

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.322.036:616.61-002.3

Неймарк А.И., Сульдина А.П., Батанина И.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КАНЕФРОН Н В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Кафедра урологии и нефрологии ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет", 656000, Барнаул, Россия

Для корреспонденции: Сульдина Антонина Петровна, аспирант каф. урологии и нефрологии.
E-mail: antonina_skopa@mail.ru
Correspondence to: Antonina Suldina, post-graduate department of urology and nephrology.
E-mail: antonina_skopa@mail.ru

♦ Нами проведено исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности препарата Канефрон Н в консервативном лечении больных хроническим пиелонефритом (ХП) в фазе латентного воспаления. Выполнен анализ лечения 48 больных ХП. Установлено, что включение Канефрона Н в комплексную терапию ХП позволяет более эффективно справляться с воспалительным процессом за счет положительного воздействия на микроциркуляцию и микробный спектр мочи, ускоряет восстановление гомеостаза цитокинов, активизирует гуморальное звено иммунитета и предупреждает дальнейшую хронизацию процесса.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит; Канефрон Н; иммунитет; микроциркуляция.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2014; 20 (6): 23—26.

Neimark A.I., Suldina A.P., Batanina I.A.

THE APPLICATION OF CANEPHRON IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

The Chair of urology and nephrology of the Altai State Medical University, 656000, Barnaul, Russia

♦ The study was carried out to analyze effectiveness and safety of "Canephron H" in conservative treatment of patients with chronic pyelonephritis in phase of latent inflammation. The analysis of treatment was made concerning 48 patients with chronic pyelonephritis. It is established that addition of "Canephron H" to complex therapy of chronic pyelonephritis permits more effectively cope with inflammatory process at the expense of positive effect on micro-circulation and microbial spectrum of urine. Moreover, acceleration of repair of haemostasis of cytokines and activation of humoral chain of immunity and prevention of further chronization of process.

Keywords: chronic pyelonephritis; Canephron H; immunity; micro-circulation.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2014; 20 (6): 23—26. (In Russ.)

Хронический пиелонефрит (ХП) является одним из самых частых заболеваний почек. За последние годы число больных увеличилось и составляет 18 случаев на 1000 человек. Женщины болеют в 2—5 раз чаще мужчин. Распространенность, по данным о причинах смерти, колеблется от 8 до 20% [1, 2]. ХП представляет собой вялотекущее, периодически обостряющееся бактериальное воспаление почки и уретелия лоханки с последующим склерозом паренхимы, осложненным гипертонией и почечной недостаточностью [2].

В связи с высокой распространенностью ХП и значительными трудопотерями среди больных из-за обострений и осложнений проблема его диагностики и терапии представляет определенный научно-практический интерес и огромную социальную значимость [3].

Течение инфекционно-воспалительного процесса в мочеполовой системе сопровождается нарушением микроциркуляции в почечной паренхиме, гуморального и клеточного звена иммунитета, цитокинового профиля.

В настоящее время для лечения пиелонефрита чаще всего используют антибактериальные, противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы и достаточно редко — растительные препараты.

Однако, несмотря на многообразие лекарственных средств, результаты лечения нельзя

назвать удовлетворительными, поскольку, по данным многих авторов, полное выздоровление наступает не так часто [3, 4].

Необходим не только поиск новых средств, но и выбор правильной тактики лечения больных пиелонефритом, в частности фитотерапии.

Растительные препараты стимулируют защитные силы организма, а некоторые из них обладают антибактериальной активностью, кроме того, они менее токсичны в сравнении с синтетическими, что позволяет применять их длительно — месяцами и даже годами [5].

К таким препаратам относится Канефрон Н — натуральный фитокомплекс из лекарственных трав, которые препятствуют воспалению, обладают антисептическими и антибактериальными свойствами, улучшают клубочковую фильтрацию, оказывают диуретическое и спазмолитическое действие, не вызывая при этом привыкания и синдрома отмены (табл. 1).

Таблица 1

Лекарственные растения и спектр их действия

Действие	Золототысячник (горечи, фенолкарбоновые кислоты)	Любисток (эфирные масла, фталиды)	Розмарин (розмариновая кислота, эфирные масла, флавоноиды)
Диуретическое	+	+	+
Спазмолитическое	-	+	+
Противовоспалительное	-	-	+
Антибактериальное	+	+	+

Противовоспалительный эффект Канефрона Н связан с наличием в его составе розмариновой кислоты, которая блокирует неспецифическую активацию комплемента. В результате происходит снижение количества провоспалительных цитокинов и скорейшее формирование гуморального звена иммунитета.

