



Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа

Т.В. Моругова, А.Д. Насыртдинова, С.А. Чакрян

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выяснить целесообразность включения иммуномодулятора Имунофана в терапию обострения инфекций мочевых путей (ИМП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включены 125 человек: 35 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии иммуномодулятор аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан) 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Проводилось исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

Результаты. Включение в базисную терапию Имунофана способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов CD_3^+ , CD_4^+ и иммунорегуляторного индекса (CD_4^+/CD_8^+), причем уровни CD_4^+ , находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей. Субпопуляция CD_{16}^+ продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Содержание HLA-DR под влиянием Имунофана превысило верхнюю границу нормального диапазона. Лечение Имунофаном также увеличило показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета (фагоцитарную активность лейкоцитов, бактерицидную активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте с нитросиним тетразолием), уровни IgG и IgA и уменьшило содержание интерлейкинов 4 и 1 β и фактора некроза опухоли α .

Заключение. Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета позволило установить, что при ИМП на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение Имунофана в терапию ИМП корригирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инфекции мочевых путей, Имунофан, иммунитет.

Вклад авторов: Моругова Т.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка содержания, участие в написании всех разделов статьи, утверждение рукописи для публикации; Насыртдинова А.Д. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Чакрян С.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Моругова Т.В., Насыртдинова А.Д., Чакрян С.А. Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 20–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-20-26



Optimizing Treatment of Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

T.V. Morugova, A.D. Nasyrtdinova, S.A. Chakryan

Bashkir State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 3 Lenin Street, Ufa, Russian Federation 450008

ABSTRACT

Study Objective: To assess the feasibility of adding Imunofan, a Russian immunomodulatory agent, to treatment regimens for exacerbations of urinary tract infections (UTI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods: One hundred twenty-five people were included in the study: 35 apparently healthy people (control group); 30 DM patients without UTI; 30 T2DM patients with UTI, who were receiving conventional antibacterial treatment and symptomatic therapy; and 30 T2DM patients with UTI, who in addition to conventional treatment received arginyl- α -aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine (immunomodulatory agent Imunofan), 1 ml intramuscularly once a day for 10 days. Humoral and cellular immunity was studied on the first day of UTI exacerbation, which was also day 1 of treatment, and after eight weeks, in the convalescent phase.

Study Results: Inclusion of Imunofan in the baseline treatment regimen improved the patients' immunological profiles. Patients receiving Imunofan showed a greater increase in CD_3^+ , CD_4^+ , and the immunoregulatory index (CD_4^+/CD_8^+). Moreover, their CD_4^+ counts, while within the normal range, were higher than those of the healthy people. Their CD_{16}^+ counts continued to increase and after eight weeks reached the levels observed in the DM patients without UTI. Imunofan increased HLA-DR levels, which rose above the upper limit of normal. It also

Моругова Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2976-9605. E-mail: tmorugova@yandex.ru

Насыртдинова Алия Данисовна (автор для переписки) — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: aliayarena@yandex.ru

Чакрян Сергей Арутюнович — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: uro2010@mail.ru

increased the phagocytic activity of innate immunity (phagocytic activity of white blood cells and bactericidal activity of neutrophils as measured by spontaneous and induced nitroblue tetrazolium tests) as well as IgG and IgA levels, and reduced the levels of interleukins 4 and 1 β and tumor necrosis factor- α .

Conclusion: Evaluation of changes in the cellular and humoral components of innate and adaptive immunity showed that in T2DM patients UTI are associated with indolent inflammation and delayed convalescence. When added to UTI treatment regimens, Imunofan restores normal parameters and reduces the risk of progression of chronic kidney disease in T2DM patients with UTI.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, urinary tract infections, Imunofan, immunity.

