

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

**ВЛИЯНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ИНТЕРЛЕЙКИНА
4, 6, 10 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

²Тиликин В.С., ²Каде А.Х., ³Лебедев В.П., ²Губарева Е.А., ²Занин С.А., ²Туровая А.Ю.,
¹Измайлова Н.В., ²Вчерашнюк С.П.

¹МБУЗ «Городская больница № 2» Краснодарское многопрофильное
лечебно-диагностическое объединение, Краснодар;

²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации»,
Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru;

³Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Центр Транскраниальной
электростимуляции, Санкт-Петербург

Острый пиелонефрит – одно из частых заболеваний почек, встречающееся в любом возрасте и занимающее по распространенности второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Частота возникновения острого пиелонефрита в России составляет 0,9–1,3 млн в год. Развитие воспалительного процесса в почках сопровождается изменением цитокинового профиля у больных острым пиелонефритом. В экспериментах показано, что разрушение паренхимы почек на 90% обусловлено провоспалительными цитокинами. 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. При этом ток со специальными характеристиками проникает через мягкие и костные ткани головы и воздействует, в конечном итоге, на определенные противобольевые и чувствительные структуры головного мозга. Через 10–15 минут после начала стимуляции происходит усиление выделения эндорфинов и значительное повышение их концентрации в мозге, спинномозговой жидкости и крови.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, цитокины, ТЭС-терапия, лейкоцитоз

**INFLUENCE OF TES-THERAPY ON DYNAMICS INTERLEUKINES
4, 6, 10 AT PATIENTS WITH THE ACUTE PYELONEPHRITIS**

²Tilikin V.S., ²Kade A.K., ³Lebedev V.P., ²Gubareva E.A., ²Zanin S.A.,
²Turovaja A.Y., ¹Izmailova N.V., ²Vcherashnyuk S.P.

¹Municipal budgetary establishment of public health services City hospital № 2 Krasnodar versatile
medical-diagnostic association, Krasnodar;

²Kuban state medical university of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian
Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru;

³Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences Electrostimulation center
Transcranial, St.-Petersburg

Acute pyelonephritis – one of frequent diseases of the kidneys, meeting at any age and a second place taking on prevalence after acute respiratory virus infections. Frequency of occurrence of a acute pyelonephritis in Russia makes 0,9–1,3 million a year. Development of inflammatory process in kidneys is accompanied by change cytokine's a profile at sick of a acute pyelonephritis. In experiments it is shown that destruction fabric kidneys on 90% is caused proinflammatory cytokine's. In the given work possibility of use of a method of TES-THERAPY for normalisation cytokynes the status and increase of efficiency of complex treatment of patients acute pyelonephritis is considered. The method transcranial electrostimulations is developed in Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences Electrostimulation center Transcranial. The principle of medical influence is based on selective transcuteaneous electrostimulations endorfins mechanisms of a brain by means of the electrodes placed on a skin of a forehead and mastoideus of shoots. Thus the current with special characteristics gets through soft and bone fabrics of a head and influences, finally, on defined antipain and sensitive structures of a brain. In 10–15 minutes after the stimulation beginning there is an allocation strengthening endorfins and substantial increase of their concentration in a brain, a spinal liquid and blood.

Keywords: a acute pyelonephritis, cytokines, TES-THERAPY, leukocytosis

Острый пиелонефрит (ОП) – самое частое заболевание почек, встречающееся в любом возрасте и занимающее по распространенности второе место после острых респираторно-вирусных инфекций. У 33% больных развиваются гнойно-деструктивные формы воспаления почек. Часто-

та возникновения острого пиелонефрита в России составляет 0,9–1,3 млн случаев ежегодно, или 100 больных на 100 тыс. человек. Среди больных ОП преобладают женщины. На 10 тыс. женщин приходится 11,7 госпитализаций, а на 10 тыс. мужчин – только 2,4. За последние годы отмечает-