Целью исследования явились улучшение результатов лечения больных ХП, оценка влияния Канефрона Н на иммунный статус, микроциркуляцию в почках лиц с этим заболеванием.

Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов, страдающих первичным ХП в стадии латентного воспаления.

Критерии включения больных в исследование:

- ♦ Первичный ХП (отсутствие аномалий развития мочевой системы и нарушений уродинамики);
- ♦ ХП в фазе латентного воспаления (симптомы слабо выражены или отсутствуют, лабораторные проявления незначительны, но воспаление в почках продолжается).

Критерии исключения:

- ♦ ХП в фазе активного воспаления или ремиссии;
- ♦ все урологические заболевания в острой стадии;
- ♦ наличие у больных ХП явлений интермиттирующей или терминальной хронической почечной недостаточности;
- ♦ гидронефроз, пиелонефроз;
- ♦ туберкулез мочеполовой системы;
- ♦ злокачественные и доброкачественные новообразования мочеполовой системы;
- ♦ наличие других соматических или системных заболеваний в стадии декомпенсации.

Все пациенты разделены на 2 сопоставимые по основным показателям группы. В 1-ю группу вошло 23 пациента, получавших комплексную терапию с применением антибактериальных, спазмолитических средств, во 2-ю — 25 пациентов, которые дополнительно к стандартному лечению проходили курс фитотерапии препаратом Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней. Контрольную группу составили 22 здоровых человека.

У пациентов обеих групп до лечения и через 30 дней после его начала оценивали клиническую симптоматику (гипертермия, боль в области почек, слабость, тахикардия, тошнота и т.д.), проводили пальпацию области проекции почек. Выполняли забор биологических материалов для клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, бактериологического исследования мочи. Определяли микроциркуляцию с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, показатели иммунной системы (содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М, цитокиновый профиль интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли α (ФНОα) в сыворотке крови).

Исследование содержания цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНОα) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов реагентов, выпускаемых ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск), по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в пг/мл. Содержание общих IgM, IgG и IgA определяли с использованием метода ИФА и набора реагентов Иммуноскрин-G,М,А-ИФА-БЕСТ производства ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск).

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью программ Statistica 7.0, Microsoft Office Excel 2007. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дис-

персий для сравнения средних применяли *t*-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по *F*-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный *t*-критерий Стьюдента.

Когда распределение отличалось от нормального, а также при неравенстве дисперсий применяли *U*-критерий Манна—Уитни (для независимых выборок) и *T*-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Результаты и обсуждение. При оценке у всех больных клинической картины до лечения отмечены боли в поясничной области у 85% пациентов 1-й группы и у 88% — 2-й, слабость у 74% и 76% пациентов, тошнота у 30 и 40%, потливость у 22 и 23% и головная боль у 18 и 19% соответственно. У пациентов 2-й группы, прошедших в рамках комплексного лечения курс фитотерапии, все симптомы купировались полностью, у пациентов 1-й группы сохранялись следующие симптомы: слабость у 18%, потливость у 5% и головная боль у 6%. Клинический эффект был более выражен в группе пациентов, получавших Канефрон Н.

При оценке уровня лейкоцитурии у пациентов обеих групп до лечения зарегистрировано клинически значимое повышение количества лейкоцитов в общем анализе мочи. В ходе терапии через 30 дней количество лейкоцитов в общем анализе мочи снизилось достоверно в обеих группах, но более значительно во 2-й группе (до 4,8%) по сравнению с 1-й (18,2%), что можно расценить как выраженное антисептическое действие на фоне применения препарата Канефрон Н.

Как показало микробиологическое исследование мочи до лечения, у всех пациентов высевался тот или иной урштамм (табл. 2). При анализе структуры микробного спектра после лечения установлено, что положительная динамика прослеживалась в обеих группах. Однако количество стерильных посевов было больше во 2-й группе и составило 20 (80%) случаев по сравнению с 1-й группой — 12 (52,17%), что свидетельствует о более выраженном антибактериальном эффекте в группе, получавшей Канефрон Н.