Contribution: Morugova, T.V. — study design, review relevant publications, the content of the paper checking, participated in writing all parts of the paper, approval of the manuscript for publication; Nasyrtidinova, A.D. — assistance with selection and organization of the study population, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, and participated in writing the final manuscript; Chakryan, S.A. — data analysis and interpretation, assistance in writing the final manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Morugova T.V., Nasyrtidinova A.D., Chakryan S.A. Optimizing Treatment of Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 20–26. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-20-26

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смерти больных СД 1 типа, а при СД 2 типа — третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. Согласно данным Федерального регистра, распространенность хронической болезни почек (ХБП) при СД среди взрослых пациентов составляет в России 49,95%, а частота регистрации новых случаев ХБП с 2013 по 2016 г. у больных СД 1 типа возросла в 2 раза, СД 2 типа — в 3,7 раза [2].

За последнее десятилетие изменились критерии и стандарты диагностики ХБП при СД, чему способствовало обнаружение факта нормоальбинурии при сниженной скорости клубочковой фильтрации у большинства пациентов, особенно с СД 2 типа.

Данные 327 аутопсий больных показали, что спектр поражения почек при СД включает практически все морфологические варианты почечной патологии, а хронический пиелонефрит встречается так же часто (27,6% случаев), как и диабетический нефросклероз (23,9%) [3]. Изучая структуру причин ХБП при СД, М.В. Шестакова установила, что первое место среди них занимает мочевиная инфекция — 60% [4]. По данным отечественной и зарубежной научной литературы, инфекция мочевых путей (ИМП) встречается у больных СД в 5–7 раз чаще, чем в общей популяции, что позволило, основываясь на характере течения ИМП на фоне СД, отнести ее к осложненным формам [5].

Причины столь высокой частоты инфицирования мочевого тракта при СД связаны с наличием не только общепопуляционных факторов риска, но и специфических для СД: гипергликемии и эндотелиальной дисфункции с нарушением ангиогенеза и гемостаза, глюкозурии (повреждающего фактора серозно-мукоидного слоя уроэпителия); микро- и макроангиопатий, приводящих к ишемии почек; нейропатии мочевого пузыря, нарушающей пассаж мочи; со снижением иммунной защиты.

Установлено, что у больных СД имеется вторичный иммунодефицит (ВИД) [6], который может ухудшить течение инфекционного процесса: замедлить процесс его купирования, привести к хронизации заболевания.

Несмотря на широкую распространенность ИМП у больных СД, ее участие в декомпенсации углеводного обмена, возникновении кетоацидоза, нередко неудовлетворительном исходе лечения, а также роль иммунных механизмов в развитии и течении ИМП у больных СД как фактора прогрессирования ДН в настоящее время изучены недостаточно. Известно, что воспаление верхних отделов мочевых путей прежде всего затрагивает интерстициальную ткань почек. Тубулоинтерстициальное воспаление с переходом в фиброз ускоряет развитие ДН.

Поэтому профилактика обострений ИМП вносит значительный вклад в замедление прогрессирования ДН.

Состояние иммунитета макроорганизма во многом определяет, разовьется ли воспалительный процесс и то, каковы будут его выраженность и характер течения.

Механизмы иммунного реагирования у больных только ИМП и ИМП на фоне СД могут быть разными, этим, по-видимому, и объясняются большая частота встречаемости ИМП на фоне СД, различия в клинической симптоматике, характере течения заболевания, исходах ИМП при СД.

В конце XX века с внедрением методов оценки иммунного статуса в научную и клиническую практику интерес к изучению показателей врожденного и адаптивного иммунитета при различных заболеваниях и коморбидных состояниях значительно возрос. Были исследованы отдельные звенья иммунитета (клеточное, гуморальное) у больных ИМП, причем только одно исследование проведено у больных ИМП на фоне СД. Доказано, что на фоне ИМП у больных СД развивается ВИД, который требует иммунокоррекции.

В последние 20 лет с появлением современных безопасных иммуномодуляторов для обоснования их применения были проведены научные исследования у пациентов терапевтического и хирургического профиля. Изучены иммунологические показатели при ИМП с вторичным пиелонефритом на фоне нарушения пассажа мочи в урологической практике, в т. ч. у детей [7]. Ряд работ посвящен изучению иммунного статуса при остром пиелонефрите у больных СД [8]. Однако в отечественной научной литературе отсутствуют сведения о характере иммунного реагирования у пациентов с СД на фоне обострения хронической ИМП.

