

УДК 616.61-002.3-036.11-085.847-06:616.15-07

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТЭС-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Тиликин Виталий Сергеевич
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Каде Азамат Халидович – д.м.н., профессор
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Занин Сергей Александрович – к.м.н
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Измайлова Наталия Викторовна
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

В данной работе рассматривается возможность использования метода ТЭС-терапии для нормализации цитокинового статуса и повышения эффективности комплексного лечения больных острым пиелонефритом. Метод транскраниальной электростимуляции разработан в Институте физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук. Принцип лечебного воздействия основан на избирательной чрезкожной электростимуляции эндорфиновых механизмов мозга посредством электродов, размещенных на коже лба и сосцевидных отростков. Через 10–15 минут после начала стимуляции происходят усиленное выделение эндорфинов и значительное повышение их концентрации в мозге, спинномозговой жидкости и крови.

Ключевые слова: ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ, ЦИТОКИНЫ, ТЭС-ТЕРАПИЯ, ЛЕЙКОЦИТОЗ.

UDK 616.61-002.3-036.11-085.847-06:616.15-07

PECULIARITIES OF HORMONAL BACKGROUND AND CYTOKINE STATUS DURING THE TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION (TES) IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PYELONEPHRITIS

Tilikin Vitalii Sergeevich
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

Kade Azamat Khalidovich – MD, professor
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

Zanin Sergei Alexandrovich – MD
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

Izmailova Natalia Viktorovna
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

The article presented suggested the TES - therapy for cytokine status normalization and increasing of complex treatment efficacy for patients with acute pyelonephritis. Transcranial electrostimulation was elaborated in pavlov's physiology institute of russian academy of science. Principle of the method based on selected percutaneous electrostimulation of brain endorphine mechanisms by means of electrodes placed on forehead and mastoid skin. In 10-15 min after stimulation start the increased endorphine releasing has taken place. Endorphine concentration in brain, cerebrospinal fluid and blood also increased significantly.

Key words: ACUTE PYELONEPHRITIS, CYTOKINES, TES-THERAPY, LEUKOCYTOSIS.

Введение. Острый пиелонефрит (ОП) представляет собой инфекционное заболевание почек воспалительной природы, которое сопровождается поражением интерстиция, чашечек и лоханок. ОП является одним из довольно широко распространенных заболеваний – порядка 16 человек на 100 тыс. населения в год. Развитие воспалительного процесса в почках у таких больных сопровождается развитием системной воспалительной реакции с изменением цитокинового профиля и нарушением гормонального фона.

В эксперименте показано, что разрушение паренхимы почек на 90 % обусловлено провоспалительными цитокинами [1]. Поэтому так важно корригировать происходящие изменения в цитокиновом каскаде у больных ОП. Несмотря на то, что появляются новые препараты для лечения воспалительных заболеваний почек, обладающих более высокими селективными свойствами и эффективностью, тем не менее они имеют побочные эффекты, а также противопоказания, ограничивающие возможность их использования. Поэтому лечение ОП остается одной из актуальных проблем современной урологии. Применение транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) для лечения больных ОП может повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний почек, снизить частоту возможных осложнений.

Целью исследования явилось выявление возможности использования метода ТЭС-терапии для нормализации цитокинового статуса и повышения эффективности комплексного лечения больных ОП.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе произведена оценка цитокинового статуса и гормонального профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, β -эндорфины, кортизол, АКТГ) у 81 больной с острым серозным пиелонефритом (ОСП), находящихся на стационарном лечении в урологическом отделении МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО» города Краснодара.