ся тенденция к росту заболеваемости ОП с атипичным течением. Это обусловлено как улучшением диагностики, так и возросшей вирулентностью микроорганизмов, изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций при стандартной антибактериальной терапии. Развитие воспалительного процесса в почках сопровождается изменением цитокинового профиля у таких больных. Определение цитокинов в клинике преследует различные цели: оценку тяжести течения процесса, эффективности терапии, прогнозирования развития осложнений. Бактериальная инвазия почечной ткани вызывает миграцию в очаги воспаления гранулоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, которые, с одной стороны, усиливают антибактериальную защиту (например, макрофаги производят фермент ацилксиацилгидролазу, способную нейтрализовать действие микробного липополисахарида, усиливают фагоцитоз), а с другой, продуцируя цитокины и другие биологически активные вещества, могут вызвать деструкцию почечной ткани. В эксперименте показано, что разрушение паренхимы почек на 90% обусловлено цитокинами [1]. И, именно, поэтому так важно корректировать происходящие изменения в цитокиновом каскаде.

Необходимо обратить внимание на то, что постоянно появляются новые препараты для лечения воспалительных заболеваний почек и, хотя они и обладают более высокими селективными свойствами и более высокой эффективностью, тем не менее они имеют побочные эффекты, а также противопоказания, ограничивающие возможность использования препарата. Немаловажным фактором является стоимость препаратов, что делает их недоступными даже для средних слоев населения. Поэтому лечение ОП остается одной из актуальных проблем современной урологии. Использование транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) для лечения больных острым пиелонефритом может повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний почек, снизить частоту их осложнений, поэтому 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 клинико-лабораторных, биохимических показателей и цитокинового профиля (ИЛ-4, -6 и -10) у 81 больной с ОП, находящихся на стационарном лечении в уро-

логическом отделении МБУЗ «ГБ №2 КМЛДО» города Краснодара. Диагноз был установлен на основании типичных признаков ОП (боли в поясничной области, болезненное учащенное мочеиспускание, фебрильная температура тела, лейкоцитоз в общем анализе крови и лейкоцитурия (пиурия) в общем анализе мочи). При постановке диагноза руководствовались Международной статистической классификацией болезней (МКБ-10, 1992; русский перевод-1995) и рекомендациями экспертов ВОЗ, 1998.

Сформулированы следующие критерии отбора пациентов для проводимого исследования:

- 1) возраст пациенток не моложе 18 лет и не старше 50 лет;
- 2) отсутствие беременности у пациенток;
- 3) наличие неосложненного ОП;
- 4) отсутствие аритмий сердца;
- 5) отсутствие в анамнезе судорожных состояний, эпилепсии, травм и опухолей головного мозга, тиреотоксикоза;
- 6) добровольное согласие на участие в исследовании, подтвержденное подписанным согласием в исследовании.

Все пациентки с ОП в соответствии с заданными целями и поставленными задачами были разделены на две группы: 1 группа – группа сравнения ($n = 41$) – больные ОП, получающие стандартное лечение заболевания. 2 группа – основная группа ($n = 40$) – больные ОП, которым в комплексе со стандартной терапией проводили курс ТЭС-терапии в течение 7 дней по 40 минут. Биохимические исследования в обеих группах проводились в 1-е 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. Особенностью электрического воздействия, проводимого с помощью аппаратов «ТРАНСАИР-03», является стимуляция специальными электрическими прямоугольными импульсами тока фиксированной частоты и длительности. Сеансы ТЭС-терапии проводили со второго дня стационарного лечения в режиме биполярного импульсного тока ежедневно, в дневные часы. Под электроды применяли прокладки из 16 слоев белой фланели, смоченные водопроводной водой. Сеансы проводили в режиме биполярного импульсного тока ежедневно в течение 6–7 дней, силу тока подбирали индивидуально (от 1 до 2 мА, в среднем 1,7 мА). Постоянными оставались частота (77 Гц) и длительность прямоугольных импульсов (3,5–4 мс). Длительность 1-го сеанса во всех случаях составляла 15 минут, всех последующих – 40 минут.