В зарубежной литературе нет данных о включении иммуномодуляторов в лечение инфекций в клинике внутренних болезней, в том числе при СД. Видимо, эта рекомендация считается недостаточно обоснованной с точки зрения доказательной медицины, хотя еще в 2000 г. зарубежные ученые высказали мысль о том, что применение только антибактериальных препаратов при лечении ИМП является принципиальной ошибкой, поскольку инфекция — это лишь пусковой механизм воспалительного процесса [9].

В России более 50 лет успешно развиваются иммунофармакология и иммунотерапия в различных областях медицины. Группа ученых на основании иммунологического анализа больных с острой ИМП и обострением ее хронической формы, особенностей их течения разработала показания для назначения адресных корректирующих препаратов с использованием инновационных аналитических технологий [10]. Таким образом, наличие ВИД как при СД, так и при ИМП и неэффективность только антибактериальной терапии определили

цель нашего исследования — выяснить целесообразность включения иммуномодулятора Имунофана в терапию обострения ИМП у больных СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2017 по 2019 г. на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Критерии включения: наличие СД 2 типа; верифицированный диагноз ИМП; разрешение пациентов на исследование, подтвержденное подписью в письменном информированном согласии.

Критерии не включения: беременность и лактация; наличие острого воспалительного процесса или обострения хронического заболевания, кроме ИМП; онкологические, психические, атопические, системные и другие эндокринологические заболевания; хроническая почечная недостаточность; острые осложнения диабета.

Согласно Российским клиническим рекомендациям урологов 2016 г., критериями верификации диагноза ИМП у взрослых при соответствующей клинике служили следующие показатели:

- лейкоцитурия более 6 лейкоцитов в поле зрения в общем анализе мочи или более 4×10^3 /мл в пробе по Нечипоренко;
- эритроцитурия (более 2×10^3 /мл в пробе по Нечипоренко);
- протеинурия (в пределах 0–1 г/сут);
- бактериурия 1×10^4 КОЕ и более в 1 мл мочи при отсутствии клинической картины;
- ультразвуковые признаки: отек паренхимы почек при обострении; уменьшение размеров почки, ее деформация, повышенная эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения при экскреторной урографии, проведенной с целью уточнения состояния мочевыводящих путей и диагностики нарушения пассажа мочи [5].

Диагноз СД 2 типа устанавливался, согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (9-й выпуск, 2019 г.). Коррекция диабета проводилась индивидуально с учетом уровня гликемии.

В исследование включены 125 человек: 35 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии иммуномодулятор аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан) 1 мл в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней. У всех участников выполнены:

- общий анализ крови;
- биохимическое исследование венозной крови;
- общий анализ мочи до лечения и после его проведения;
- бактериологическое исследование по методу Гоулда с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- УЗИ почек.

Обследование проводилось в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением поликлональных антител к ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для измерения уровней CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, HLA-DR использовались

моноклональные антитела, имеющие флуоресцентные метки. Концентрации иммуноглобулинов классов А, М, и G определяли в сыворотке крови обследуемых путем радиальной иммунодиффузии в геле методом Манчини (1965). Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) — процент активных фагоцитов от общего их числа — оценивали микроскопически после окрашивания мазков венозной крови по Романовскому — Гимзе азури-эозином.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 10. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Значимости различий оценивали при вычислении медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями.

При сравнении значимости различий двух независимых групп по количественному признаку применяли непараметрический метод проверки статистических гипотез — критерий Манна — Уитни, двух зависимых групп — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с СД 2 типа и ИМП в острую фазу инфекции (V1) содержание Т-лимфоцитов CD₃, CD₄, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD₄/CD₈ были снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц и у больных только СД.

Уровни лимфоцитов CD₈ не отличались от аналогичных показателей контрольной группы, однако были значимо ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП.

Уровни натуральных киллеров (NK) — лимфоцитов CD₁₆ у участников с СД и ИМП оказались существенно выше, чем у здоровых лиц, но меньше, чем у пациентов только с СД.

Количество активированных лимфоцитов (HLA-DR) превысило показатель контрольной группы, но не отличалось от аналогичного показателя у больных СД без ИМП (табл. 1).