При исследовании концентраций ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 до лечения у пациентов обеих групп отмечено их повышение в плазме крови, что было расценено как продолжающийся воспалительный процесс. Из табл. 3 видно, что после лечения в 1-й группе активность цитокинов ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6 оставалась на высоком уровне, что свидетельствовало о сохраняющемся воспалительном процессе в почечной паренхиме; у пациентов 2-й группы отмечено статистически значимое снижение до контрольных величин концентраций ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6,

Таблица 2
Микробный спектр мочи у больных пиелонефритом

Возбудитель	Контроль	Число пациентов, n (%)			
		1-я группа (базисная терапия)		2-я группа (базисная терапия + пеллоидотерапия)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Escherichia coli</i>	0	11 (47,8)	6 (26,08)	14 (56)	3 (12)
<i>Enterococcus</i>	0	3 (13,04)	2 (8,69)	4 (16)	2 (8)
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	0	3 (13,04)	1	1 (4)	0
<i>Klebsiella</i>	0	2 (8,76)	0	3 (12)	0
<i>Enterobacter</i>	0	2 (8,76)	1	1 (4)	0
<i>Proteus</i>	0	1 (4,34)	0	2 (8)	0
Микробные ассоциации	0	1 (4,34)	1 (4,34)	0	0
Посев стерилен	0	0	12 (52,17)	0	20 (80)
Всего...	22(100)	23 (100)	23 (100)	25 (100)	25 (100)

Таблица 3

Динамика показателей цитокинового профиля у больных ХП (в пг/мл)

Показатель	Контроль (n = 22)	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1 β	7,12 \pm 0,52	15,90 \pm 1,46 $p_1 < 0,001$	11,62 \pm 1,17 $p_2 = 0,035$	16,10 \pm 1,34	7,68 \pm 0,92 $p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,026$
ИЛ-6	6,33 \pm 0,34	18,15 \pm 1,12 $p_1 < 0,001$	13,43 \pm 0,80 $p_2 = 0,008$	17,98 \pm 1,06	6,67 \pm 0,52 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ФНО α	2,98 \pm 0,24	6,58 \pm 0,57 $p_1 < 0,001$	5,8 \pm 0,34	6,72 \pm 0,72 $p_1 < 0,001$	2,83 \pm 0,28 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: p_1 — достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольными величинами; p_2 — достоверные различия ($p < 0,05$) показателей до и после лечения; p_3 — достоверные различия ($p < 0,05$) с показателями 1-й группы.

Таблица 4

Динамика концентраций Ig у больных ХП ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 22)	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgG	12,34 \pm 0,49	16,91 \pm 0,80 $p_1 = 0,000022$	15,52 \pm 0,82	16,48 \pm 0,81 $p_1 < 0,001$	12,42 \pm 0,79 $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,008$
IgA	2,76 \pm 0,25	1,91 \pm 0,18 $p_1 = 0,0025$	2,04 \pm 0,15	1,82 \pm 0,15 $p_1 < 0,001$	2,51 \pm 0,22 $p_2 = 0,045$
IgM	0,95 \pm 0,06	1,87 \pm 0,09 $p_1 < 0,001$	1,70 \pm 0,08	1,9 \pm 0,09 $p_1 < 0,001$	1,02 \pm 0,05 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Таблица 5

Динамика показателей базального кровотока в точке проекции почек (V21) у больных ХП ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль	1-я группа		2-я группа (Канефрон Н)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний поток крови (М), пф. ед.	21,23 \pm 1,2	9,8 \pm 0,53 $p_1 < 0,05$	12,5 \pm 0,9 $p_3 < 0,05$	10,12 \pm 0,6 $p_1 < 0,05$	21,4 \pm 0,84 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ИЭМ, %	0,95 \pm 0,17	0,29 \pm 0,03 $p_1 < 0,05$	0,52 \pm 0,05 $p_1 < 0,05$	0,31 \pm 0,02 $p_1 < 0,05$	0,94 \pm 0,03 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ПШ, отн. ед.	1,86 \pm 0,05	3,61 \pm 0,09 $p_1 < 0,05$	2,28 \pm 0,08 $p_1 < 0,05$	3,45 \pm 0,07 $p_1 < 0,05$	1,91 \pm 0,04 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание. пф. ед. — перфузионные единицы.

