніше отримували курси хіміотерапії.

Схеми призначення досліджуваних препаратів: Імунофан – по 1 мл 0,005 % розчину внутрішньом'язово один раз на добу протягом 5 днів, потім через день ще 5 днів; Канефрон Н – по 2 таблетки (або 50 крапель) 3 рази на добу протягом місяця.

Для порівняння в роботу включено 20 хворих із ГБ без ХПН (II – група порівняння) та 20 хворих із ХПН без ГБ (III – група порівняння). У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб.

Серед 140 обстежених було 52 особи чоловічої статі (37,14 %) і 88 жіночої (62,86 %). Середній вік складав (62,42±1,08) роки. В I основній групі чоловіки становили 33 %, жінки 67 %.

В усіх пацієнтів досліджували загальний аналіз крові та сечі, рівні С-реактивного білка (СРБ) у крові та сечі [1; 2], проводили бактеріальний посів сечі. Визначення клітинного імунітету проводили за допомогою еритроцитарного діагностикуму для виявлення субпопуляції Т- і В-лімфоцитів людини згідно з інструкцією виробника («Гранум», Україна). Визначення рівнів імуноглобулінів класів А, G, М проводили методом простої радіальної імуноди-

фузії в гелі за Манчіні (Manchini et al., 1964). Дослідження інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6) проводили за методикою фірми-виробника імуноферментним аналізом з використанням стандартних наборів фірми «Вектор Бест» (Росія).

Отримані у дослідженні дані піддавали статистичній обробці програмою Statistica-8 та Microsoft Excel. Показники вважали вірогідними при $p < 0,05$. Обраховували середні арифметичні значення M , стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини. Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. На початку захворювання у пацієнтів основної групи та III групи порівняння було відмічено бактеріурію, а в пацієнтів I та II груп – цитопенію. У хворих із загостренням ХПН на фоні ГБ найчастіше висівали грам-негативну бактерію *Escherichia coli* (55 %) та грам-позитивні *Staphylococcus aureus* (18 %), *Streptococcus faecalis* (23 %).

Базовий рівень СРБ у сироватці крові та сечі здорових людей майже не відрізнявся і становив $(6,3 \pm 0,3)$ мг/л. У крові гематологічних хворих, як із загостренням ХПН, так і без нього, реєстрували підвищення рівня СРБ $(22,68 \pm 1,04)$ мг/л. Але більш суттєві зміни спостерігалися у сечі основної групи досліджуваних, який до початку терапії дорівнював $(42,84 \pm 1,83)$ мг/л. Це було значно вище, ніж у групах порівняння: СРБ у сечі хворих на гемобластозі становив $(12 \pm 1,3)$ мг/л, у сечі нефрологічних пацієнтів – $(32,4 \pm 4,78)$ мг/л.

За результатами аналізу імунологічного дослідження встановлено, що показники імунітету перед лікуванням були достовірно нижчими за аналогічні у здорових осіб. Вони характеризувалися зменшенням кількості CD3+-лімфоцитів та CD4+-, CD8+- імунорегуляторних субпопуляцій. Через збільшення відносної кількості супресорних лімфоцитів (CD8+) значно знижувався імунорегуляторний індекс – ІРІ (CD4/ CD8), який у групах хворих з патологією крові не перевищував 1,2, а в нефрологічних – сягав позначки 1,3, у той час, як у групі контролю становив $1,88 \pm 0,02$. При цьому рівень CD19+- та CD16+ - клітин був вищим за норму, особливо в III групі.

Рівень імуноглобуліну А був меншим, а імуноглобуліну М – вищим у досліджуваних групах, порівняно зі здоровими. Імуноглобулін G перевищував норму $((14,96 \pm 0,48)$ г/л) в пацієнтів із загостренням ХПН $((19,51 \pm 0,55)$ г/л), але значно знижувався у групах хворих із гемобластозами (I група – $(7,18 \pm 0,16)$ г/л; II – група – $(8,1 \pm 0,39)$ г/л), $p < 0,05$. Як зазначає ряд дослідників, це пов'язано з порушенням функціональної здатності Т-хелперів, які несуть на собі ліганд CD40, що забезпечує переключення синтезу IgM на інші класи [3].