На фоне традиционной базисной терапии ИМП общая популяция Т-лимфоцитов (CD₃, CD₄) увеличилась, ИРИ также значительно вырос, однако даже через 8 недель не достиг нижней границы нормы и показателя контрольной группы. Уровни NK (CD₁₆) снизились, но не до показателя здоровых людей.

Включение в базисную терапию иммуномодулятора Имунофана способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов CD₃, CD₄ и ИРИ (CD₄/CD₈). Содержание CD₃, CD₄ хотя и не достигло аналогичного показателя у практически здоровых лиц, находилось ближе к верхней границе нормы. Через 8 недель уровни CD₄ выросли и, находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей.

Содержание CD₈ под влиянием Имунофана несущественно повысилось (почти в пределах нормальных значений).

В результате количественных изменений Т-хелперов и Т-супрессоров сниженный ИРИ у получавших Имунофан больных восстановился до показателя участников контрольной группы. Субпопуляция CD₁₆ продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Содержание HLA-DR под влиянием Имунофана превысило верхнюю границу нормального диапазона.

У всех больных СД 2 типа (с и без ИМП) были снижены все изучаемые показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета: ФАЛ, спонтанный и стимулированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТ сп. и НСТ ст.) (табл. 2). В результате базисной терапии показатели фагоцитоза повысились: ФАЛ и НСТ сп. — до нижнего референсного

Показатели клеточного иммунитета у участников исследования, Me (25; 75)
Cellular immunity parameters in study subjects, Me (25; 75)

Показатели / Parameter	Здоровые люди ₁ / Healthy subjects ₁	Больные СД 2 типа ₂ / T2DM patients ₂	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
CD ₃ , % (норма / normal range — 50–70)	73 (68; 76)	53,5 (47; 59)	46 (41; 49)	55 (46; 63)	49 (46; 58)	68,5 (67; 70)
P	–	p ₁₋₂ = 0,009 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,006 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ = 0,005	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001
CD ₄ , % (норма / normal range — 35–45)	40 (38; 43)	37,5 (34; 44)	33 (31; 38)	37 (33; 41)	35,5 (33; 40)	46 (44; 48)
P	–	p ₁₋₂ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,003 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,007 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ = 0,005 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ = 0,043 p ₅₋₆ < 0,001
CD ₈ , % (норма / normal range — 15–25)	22 (21; 24)	29 (23; 36)	24 (23; 27)	24 (21; 26)	22,2 (21; 25)	25,6 (24,5; 26,6)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,005 p ₃₋₅ < 0,001	p ₄₋₆ < 0,001	–	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001
CD ₄ /CD ₈ (норма / normal range — 1,7–2,2)	1,83 (1,68; 2,00)	1,30 (1,17; 1,75)	1,39 (1,19; 1,53)	1,49 (1,29; 1,81)	1,60 (1,60; 1,60)	1,79 (1,79; 1,80)
P	–	p ₁₋₂ = 0,042 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,029 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,038 p ₃₋₄ = 0,011 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₅₋₆ < 0,001
CD ₁₆ , % (норма / normal range — 6–18)	12 (9; 14)	35 (32; 39)	35,5 (32; 40)	25 (21; 30)	29,5 (26; 31)	37,9 (35,1; 39,7)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ = 0,004 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001
HLA-DR, % (норма / normal range — 12–20)	13 (10; 17)	16 (12; 18)	15,5 (11; 19)	35 (31; 37)	21 (19; 26)	39,5 (36; 59)
P	–	p ₁₋₂ = 0,0039 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,035 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ = 0,033	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИМП — инфекция мочевых путей, СД — сахарный диабет, V1 — до лечения, V4 — через 8 недель лечения.

Note: Abbreviations in Tables 1, 2, and 3: DM = diabetes mellitus; UTI = urinary tract infection; V1 = before treatment; V4 = after eight weeks of treatment.