что указывало на восстановление гомеостаза цитокинов на фоне снижающегося воспалительного процесса в почечной паренхиме.

При исследовании IgA, IgG, IgM в сыворотке крови до лечения у больных обеих групп отмечено увеличение уровней IgG, уменьшение уровней IgA и IgM, свидетельствующее о подавлении гуморального звена иммунитета. После лечения в 1-й группе концентрации IgA, IgG, IgM не имели статистически значимой динамики и превышали контрольные показатели, что указывало на медленное формирование гуморального звена иммунитета. У больных 2-й группы наблюдалось восстановление концентраций IgA, IgG, IgM до контрольных величин, расцененное как скорейшее формирование гуморального звена иммунитета. Результаты представлены в табл. 4.

При исследовании состояния микроциркуляции почек у больных ХП до лечения были выявлены значительные изменения базального кровотока, выражающиеся в

снижении среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) и повышении показателя шунтирования (ПШ) по сравнению с контрольными величинами, что свидетельствует о функциональном подавлении интенсивности перфузии и ухудшении микроциркуляции в почках (ишемия, застой) (табл. 5). Это можно объяснить снижением активных вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции, увеличением застойных явлений вследствие воспалительного процесса в почках.

После стандартной терапии выявлено статистически значимое повышение среднего потока крови в точке V21, но этот показатель не достиг контрольной величины. ИЭМ имел тенденцию к повышению, но также не достиг контрольных показателей. Вместе с тем отмечена положительная, но статистически недостоверная динамика в снижении ПШ (см. табл. 5).

При оценке показателей микроциркуляции после комплексного лечения с применением Канефрона Н (2-я группа) наблюдалось восстановление перфузии, ИЭМ статистически значимо повысился и приблизился к контрольному значению. ПШ снизился до контрольных величин. Это можно объяснить усилением активных вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции, снижением застойных явлений в почках и как следствие активизации процессов восстановления в пораженной почке.

Таким образом, приведенное наблюдение у больных ХП в фазе латентного воспаления свидетельствует о высокой вероятности развития активной фазы воспаления при пиелонефрите в связи с бактериальной обсемененностью мочи, нарушением микроциркуляции почек и гомеостаза цитокинов.

Включение в комплекс лечебных мероприятий препарата Канефрон Н у пациентов с ХП позволяет более значительно, чем стандартное лечение, улучшать микроциркуляцию почек и увеличивать частоту стерильных посевов мочи, ускорять восстановление гомеостаза цитокинов, повышая эффективность лечения больных первичным пиелонефритом, что приводит к снижению воспалительного процесса в почечной паренхиме и дает возможность предупредить дальнейшую хронизацию процесса.

Выводы

1. Применение препарата Канефрон Н в комплексном лечении больных ХП позволяет более эффективно воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания.
2. Включение Канефрона Н в комплекс лечебных мероприятий у пациентов в латентной фазе ХП повышает частоту стерильных посевов мочи, улучшает микроциркуляцию почек, в результате чего снижается воспалительный процесс в почечной паренхиме.
3. Использование Канефрона Н у пациентов с ХП более эффективно, чем стандартное лечение, ускоряет восстановление гомеостаза цитокинов, позволяет ускорить формирование гуморального звена иммунитета и предотвратить дальнейшую хронизацию процесса.

1. Лопаткин Н.А. *Урология*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Миленин К.Н. Пиелонефрит. Клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2011; 2: 5—11.
3. Огулов А.Т., Хазова О.А., Хазов О.Э. *Ранняя диагностика и профилактика почечных нарушений*. М.: Предтеча; 2009.
4. Давыдов А.В. *Комплексное лечение и реабилитация больных хроническим пиелонефритом и нефролитиазом с использованием питьевых минеральных вод*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2009.
5. Петрушкина Н.П. *Фитотерапия и фитопрофилактика внутренних болезней*. Челябинск: УралГУФК; 2010.

