



Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни

Д.м.н., проф. Н.И. КАЗЕКО, С.В. ХИЛЬКЕВИЧ

Важнейшим звеном патогенеза вторичного пиелонефрита и мочекаменной болезни является дестабилизация мембранных структур, характеризующаяся количественными и качественными изменениями липидного бислоя плазматических мембран клеток. Различные этиологические факторы, такие как ишемия тканей, воспаление, вызывают изменение активности мембранных ферментов, что приводит к нарушению липидной структуры клеточных мембран, активации процессов перекисного окисления и формированию оксидативного стресса, который, в свою очередь, становится причиной развития иммунной недостаточности, интоксикации и нарушения почечных функций [1, 2].

Введение

Нарушение нормального функционирования иммунной системы не только определяет более тяжелое течение болезни, но и способствует генерализации воспалительных процессов, развитию осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии, увеличению летальности [3]. По данным отечественных и зарубежных исследований, до 30% больных, страдающих разными

заболеваниями, нуждаются в назначении иммуномодулирующей терапии [4].

В настоящее время становится очевидным, что применение только антибактериальной терапии при вторичном пиелонефрите не в состоянии решить проблему эффективного лечения данного заболевания. Необходим комплексный подход, обязательно учитывающий состояние иммунной системы, которая наряду с другими причинами во

многом определяет течение воспалительного процесса. Иммунодефицитное состояние у больных вторичным пиелонефритом характеризуется снижением уровня иммуноглобулинов, абсолютного числа Т-лимфоцитов, их функциональной активности. Таким образом, особое значение приобретает включение в базисную схему лечения препаратов, которые активизируют иммунную систему пациента, обладают дезинтоксикационным эффектом, снижают интенсивность процессов перекисидации, стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет [5, 6]. Иммунокоррекция является лишь дополнением к базисной терапии, способствует достижению клинической ремиссии и снижению риска осложнений и рецидивов [7]. При выборе иммунокорректоров необходимо принимать во внимание мишени их действия, а также возможные побочные реакции [8]. В литературе встречаются сообщения об эффективности применения различных методов иммунокоррекции при лечении хронического пиелонефрита: аутовакцинация [1], стафилококковый анатоксин [2], гипериммунная антистафилококковая



плазма, гамма-глобулин [9]. Однако G. Stein [10] показал, что резистентность к почечной инфекции не коррелирует с уровнем антител и развитие заболевания не всегда можно предотвратить путем иммунизации.

Выбирая препарат для коррекции иммунологических нарушений, мы остановились на Полиоксидонии – отечественном препарате с широким спектром фармакологического действия, не имеющем аналогов в мире, разрешенном к применению с 1996 г. (регистрационный номер 96-302/9, ФС 42-3906-00) [5]. Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [11]. Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6]. Синтез Полиоксидония проходит через стадию N-окисления гетероцепного третичного полиамина аналогично тому, как происходит N-окисление третичных аминов в растениях и живых организмах. Этот процесс резко снижает токсичность исходных третичных аминов, превращает их в водорастворимые высокополярные соединения, которые способны нейтрализовать и вывести из организма токсичные вещества, в том числе токсины, выделяемые микроорганизмами. Препарат оказывает пролонгированное действие [6, 12].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в основной группе находились 30 больных с вторичным пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни, которым в качестве дополнения к базисной терапии было назначено 10 инъекций Полиоксидония по 6 мг внутримышечно через день. В группу сравнения, сформированную по принципу «пара – копия», были включены 30 больных с

вторичным пиелонефритом, которые получали только базисную терапию (антибактериальное лечение, фитотерапия) без включения в схему иммуномодуляторов. Все больные в анализируемых группах имели сходные клинико-лабораторные проявления заболевания, получали однотипную антибактериальную терапию. Эффективность терапии оценивалась на основании клинико-лабораторных данных и результатах изучения динамики показателей иммунитета.

Исследования выполнялись после окончания курса лечения. При клинической оценке эффективности проводимой терапии за хороший эффект принимали достижение клинико-лабораторной ремиссии, удовлетворительный – переход активной фазы хронического пиелонефрита в латентную (по классификации Н.А. Лопаткина, 1974 г.). За продолжительность лечения взято время достижения клинико-лабораторного эффекта (нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома, снижение показателей СОЭ, уменьшение лейкоцитурии). Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в цитомембранах эритроцитов определяли методом тонкослойной хроматографии [13], диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и альфа-токоферола – спектрофотометрическими методами [14, 15, 16]. Иммунологический статус больных оценивали с помощью стандартизированных методов обследования иммунной системы человека согласно методическим рекомендациям МЗ РСФСР (1984). Состояние гуморального иммунитета оценивалось по уровню IgA, IgM, IgG, определяемому методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, гемолитической активности системы комплемента, а также по уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разной молекулярной массы, определяемых с помощью полиэтиленгликоля 3,5%; 5%; 7%. Активность лизоцима в сыворотке крови определяли по методике В.Г. Дорофейчука. Кроме того,

Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [11].

Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6].

были исследованы концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, фактор некроза опухоли (ФНО)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов ProCon. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунной системы оценивалось по уровню фагоцитарной активности нейтрофилов, значению фагоцитарного числа, результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли на проточном цитофлуориметре Epics XL (производитель Beckman Coulter, США) методом иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, позволяющими с помощью поверхностных антигенных маркеров определить субпопуляции клеток: CD3+ – зрелые Т-лимфоциты; CD4+ – Т-хелперы/индукторы; CD8+ – супрессорно-цитотоксические Т-лимфоциты; CD19+ – В-лимфоциты, а также иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+. Перечисленные методики позволили провести многофакторный контроль функций иммунной системы при воспалении.

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2) и Statistica (версия 5.7.7). При создании базы данных использовался редактор электрон-



Таблица 1. Иммунологические показатели у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом на фоне лечения Полиоксидонием ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
ИЛ-1 β , пкг/мл	108,20 \pm 2,59	78,10 \pm 1,58*
ИЛ-4, пкг/мл	185,10 \pm 2,78	160,10 \pm 2,56*
ИЛ-6, пкг/мл	54,20 \pm 1,05	48,10 \pm 1,15*
ФНО, пкг/мл	726,01 \pm 8,86	481,10 \pm 2,88*
IgA, г/л	1,62 \pm 0,05	1,62 \pm 0,07
IgM, г/л	1,52 \pm 0,05	1,51 \pm 0,05
IgG, г/л	11,10 \pm 0,14	11,20 \pm 0,16
CD3 ⁺ , %	40,10 \pm 1,15	35,50 \pm 1,06*
CD19 ⁺ , %	14,10 \pm 0,14	14,10 \pm 0,18
CD4 ⁺ , %	32,10 \pm 0,14	34,10 \pm 0,17*
CD8 ⁺ , %	16,10 \pm 0,16	14,60 \pm 0,16*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,90	2,33
Фаг. активн., %	72,10 \pm 1,05	78,20 \pm 1,06*
Фаг. число, м.т.	4,80 \pm 0,15	4,50 \pm 0,15
Лизоцим., %	34,90 \pm 1,04	36,80 \pm 1,06
НСТ-сп., %	16,40 \pm 0,14	15,20 \pm 0,15
НСТ-ст., %	21,20 \pm 0,15	20,20 \pm 0,11
Индекс НСТ-ст. / НСТ-сп.	1,29	1,32
ЦИК-м 3,5, %	12,20 \pm 0,17	12,80 \pm 0,15
ЦИК-с 5, %	40,10 \pm 1,15	44,60 \pm 0,58
ЦИК-б 7, %	282,00 \pm 4,80	268,00 \pm 2,79
CH ₅₀ , гем. ед.	56,20 \pm 1,15	50,20 \pm 1,05

* $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

ных таблиц Microsoft Excel 2000. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, коэффициента асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался непарный критерий t Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) вне зависимости от использовавшегося критерия. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя результаты терапии в сравниваемых группах, необходимо отметить, что у пациентов основной группы, которые получали Полиоксидоний, отмечался более выраженный клинический эффект: более быстрое улучшение общего самочувствия (на 2-е сутки), купирование болевого синдрома (на 4-е сутки) и нормализация температуры тела (на 3-и сутки). В группе сравнения, которая получала только базисную терапию, купирование основных клинических проявлений заболевания наблюдалось в более поздние сроки (соответственно на 4, 7, 8-е сутки). В основной группе частота хорошего и удовлетворительного эффекта составила 95,3%, а в группе сравнения – 66%.

Для оценки эффективности лечения препаратом Полиоксидоний нами были проведены иммунологические исследования, результаты которых представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, в группе больных, получавших Полиоксидоний, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО и титра комплемента. Важнейшим результатом воздействия Полиоксидония на иммунную систему является уменьшение количества Т-супрессоров, повышение хелперно-супрессорного индек-



са, фагоцитарной активности и индекса НСТ-стимулированного к НСТ-спонтанному, что можно считать, безусловно, благоприятным признаком. Содержание иммуноглобулинов и ЦИК после проведенной терапии существенно не изменилось.

Для оценки эффективности Полиоксидония как мембраностабилизирующего препарата, обладающего антиоксидантными свойствами, нами проведены специальные биохимические исследования, результаты которых представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, у больных основной группы в мембранах эритроцитов значительно уменьшается содержание общего количества фосфолипидов, особенно лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($p < 0,001$), сфингомиелина (СМ) ($p < 0,001$) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных, получавших Полиоксидоний, незначительно умень-

шалось содержание свободного холестерина по сравнению с контрольной группой, хотя различия не были статистически достоверны (при этом коэффициент холестерин/фосфолипиды у больных основной группы был выше). При анализе содержания продуктов перекисидации и антиоксидантов в мембранах эритроцитов было установлено, что у больных основной группы пациентов первичных (диеновые конъюгаты, $p < 0,05$) и вторичных продуктов перекисидации (малоновый диальдегид) снижалось, хотя различия были статистически недостоверны. Содержание альфа-токоферола существенно не изменялось.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что в основной группе, которая получала Полиоксидоний, наблюдалось заметное повышение эффективности проводимой терапии по клиническим данным и результатам лабораторных исследова-

Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активизирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях.