Рівень ІЛ 6 у всіх досліджуваних групах перевищував норму в 9 разів, у тому числі і в групі хворих на гемобластозі без наявності інфекційного захворювання нирок. Показники протизапального ІЛ 4 були меншими, ніж у групі контролю, у хворих з лімфо- і мієлопроліферативними захворюваннями, а у хворих із ХПН у фазі загострення навпаки – підвищеними у 2,5 раза (табл. 1).

Аналізуючи результати після проведеного лікування, встановлено покращення значень імунограми у I і III підгрупах основної групи (табл. 1), пацієнти яких додатково до антибактеріального лікування вживали імуномодулюючий препарат Імунофан. Було відмічено підвищення ІРІ до 1,5. Збільшувалися значення Т-лімфоцитів при зменшенні В-лімфоцитів. Також нормалізувалися показники імуноглобулінів: IgA, IgG – зростали, IgM – наближався до норми. Схожу дію медикамент чинив і на цитокіни: ІЛ-4 – зростав, ІЛ-6 – зменшувався.

Хоч у II групі, яка отримувала додатково до основної терапії нефропротектор канефрон Н, не відбувалося значних імунологічних змін, проте позитивні результати все ж спостерігалися. Хворі швидше реагували на лікування і показник СРБ сечі досягав норми у 2/3 хворих. Значення СРБ сироватки крові дещо зменшувалися, хоч і залишалися на підвищеному рівні. У підгрупі хворих, які отримували в комплексі два вищезгадані препарати, СРБ частіше нормалізувався і у сечі, і в крові. У пацієнтів, які отримували лише базове лікування, показник СРБ сечі знижувався, проте незначно і не так швидко, як в інших групах. Також у хворих, котрі вживали Канефрон Н протягом 30–36 днів рідше виникали рецидиви загострення ХПН, порівняно з IV підгрупою.

Висновки.

1. У хворих із гемобластозами з інфекційним захворюванням нирок чи без нього виявлено зміни як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету, що відповідають синдрому вторинного імунодефіциту.

2. Використання імуномодулятора «Імунофан» у лікуванні хворих із загостренням хронічного пієлонефриту на фоні ГБ приводить до ефективної корекції імунологічних порушень і підвищення ефективності терапії.

3. За умови призначення у складі комплексної терапії загострення ХПН на фоні ГБ нефропротектора «Канефрон Н», було відмічено швидшу позитивну динаміку клінічного стану пацієнтів, нормалізацію аналізів сечі, зменшення СРП сечі, зниження проявів повторних загострень ХПН.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані результати, перспективною є розробка патогенетично обґрунтованої програми лікування хворих із хронічною хворобою нирок: ХПН у стадії загострення на фоні гемобластозів з поєднаним використанням препаратів «Імунофан» та «Канефрон Н».

Таблиця 1. Показники клітинного імунного статусу хворих із загостренням хронічного пієлонефриту на фоні гемобластозів залежно від отриманого лікування.

Показники, одиниці виміру	Група практично здорових осіб (n=20)	I підгрупа (n=25)		II підгрупа (n=25)		III підгрупа (n=25)		IV підгрупа (n=25)	
		до лікування*	на 10-14 день лікування ^o	до лікування**	на 10-14 день лікування ^{oo}	до лікування***	на 10-14 день лікування ^{ooo}	до лікування**** *	на 10-14 день лікування
CD3+ - лімфоцити, %	61,05±0,75	38,64±0,94	45,08±0,52	38,88±0,87	39,6±1,05	39,56±0,93	46,8±0,51	38,32±0,73	39,28±0,90
CD4+ - хелпери, %	39,85±0,54	21±0,51	27,04±0,35	21,52±0,57	21,68±0,51	21,24±0,46	28,24±0,28	21,24±0,47	21,28±0,45
CD8+ - супресори, %	21,2±0,26	17,64±0,44	18,04±0,21	18,12±0,49	17,2±0,38	18±0,45	18,56±0,27	18,04±0,45	17,04±0,29
CD4+/CD8+	1,88±0,02	1,19±0,009	1,49±0,02	1,19±0,007	1,26±0,009	1,18±0,007	1,53±0,016	1,18±0,009	1,25±0,009
CD19+ - лімфоцити, %	15,85±0,23	28,24±0,57	22,28±0,35	27,8±0,65	26,2±0,61	27,48±0,37	21,84±0,52	27,56±0,37	26,04±0,39
CD16+ - лімфоцити, %	20,45±0,52	29,68±0,49	29,08±0,40	29,4±0,49	30,92±0,31	29,56±0,54	27,88±0,29	29,8±0,44	30,32±0,69
IgA, г/л	2,27±0,18	1,05±0,12	1,64±0,12	1,56±0,15	1,64±0,18	1,18±0,15	1,46±0,13	0,99±0,09	1,08±0,09
IgG, г/л	14,96±0,48	6,16±0,20	9,82±0,44	6,83±0,25	7,14±0,32	7,58±0,32	12,02±0,59	8,17±0,36	9,56±0,76
IgM, г/л	1,26±0,09	3,11±0,20	1,81±0,08	2,79±0,21	2,77±0,20	2,95±0,12	1,73±0,04	2,99±0,16	2,73±0,14
ІЛ-4, пк/мл	1,58±0,011	0,897±0,003	1,195±0,002	0,897±0,003	1,017±0,068	0,894±0,002	1,239±0,002	0,898±0,004	0,898±0,004
ІЛ-6, пк/мл	1,40±0,004	19,30±0,124	13,84±0,044	19,13±0,137	17,96±0,131	19,28±0,143	13,86±0,033	19,17±0,143	18,11±0,144