Исследовали цитокиновый профиль (ИЛ-4, -6 и -10) в крови пациенток с ОП. Забор крови в группах I сравнения и II основной производили дважды: при поступлении и на 8-е сутки. Кровь набирали из локтевой вены натощак в 6–7 часов утра в количестве 10 мл. Охлажденные до 4°C пробирки «Vacuette» объемом 4 и 3 мл с ЭДТА наполняли частью крови (7 мл) и центрифугировали ее в течение 10–15 минут со скоростью 1500 об/мин. Полученную плазму замораживали до -20°C в эпиндорфах. В плазме крови пациентов определяли уровень цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем «Bender MedSystems, BMS225/2 IL-4», «Bender MedSystems, BMS213/2 IL-6» и «Bender

MedSystems, BMS215/2 IL-10» (ЗАО «БиоХимМак», г. Москва, Ленинские горы) на микропланшетном ридере «Multiscan Multisort» фирмы «Labsystems» на базе МБУЗ ГБ №2 «КМЛДО» города Краснодара.

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 $*p \leq 0,01$.

Динамика уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови больных острым пиелонефритом на фоне стандартного лечения и в комплексе с ТЭС-терапией

Показатель	Группа I (1 сутки) n = 41	Группа I (8 сутки)	Группа II (1 сутки) n = 40	Группа II (8 сутки)
ИЛ-4, пг/мл	2,45 ± 0,16	3,9 ± 0,69	3,9 ± 0,58	5,7 ± 1,13*
ИЛ-6, пг/мл	44,3 ± 5,9	3,1 ± 0,64**	38,1 ± 8,4	1,0 ± 0,42**
ИЛ-10, пг/мл	4,19 ± 0,43	0,25 ± 0,08*	5,2 ± 1,14	0,2 ± 0,04**

Примечания:

* – $p \leq 0,05$ в сравнении между показателями при поступлении и через 8 суток лечения в каждой группе;

** – $p \leq 0,01$ в сравнении между показателями при поступлении и через 8 суток лечения в каждой группе.

ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин – ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов, участвует в переключении синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE.

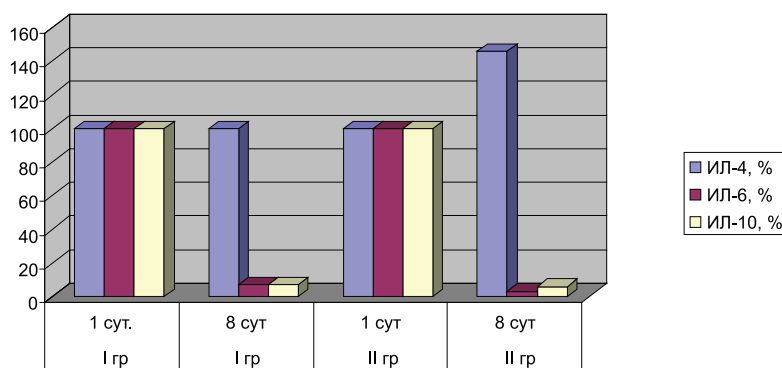
Совместно с другими цитокинами ИЛ-4 способствует пролиферации тучных клеток. ИЛ-4 – цитокин, отвечает за активность гуморального звена. Он участвует не только

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание цитокинов определяли у пациенток обеих групп. Группа I (стандартное лечение острого пиелонефрита – *сравнения*) – (n = 41). Группа II (стандартное лечение ОП+ ТЭС-терапия – *основная*) – (n = 40). За время лечения пациенты группы II получали курс ТЭС-терапии, состоящий из 7 процедур. Результаты исследования представлены в таблице.

в развитии провоспалительных реакций, но и играет значительную роль в процессах хронизации. [3]. В группе I отмечается тенденция к повышению уровня ИЛ-4 (см. таблицу, рисунок) в плазме крови к концу лечения ($p > 0,05$). В группе II (стандартное лечение + ТЭС-терапия) отмечено достоверное увеличение уровня этого цитокина ($p \leq 0,05$).