ний. На основании проведенных специальных биохимических исследований можно заключить, что Полиоксидоний оказывает положительное влияние на структурно-функциональное состояние клеточных мембран. Данный эффект обусловлен в первую очередь стабилизацией липидной фазы клеточных мембран, в том числе, возможно, и в почечной ткани. Одновременно Полиоксидоний уменьшает

Таблица 2. Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов и показатели экскреции с мочой продуктов перекисидации и антиоксидантов у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом, получавших Полиоксидоний ($M \pm m$, ммоль/л)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Лизофосфатидилхолин	0,46 ± 0,02	0,20 ± 0,02*
Фосфатидилсерин	0,35 ± 0,02	0,30 ± 0,03**
Сфингомиелин	0,62 ± 0,03	0,33 ± 0,01*
Фосфатидилхолин	0,50 ± 0,02	0,39 ± 0,02**
Фосфатидилэтанламин	0,44 ± 0,02	0,23 ± 0,02*
Общие фосфолипиды	2,37 ± 0,11	1,45 ± 0,10
Свободный холестерин	0,55 ± 0,05	0,51 ± 0,04
Эфиры холестерина	0,27 ± 0,03	0,32 ± 0,02
Общий холестерин	0,82 ± 0,08	0,83 ± 0,06
Коэффициент холестерин/фосфолипиды	0,34	0,57
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	2,62 ± 0,31	1,70 ± 0,30
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	3,18 ± 0,31	1,40 ± 0,22**
Альфа-токоферол, мкмоль/л	2,72 ± 0,55	2,50 ± 0,28

* $p < 0,001$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

** $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения



Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных характеристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом.

активность процессов перекисидации, при этом содержание альфа-токоферола остается несколько сниженным.

Обсуждение результатов

Одним из главных биологических свойств Полиоксидония является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма, что, вероятно, связано с тем, что он существенно повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Установлено, что Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает погложительную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях. Таким образом, Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных и стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, которые вызывают гибель бактерий в клетке. Ингибицию образования лейкоцитами внеклеточных активных форм кислорода можно считать положительным эффектом этого иммуномодуля-

тора, поскольку избыточное образование кислородных радикалов лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы [11].

В настоящее время установлено, что главными регуляторами иммунитета являются растворимые медиаторы-цитокины, продуцируемые как клетками моноцитарно-макрофагальной системы, так и лимфоцитами [12]. Полиоксидоний в определенных дозах обладает способностью стимулировать спонтанный и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: интерлейкина (ИЛ-1 β , ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), альфа-интерферона [11]. Вероятно, повышение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО лежит в основе способности Полиоксидония усиливать антиинфекционную резистентность макроорганизма, поскольку эти цитокины являются одними из главных активаторов функциональной активности фагоцитарных клеток [17].

Действие Полиоксидония на клеточный иммунитет *in vivo* проявляется его способностью в некоторых дозировках усиливать гиперчувствительность замедленного типа к Т-зависимым антигенам [18]. Гиперчувствительность замедленного типа является важным показателем функционального состояния клеточного иммунитета и четко коррелирует со способностью Т-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на Т-митогены, а также продуцировать цитокины [18].

Полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. В эксперименте, проведенном на животных, при введении совместно с низкими дозами антигена Полиоксидоний усиливает антителиобразование в 5–10 раз по сравнению с таковым у животных, получавших только антиген. Таким образом, Полиоксидоний обладает способностью стимулировать

все факторы неспецифической и специфической защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы. Кроме того, Полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. При совместном введении в эксперименте Полиоксидония и сульфата меди происходила 100%-ная нейтрализация действия ядовитого вещества, при этом в контрольной группе 100% животных погибли. Совокупность иммуностимулирующих, детоксицирующих, антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств делает Полиоксидоний незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике острых и хронических инфекционных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, а также при иммунореабилитации после перенесенных заболеваний самой различной этиологии [11].

Выводы

Клинические наблюдения и результаты специальных биохимических и иммунологических методов исследования позволяют заключить, что Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных характеристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом. Побочные эффекты препарата не выявлены, и, следовательно, Полиоксидоний может быть рекомендован к использованию в составе базисной терапии в качестве противовоспалительного, дезинтоксикационного и иммуномодулирующего средства в дозе 6 мг внутримышечно через день, курс лечения – 10 инъекций. ☺