1. Lopatkin N.A. *Urology* [Urologiya]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
2. Kaprin A.D., Gafanov R.A., Milenin K.N. Pyelonephritis: clinic, diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2011; 2: 5—11. (in Russian)
3. Ogulov A.T., Khazova O.A., Khazov O.E. *Early diagnosis and prevention of kidney disorders* [Rannaya diagnostika i profilaktika pochechnykh narusheniy]. Moscow: Predtecha; 2009. (in Russian)
4. Davydov A.V. *Comprehensive treatment and rehabilitation of patients with chronic pyelonephritis and nephrolithiasis using drinking mineral waters*. Dis. Barnaul; 2009. (in Russian)
5. Petrushkina N.P. *Phytotherapy and phyto prophylaxis of internal diseases* [Fitoterapiya i fitoprofilaktika vnutrennikh bolezney]. Chelyabinsk: UralGUFK; 2010. (in Russian)

Поступила 17.06.14
Received 17.06.14

Лекции

© МОРОЗОВА О.В., 2014

УДК 616.831-002-022:578,833,26]-07-08

Морозова О.В.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава России, 123098, Москва, Россия

Для корреспонденции: Морозова Ольга Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии. E-mail: omorozova2010@gmail.com

Correspondence to: Olga Morozova, leading researcher, Laboratory of Immunology.

E-mail: omorozova2010@gmail.com

♦ Циркуляция вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в составе стабильной паразитарной системы, включающей вирус, иксодовых клещей-переносчиков и позвоночных многих видов, исключает возможность полной элиминации вируса при изменениях численности отдельных видов резервуарных хозяев. Для профилактики клещевого энцефалита (КЭ) применяют инактивированные вакцины, разработанные 40—77 лет назад с вакцинными штаммами дальневосточного и европейского генетических типов, несмотря на доминирование сибирского типа ВКЭ в большинстве эндемичных областей России. Новые подходы к созданию вакцин включают применение современных штаммов 3 основных генетических типов ВКЭ с использованием культур клеток, а не фибробластов куриных эмбрионов; ДНК- и РНК-иммунизацию, множественные антигенные пептиды, изменение адьювантов и добавление цитокинов. Диагностика КЭ основана на детекции антител в иммуноферментном анализе (ИФА) и детекции вирусной РНК с помощью обратной транскрипции (ОТ) с ПЦР в реальном времени. Сравнение чувствительности и специфичности методов детекции ВКЭ свидетельствует о необходимости комбинированных подходов. Специфичные и эффективные препараты для лечения КЭ в настоящее время неизвестны. Поэтому схемы лечения в разных странах, расположенных в зонах риска, различаются. В России лечение КЭ основано на применении специфического иммуноглобулина из сывороток крови доноров, аналогов или индукторов интерферонов, а также рибонуклеазы А (РНКаза А) из поджелудочной железы быка. Однако известно, что высокомолекулярные белки, к которым относится иммуноглобулины и РНказы с молекулярной массой от 12,3—13,7 до 45—150 кД, не способны проникать в эукариотические клетки и внеклеточные вирионы, следовательно, их возможное действие ограничивается поверхностями инфицированных клеток и вирионов. Также не исключен риск контаминации препаратов из донорской крови или органов животных инфекционными агентами.

Ключевые слова: генетические типы вируса клещевого энцефалита; инактивированные вакцины; генная иммунизация рекомбинантными ДНК и РНК; множественные антигенные пептиды; адьюванты; цитокины; иммуноферментный анализ; обратная транскрипция с ПЦР в реальном времени; аналоги и индукторы интерферонов; иммуноглобулины донорской крови; РНКаза А для лечения клещевого энцефалита; искусственные РНказы.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2014; 20 (6): 26—31.

Morozova O.V.

THE PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF PREVENTION, DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

The D.I. Ivanovskii research institute of virology of Minzdrav of Russia, 123098, Moscow, Russia

♦ The circulation of virus of tick-borne encephalitis in composition of stable parasitic system including virus, tick-agents and vertebrata of many species excludes possibility of total elimination of virus under alteration of numbers of particular species of tank hosts. The inactivated vaccines developed about 40—77 years ago with vaccine strains of Far Eastern and European genetic types are applied to prevent tick-borne encephalitis in spite of domination of Siberian type of virus of tick-borne encephalitis in most endemic oblasts of Russia. The new approaches to development of vaccines include application of modern strains of three main genetic types of virus of tick-borne encephalitis using cell cultures instead of fibroblasts of chicken embryos. The DNA- and RNA-immunization, multiple antigen peptides and alteration of adjuvants and addition of cytokines are applied