Критерии включения пациенток в исследование: возраст женщин – не моложе 18 и не старше 40 лет, отсутствие беременности, наличие неосложненного ОСП, отсутствие аритмий сердца, отсутствие в анамнезе больных судорожных состояний, эпилепсии, травм и опухолей головного мозга, тиреотоксикоза, добровольное согласие на участие в исследовании. Все больные с ОСП, в соответствии с поставленной целью и обозначенными задачами, случайным образом были разделены на две группы. Группа I – сравнения ($n = 41$) – больные ОСП, получающие только стандартное лечение. Группа II – основная ($n = 40$) – больные ОСП, которым в комплексе со стандартной терапией проводили курс ТЭС-терапии в течение 7 дней по 40 минут. Все исследования в обеих группах осуществлялись в первые сутки и в динамике на 8-е сутки пребывания в стационаре.

Курс ТЭС-терапии проводили импульсным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург) в анальгетическом режиме. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistika 6». Данные работы представлены в виде M – средних значений и m – стандартного отклонения средних величин. Сравнение выборок проводилось по непараметрическому критерию Вилкоксона, с установлением уровня значимости: $*p \leq 0,05$ и $**p \leq 0,01$.

Результаты исследования и обсуждение. Содержание кортизола, АКТГ, про- и противовоспалительных цитокинов и β -эндорфинов определяли у пациенток обеих групп. Результаты исследования представлены в таблице.

ИЛ-1 β – провоспалительный цитокин, продуцируется клетками воспаления, вызывает: высвобождение и экспрессию других воспалительных медиаторов (цитокинов / факторов роста, хемокинов, биоактивных липидов, металлопротеиназ и активных радикалов

кислорода, адгезивных рецепторов), пролиферацию резидентных клеток, накопление экстрацеллюлярного матрикса [3, 6]. В группе пациенток, получающих только стандартное лечение, отмечалось недостоверное снижение уровня ИЛ-1 β ($p \geq 0,05$) (см. рис.). При комплексном использовании ТЭС-терапии у больных произошло достоверное снижение уровня этого цитокина ($p \leq 0,05$) (см. табл.).

Таблица – Динамика уровня исследуемых биологически активных веществ, содержащихся в плазме и сыворотке крови больных ОСП, на фоне стандартного лечения и в комплексе с ТЭС-терапией

Показатель	Группа I (1-е сутки) $n = 41$	Группа I (8-е сутки)	Группа II (1-е сутки) $n = 40$	Группа II (8-е сутки)
Кортизол, нмоль/л	573,6 \pm 24,96	398,1 \pm 24,49	512,9 \pm 17,27	566,2 \pm 32,4
АКТГ пмоль/л	2,0 \pm 0,19	2,3 \pm 0,22	3,0 \pm 0,16	6,3 \pm 0,38**
ИЛ-1 β , пг/мл	3,0 \pm 0,3	1,1 \pm 0,2	6,9 \pm 1,35	1,3 \pm 0,38*
ИЛ-2, пг/мл	3,8 \pm 0,23	3,8 \pm 0,32	4,3 \pm 0,23	4,8 \pm 0,32
ИЛ-4, пг/мл	2,45 \pm 0,16	3,9 \pm 0,69	3,9 \pm 0,58	5,7 \pm 1,13*
ИЛ-6, пг/мл	44,3 \pm 5,9	3,1 \pm 0,64**	38,1 \pm 8,4	1,0 \pm 0,42**
ИЛ-10, пг/мл	4,19 \pm 0,43	0,25 \pm 0,08*	5,2 \pm 1,14	0,2 \pm 0,04**
β -эндорфины, нмоль/л	3,2 \pm 0,5	2,8 \pm 0,37	2,3 \pm 0,6	2,8 \pm 0,5**

Примечание: * – $p \leq 0,05$ в сравнении с показателями при поступлении и через 8 суток лечения в каждой группе; ** – $p \leq 0,01$ в сравнении с показателями при поступлении и через 8 суток лечения в каждой группе.

ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин – ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов. Совместно с другими цитокинами ИЛ-4 способствует пролиферации тучных клеток. ИЛ-4 отвечает за активность гуморального звена. Он участвует не только в развитии провоспалительных реакций, но и играет значительную роль в процессах хронизации [3]. В группе I больных ОСП отмечалась только тенденция к повышению уровня ИЛ-4 (см. табл., рис.) в плазме крови к концу лечения ($p > 0,05$). В группе II отмечено достоверное увеличение уровня этого цитокина ($p \leq 0,05$).