значения, а НСТ ст. даже не достиг его. Терапия Имунофаном восстановила сниженные показатели: ФАЛ выросла до уровня у участников контрольной группы через 2 недели лечения, а через 8 недель (V4) превысила его и референсные значения. Показатель НСТ сп. в острую фазу ИМП был даже

ниже, чем у больных СД без ИМП. Через 8 недель, в фазу поздней реконвалесценции, на фоне лечения Имунофаном он стал выше аналогичного показателя у здоровых лиц. Значение НСТ ст. достигло нижней границы нормы через 4 недели, а значения здоровых людей — через 8 недель.

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов у участников исследования, Ме (25; 75)
Phagocytic activity of white blood cells (WBC) in study subjects, Me (25; 75)

Показатели / Parameter	Здоровые люди ₁ / Healthy subjects ₁	Больные СД 2 типа ₂ / T2DM patients ₂	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
Фагоцитарная активность лейкоцитов, % / Phagocytic activity of WBC, % (норма / normal range — 50–65)	60 (54; 66)	16 (12; 29)	32 (21; 37)	48 (41; 55)	39 (29; 43)	69 (65; 77)
P	—	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,008 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,018 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ = 0,005 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ = 0,015	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001
Тест с нитросиним тетразолием спон- танный, усл. ед. / Spontaneous nitroblue tetrazolium test, conventional units (норма / normal range — 0,4–0,7)	0,65 (0,54; 0,72)	0,37 (0,28; 0,46)	0,41 (0,28; 0,49)	0,58 (0,54; 0,64)	0,27 (0,22; 0,34)	0,76 (0,68; 1,11)
P	—	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ = 0,008 p ₂₋₆ = 0,002	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ = 0,007 p ₅₋₆ < 0,001
Тест с нитроси- ним тетразолием стимулирован- ный, усл. ед. / Induced nitroblue tetrazolium test, conventional units (норма / normal range — 0,85–1,1)	0,96 (0,85; 1,01)	0,54 (0,46; 0,65)	0,53 (0,46; 0,65)	0,66 (0,57; 0,79)	0,49 (0,40; 0,56)	0,99 (0,84; 1,12)
P	—	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ = 0,034	p ₁₋₄ = 0,002 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₅₋₆ < 0,001

Содержание IgM у больных из группы Имунофана не отличалось от такового у участников контрольной группы, но было выше сниженного уровня у больных СД 2 типа без ИМП и в процессе комплексного лечения с включением Имунофана не изменилось (табл. 3).

Уровень IgG при ИМП находился в диапазоне нормальных значений, но был ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП. На фоне базисной терапии ИМП он значительно увеличился, превысив референсные значения и аналогичный показатель у здоровых людей. У больных, получавших Имунофан, уровень IgG значимо повысился, но только до значения у пациентов с СД 2 типа без ИМП.

В обеих группах с ИМП концентрация IgA увеличилась в результате терапии, но только на фоне лечения Имунофаном поднялась до значения у здоровых участников.

Важную роль в реализации воспалительной реакции на внедрение инфекционного агента, а также контроля иммунного реагирования отводят цитокинам. Нами установлено, что уровни всех исследованных цитокинов у больных СД 2 типа без ИМП и в острую фазу ИМП на фоне СД были увеличены (табл. 4). В обеих группах с ИМП концентрация ИЛ-4 превысила таковую у больных только СД 2 типа. В группе получавших базисную терапию ИМП содержание ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β не отличалось от показателей у больных СД без ИМП.

В динамике течения инфекционного процесса в группе базисной терапии уровень ИЛ-4 не изменился. У пациентов, получавших Имунофан, наблюдалось его значимое снижение, однако он оставался выше уровня у больных СД без ИМП.

Повышенные концентрации ИЛ-6 на фоне базисной терапии и на фоне лечения Имунофаном значимо не снизились.

Содержание ФНО-α через 8 недель, в позднюю фазу реконвалесценции, на фоне базисной терапии ИМП даже выросло, в группе Имунофана значительно уменьшилось и стало меньше такового у пациентов с СД без ИМП.

Иммунокорректирующий эффект Имунофана проявился и в динамике показателя ИЛ-1β: он значительно снизился, а на фоне базисной терапии не изменился даже через 8 недель.