Динамика уровня ИЛ-4,6,10 в сравниваемых группах



Динамика уровня интерлейкинов 4, 6, 10 в исследуемых группах: I группа (1 и 8-е сутки – группа со стандартной терапией ОП), II группа (1 и 8-е сутки – группа со стандартной терапией ОП + ТЭС-терапия)

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 воспалитель-

ной реакции. Уровень ИЛ-6 повышается при воспалительных процессах; его определение и мониторинг является более чувствительным тестом, чем С-реактивный белок, особенно на ранних стадиях воспалительного процесса [4, 5]. Повышение уровня ИЛ-6 в крови и моче наблюдает-

ся у больных с гломерулонефритами [6]. Имеется 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 данным литературы, при остром пиелонефрите происходит активация провоспалительного звена цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [2,5]. Увеличение концентрации этих веществ в крови пропорционально степени тяжести пиелонефрита [5,6]. В группе I (стандартное лечение ОП) и в группе II (стандартное лечение ОП + ТЭС-терапия) содержание ИЛ-6 в крови к концу лечения достоверно уменьшилось ($p \leq 0,01$) (см. таблицу, рисунок). Однако в группе II 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 острым пиелонефритом в группе I уровень ИЛ-10 на фоне стандартного лечения достоверно снижался в 17 раз при уровне значимости $p \leq 0,05$. А в группе II при применении ТЭС-терапии также отмечается достоверное снижение уровня ИЛ-10, но в 26 раз при уровне значимости ($p \leq 0,01$) (см. таблицу, рисунок). 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).

Таким образом, использование ТЭС-терапии в комплексном лечении острого пиелонефрита ускоряет восстановление гомеостаза цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить активность системного воспалительного ответа при остром пиелонефрите более значительно, чем стандартное лечение, т.е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов и возможность хронизации процесса.

Список литературы

1. Ермоленко В.М. Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 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. Сравнительный анализ баланса цитокинов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии / Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко, О.О. Обухова, А.Н. Трунов // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 132–133.
4. 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. – №50 (2). – P. 3–6.
5. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Gürgöze, S. Akarsu, E. Yilmaz, A. Gödekmerdan, Z. Akça, I. Ciftçi, A.D. Aygün // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – №20(10). – P. 1445–1448.
6. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections / L.M. Rodriguez, B. Robles, J.M. Marugán, A. Suárez, F. Santos // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – №23(3) – P. 429–433.
7. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring Sheu J.N., / M.C. Chen, S.L. Cheng, I.C. Lee, S.M. Chen, G.J. Tsay // *Nephrology (Carlton)*. – 2007. – №12(5) – P. 487–493.

References

1. Ermolenko V.M. Nefrologija: The Management for Doctors/ Under the Editorship of I.E. Tareevoj. M: Medicine. 2000. p. 596–657.
2. Ketlinskij S.A., Kalinin N.M. *Cytokines Mononuclear Phagocytes in Regulation of Reaction of an Inflammation and Immunity* // *Immunol.* 1995. no. 3. pp. 30–44.
3. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvajuk A.P., Gorbenko O. M., Obuhova O. O., Trunov A.N. *Comparative the Balance Analysis Cytokines in whey of Blood and Urine at Children with a Chronic Pyelonephritis in a Stage of Clinical Remission* // *Allergol. and Immunol.* 2007. T. 8. no. 1. pp. 132–133.
4. 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. no. 50 (2):pp. 3–6.
5. Gürgöze M.K., Akarsu S., Yilmaz E., Gödekmerdan A., Akça Z., Ciftçi I., Aygün A.D. *Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis* // *Pediatr. Nephrol.* 2005. no. 20(10): pp. 1445–1448.
6. Rodriguez L.M., Robles B., Marugán J.M., Suárez A., Santos F. *Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections* // *Pediatr. Nephrol.* 2008. no. 23(3): pp. 429–433.
7. Sheu J.N., Chen M.C., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. *Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring* // *Nephrology (Carlton)*. 2007. no 12(5): pp. 487–493.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО СОГМА Минздравсоцразвития России, г. Владикавказ.

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 16.01.2012.