Примітка: * – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між групою практично здорових осіб та I підгрупою; ** – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між групою практично здорових осіб та II підгрупою; *** – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між групою практично здорових осіб та III підгрупою; **** – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між групою практично здорових осіб та IV підгрупою; ^o – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між I та IV підгрупами; ^{oo} – різниця статистично невірогідна ($p = 0,1$) між II та IV підгрупами; ^{ooo} – різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$) між III та IV підгрупами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деклараційний патент України (11)38542 (51) У01 № 33/487. Спосіб експрес-діагностики активності і прогнозування перебігу хвороби нирок / Н. М. Коваль, Н. М. Середюк, Є. М. Бардяк, О. В. Мазур. Заявл. 28.07.2008. Опубл. 12.01.2009. Бюл. № 1. – 2009 р.
2. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 112-2012 / Н. М. Коваль, Є. М. Бардяк, І. С. Ліснянська, В. Я. Камінський, Л. М. Томашук. – 2012 р.
3. Експресія активаційних маркерів Т-лімфоцитами хворих на гостру і хронічну лейкемію / А. І. Гордієнко, Л. М. Ісакова, Г. Н. Дранник, Н. Н. Третяк // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – № 4 (10). – С. 40–43.
4. Инфекции почек и мочевыводящих путей / Под ред. А.И. Дядька, Н.А. Колесника. – Донецк : «Регион», 2003. – 520 с.
5. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // Urol. Nurs. – 2006. – Vol. 26. – P. 198–203.
6. Persistence of mono- and associated cultures of conditionally pathogenic enterobacteria / Z. G. Gabidullin, Iu Z. Gabidullin, A. A. Akhtarievа [et al.] // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2006. – Vol. 2. – P. 62–64.
7. Онкогематология – особая область патологии системы крови / [А. И. Воробьев, И. А. Воробьев и др.] // Тер. архив. – 2007. – № 7. – С. 5–7.

EFFICIENCY OF COMPLEX APPLICATION OF SYNTHETIC IMMUNOMODULATORS AND NEPHROPROTECTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS IN THE ACUTE PHASE WITH HEMOBLASTOSIS

©**N. M. Seredyuk, Ye. M. Bardyak**

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The aim of the work was to study the effects of immunomodulator Imunofan and nephroprotector Canephron N on the treatment efficacy of patients with chronic pyelonephritis in the acute phase on the background of hemoblastoses. In the study, we found out that patients with hemoblastosis with infectious disease or without, detected changes in both humoral and cellular immunity units which correspond to secondary immunodeficiency syndrome. The usage of immunomodulator Imunofan led to effective correction of immune disorders and effectiveness of antibiotic therapy. In case of prescription further nephroprotector Canephron N, was seen rather positive dynamics of the clinical condition of the patients, normalization of urine, reducing C-reactive protein in the urine, reducing recurring exacerbations of chronic pyelonephritis.

KEY WORDS: chronic pyelonephritis, immunodeficiency, Hemoblastosis, treatment.