Таблица 3 / Table 3

Показатели основных фракций иммуноглобулинов у участников исследования, Ме (25; 75)
Major immunoglobulin classes in study subjects, Me (25; 75)

Показатели, г/л / Parameter, g/L	Здоровые люди ₁ / Healthy subjects ₁	Больные СД 2 типа ₂ / T2DM patients ₂	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
IgM (норма / normal range — 0,4–2,3)	2,11 (1,82; 2,36)	1,04 (0,76; 1,34)	1,12 (0,96; 1,48)	1,64 (1,45; 2,12)	1,71 (1,34; 2,21)	1,88 (1,64; 2,01)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ = 0,030 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	–	–	–
IgG (норма / normal range — 7,0–16,0)	15 (12; 17)	17 (15,8; 19)	15,8 (14,3; 18,8)	25 (21,45; 31)	14,14 (12,76; 14,9)	17,8 (17,1; 18,4)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,045 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001	p ₃₋₄ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001	–	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001
IgA (норма / normal range — 0,7–4,0)	3,04 (2,34; 3,79)	1,66 (1,36; 2,42)	1,54 (1,35; 1,77)	1,92 (1,65; 2,21)	0,97 (0,67; 1,38)	3,41 (3,11; 3,71)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ = 0,004	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₅₋₆ < 0,001

Таблица 4 / Table 4

Уровни интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО) α у участников исследования, Ме (25; 75)
Interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF)-α in study subjects, Me (25; 75)

Показатели, пг/мл / Parameter, pg/mL	Здоровые люди ₁ / Healthy subjects ₁	Больные СД 2 типа ₂ / T2DM patients ₂	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
ИЛ-4 / IL-4 (норма / normal range — 0–5,0)	6,09 (4,09; 6,60)	19,04 (13,78; 20,85)	26,2 (20,5; 33,8)	24,3 (19,9; 26,6)	25,2 (19,3; 2,5)	22,0 (14,2; 30,3)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,006 p ₂₋₅ = 0,010	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ = 0,007	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ = 0,007
ИЛ-6 / IL-6 (норма / normal range — 0–10,0)	4,92 (3,77; 8,67)	19,22 (14,38; 21,82)	19,1 (14,3; 25,7)	19,8 (18,8; 24,1)	17,5 (14,5; 19,0)	14,9 (13,0; 18,5)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₅ = 0,038 p ₂₋₆ = 0,013	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ = 0,007	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ < 0,001

Показатели, пг/мл / Parameter, pg/mL	Здоровые люди ₁ / Healthy subjects ₁	Больные СД 2 типа ₂ / T2DM patients ₂	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
ФНО-α / TNF-α (норма / normal range — 0–6,0)	8,39 (6,38; 10,09)	19,26 (13,78; 24,29)	15,2 (10,35; 27,4)	20,7 (19,3; 24,8)	17,0 (15,5; 21,6)	9,5 (8,0; 18,0)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,005 p ₂₋₅ = 0,001 p ₂₋₆ = 0,018	p ₁₋₃ = 0,003 p ₃₋₄ = 0,028 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,001 p ₄₋₆ = 0,004	p ₁₋₅ < 0,001	p ₅₋₆ = 0,004
ИЛ-1β / IL-1β (норма / normal range — 0–11,0)	9,11 (7,56; 11,29)	19,33 (15,64; 24,79)	19,3 (15,4; 23,9)	20,7 (17,7; 25,6)	19,0 (18; 22)	15,5 (13,5; 17,5)
P	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	p ₁₋₄ < 0,0011 p ₄₋₆ < 0,001	p ₁₋₅ < 0,001	p ₁₋₆ < 0,001 p ₅₋₆ < 0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное комплексное исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета позволило установить наличие у больных СД 2 типа хронического иммунного неспецифического воспалительного процесса, которое привело к ВИД; снижению содержания CD₃ и CD₄, CD₄/CD₈ (ИРИ), росту уровня CD₁₆, нарушению фагоцитарного звена врожденного иммунитета, уменьшению ФАЛ, метаболической и бактерицидной активности (НСТ сп., НСТ ст.), гуморального звена иммунитета, уровня IgA и дисрегуляции цитокинового профиля.