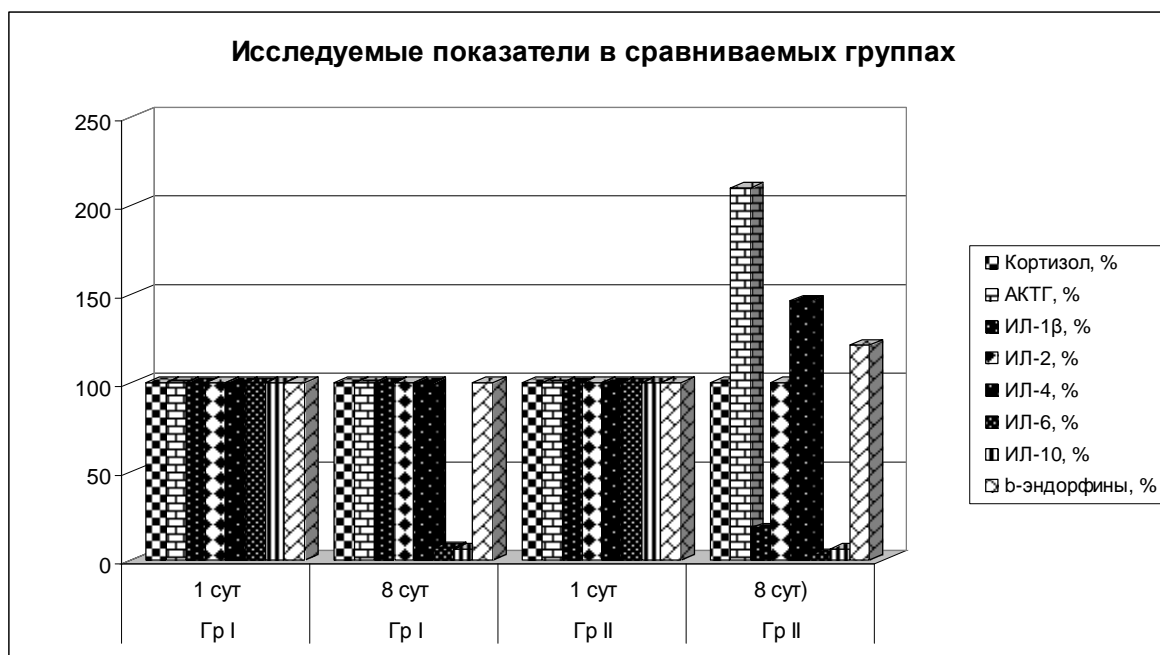


Рисунок. Исследуемые показатели в группах I и II больных ОСП

ИЛ-6 относится к провоспалительным мультифункциональным цитокинам. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Уровень ИЛ-6 повышается при воспалительных процессах. Его определение и мониторинг являются более чувствительным тестом, чем С-реактивный белок, особенно на ранних стадиях воспалительного процесса [3, 4]. Повышение уровня ИЛ-6 в крови и моче наблюдается у больных с гломерулонефритами [5]. Отмечена корреляция между уровнем ИЛ-6 в моче и стадией гломерулонефрита. Увеличение его концентрации в плазме крови при пиелонефрите сочетается с генерализованным повреждением эндотелия [2], что запускает основные звенья патогенеза этого заболевания: преобладание синтеза эндотелием вазоконстрикторных веществ, увеличение проницаемости сосудистой стенки, активация свертывающей системы крови, повышение вязкости крови, нарушения микроциркуляции. По литературным данным, при заболевании ОСП происходит активация провоспалительного звена

цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [2, 4]. Увеличения концентрации этих веществ в крови пропорционально степени тяжести пиелонефрита [4, 5]. В группах I и II больных ОСП содержание ИЛ-6 в крови к концу лечения достоверно уменьшилось ($p \leq 0,01$) (см. табл., рис.). Однако в группе II больных ОСП этот показатель уменьшился в 38 раз, по сравнению с исходным уровнем, а в группе I содержание этого интерлейкина уменьшилось только в 14 раз.