Базисная терапия не привела к нормализации клеточного звена адаптивного иммунитета: ИРИ был ниже нормальных показателей, что свидетельствует о сохраняющемся иммунном отклонении. На фоне же терапии Имунофаном ИРИ нормализовался. Более значительное повышение содержания В-лимфоцитов в результате иммунокорректирующей терапии способствовало нормализации соотношения фракций иммуноглобулинов за счет увеличения уровня IgA и некоторого торможения синтеза IgG. Сохраняющийся повышенный уровень IgG в позднюю фазу реконвалесценции может привести

к развитию иммунного воспаления в почечной ткани и прогрессированию ДН.

Лечение Имунофаном нормализовало показатели фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. При ИМП на фоне СД отмечено повышение содержания всех цитокинов, что подтверждает наличие иммунного воспаления у больных СД 2 типа. В острую фазу ИМП только уровень ИЛ-4 превысил показатель в группе СД без ИМП, что свидетельствует о Th-II иммунном ответе. Концентрации всех изученных провоспалительных цитокинов снизились до значений у больных только СД 2 типа лишь при лечении Имунофаном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета показало, что при инфекции мочевых путей (ИМП) на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение Имунофана в терапию ИМП корригирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://diaregistry.ru/> (дата обращения — 02.03.2020). [The Federal Register of Diabetes Patients. URL: <http://diaregistry.ru/> (Accessed 02.03.2020) (in Russian)]
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21(3): 160–9. [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes (2013–2016). Diabetes Mellitus. 2018; 21(3): 160–9. (in Russian)]
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА; 2009. 480 с. [Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. M.: MIA; 2009. 480 p. (in Russian)]
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012; 1: 45–49. [Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnosis and treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 1: 45–49. (in Russian)]
5. Урология. Российские клинические рекомендации. М.; 2016. 492 с. [Russian clinical recommendations of urology. M.; 2016. 492 p. (in Russian)]
6. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 376 с. [Nikulin B.A. Assessment and correction of the immune status. M.: GEOTAR-Media; 2007. 376 p. (in Russian)]
7. Павлов В.Н., Мусин Д.Р., Алексеев А.В., Гатиятуллина Р.С., Ишемгулов Р.Р., Насибуллин И.М. и др. Эффективность применения пиобактериофага и

показатели водно-электролитного баланса у больных мочекаменной болезнью. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(2): 30–3. [Pavlov V.N., Musin D.R., Alekseev A.V., Gatiyatullina R.S., Ishemgulov R.R., Nasibullin I.M. et al. The effectiveness of the use of pyobacteriophage and indicators of water-electrolyte balance in patients with urolithiasis disease. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2010; 5(2): 30–3. (in Russian)]

8. Павлов В.Н., Пушкарев А.М. Иммунобиологические подходы в профилактике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у урологических больных. В кн.: Алиев Ю.Г., Арефьева О.А., Асфандияров Ф.Р., Батюшин М.М., Беджанян С.К., Белова А.Н. и др. Инфекции и воспаления в урологии. М.; 2019: 76–116. [Pavlov V.N., Pushkarev A.M. Immunobiological approaches in the prevention and treatment of infectious and inflammatory complications in urological patients. In: Aliev Yu.G., Arefiev O.A., Asfandiyarov F.R., Batyushin M.M., Bejanyan S.K., Belova A.N. et al. Infections and inflammations in urology. M.; 2019: 76–116. (in Russian)]
9. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J., Netten P.M., Collet T.J., Hoepelman A.J.; Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. Diabetes Care. 2000; 23(12): 1737–41. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1737
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А., Кулинцова Я.В. Лабораторные показатели как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций. Вестник новых медицинских технологий. 2017; 4: 186–93. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Berezhnova T.A., Zemskova V.A., Kulintsova Ya.V. Laboratory indications as markers of diagnosis and immunotherapy of infections. Bulletin of New Medical Technologies. 2017; 4: 186–93. (in Russian)]

Поступила / Received: 03.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2020