ИЛ-10 также относится к числу противовоспалительных цитокинов. Он снижает продукцию провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ингибирует экспрессию рецепторов к ним, уменьшает антигенпредставляющую способность моноцитов и макрофагов [4, 5].

В плазме крови у больных ОСП в I группе уровень ИЛ-10 на фоне стандартного лечения достоверно снижался в 17 раз при уровне значимости $p \leq 0,05$. В группе II больных ОСП также отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-10, но в 26 раз при уровне значимости $p \leq 0,01$ (см. табл., рис.). Полученные данные свидетельствуют об уменьшении уровня ИЛ-10 (противовоспалительное звено) на фоне проводимого лечения острого пиелонефрита, особенно в комплексе с ТЭС-терапией. Эти изменения цитокинового статуса возникают компенсаторно и связаны со снижением активности воспалительного процесса (уменьшение уровня ИЛ-6).

К 8-м суткам течения ОСП в группе I больных ОСП уровень β -эндорфина достоверно не изменился. Проведение ТЭС-терапии у пациенток II группы сопровождалось статистически достоверным повышением содержания β -эндорфина ($p \leq 0,01$). На 8-е сутки течения ОСП во II группе на фоне ТЭС-терапии концентрация β -эндорфина в сыворотке крови достоверно увеличивалась на 22,2 % ($p \leq 0,01$). Таким образом, к концу лечения пациенток концентрация β -эндорфина в сыворотке крови во II группе была выше, чем в I группе, на 13,8 % в связи

с активацией образования эндогенных опиоидных пептидов при воздействии ТЭС-терапии (см. табл., рис.).

Уровень АКТГ в крови при поступлении больных I группы составил $3,1 \pm 0,19$ пмоль/л, во II группе – $3,0 \pm 0,16$ пмоль/л. Достоверных отличий от нормальных показателей не отмечалось. Содержание этого гормона в I группе больных ОСП в ходе стандартной терапии не претерпевало значительных изменений, и к 8-м суткам оно составило $2,8 \pm 0,22$ пмоль/л ($p > 0,05$) (см. табл., рис.). Включение ТЭС-терапии в комплексное лечение ОСП у пациенток группы II сопровождалось достоверным повышением уровня АКТГ в плазме крови: на 8-е сутки его уровень составил $6,3 \pm 0,38$ пмоль/л при уровне значимости $p \leq 0,01$.

Содержание утреннего кортизола у пациенток I группы при поступлении составило $573,6 \pm 24,96$ нмоль/л; II группы – $535,9 \pm 17,27$ нмоль/л. Достоверных отличий от нормальных показателей не отмечалось. Уровень кортизола у пациенток I группы за время пребывания в стационаре снижался на 31 % и на 8-е сутки составлял $398,1 \pm 24,49$ нмоль/л ($p > 0,05$). В II группе больных ОСП после сеансов ТЭС-терапии через 8 суток лечения происходило достоверное повышение уровня кортизола до $610,1 \pm 32,4$ нмоль/л ($p \leq 0,05$). Его уровень увеличивался на 13,8 %, по сравнению с первым днём (см. табл., рис.).

Таким образом, использование ТЭС-терапии в комплексном лечении больных ОСП ускоряет восстановление цитокинового гомеостаза и гормонального фона. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа у пациенток с ОСП более значительно, чем стандартное лечение, т.е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Ермоленко В.М. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – С. 596–657.

2. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30–44.
3. *Dimitrakova E., Kostov I.* Studies on the level of proinflammatory cytokines IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF-a in pregnant women with acute pyelonephritis // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 3–6.
4. *Gürgöze M. K. et al.* Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 1445–1448.
5. *Rodríguez L. M. et al.* Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 429–433.
6. *Sheu J. N. et al.* Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring // *Nephrology (Carlton)*. – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. 487–493.