

УДК 616.379-008.64:616.61:612.017.1

**Применение Эрбисола в комплексном лечении инфекций мочевых путей
у больных сахарным диабетом.**

Иваськива Е.Ю., Орленко В.Л., Ефимов А.С.

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН
Украины, г. Киев*

Сахарный диабет (СД), который называют сегодня неинфекционной эпидемией XXI века, является глубинной проблемой не только медицинского, но и социального значения и характеризуется высокой распространенностью, ранней инвалидизацией, высокой смертностью [12]. Ранняя инвалидизация и смертность больных обусловлены развитием различных сосудистых и неврологических осложнений. Поэтому качественный контроль течения СД, профилактика осложнений, которая в том числе включает выявление и тщательное лечение сопутствующих заболеваний, позволяют сохранить больному жизнь и дееспособность.

Поражение почек и выделительной системы при СД встречается довольно часто. Частота их выявления значительно превышает 50%. Как и при поражении других органов и систем, при СД можно выделить две основные категории этих поражений [8]: специфические (диабетическая нефропатия – ДН, диабетическая цистопатия – ДЦ) и неспецифические (хронический пиелонефрит – ХП, инфекции мочевых путей – ИМП, некротизирующий папиллит, поражение канальцев, острый некроз канальцев, артериолосклероз почечной артерии и ее веток).

ИМП относятся к числу наиболее распространенных заболеваний бактериальной этиологии. Инфекционные воспалительные заболевания почек и мочевых путей определяются практически у каждого четвертого больного СД, что в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [13,14].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, которые мочевые инфекции у больных СД, которые развились на фоне ДН, значительно ускоряют ее развитие, вовлекая в первую очередь интерстициальную ткань почек и содействуя возникновению процессов воспаления и фиброза с последующим развитием

рубцовой ткани, приводя за непродолжительное время к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [6].

Таким образом, диагностика не диабетических поражений почек чрезвычайно важна, поскольку, с одной стороны, присоединение сопутствующего заболевания почек ускоряет прогрессирование ДН, как уже указывалось выше, а с другой - может возникнуть потребность в принципиально другой тактике лечения почечного заболевания.

Причины такой высокой частоты инфицирования мочевого тракта при СД легко объяснить, так как при данном заболевании есть не только общие для всех лиц факторы, которые способствуют развитию мочевой инфекции, но действуют и различные факторы риска, обусловленные наличием СД и его осложнений.

К основным факторам, которые приводят к развитию ИМП, относятся: половая принадлежность, возрастной дефицит эстрогенов, снижение уровня секреции цитокинов в моче; повышенная адгезия *E.coli* к уроэпителиальных клеток; генетические факторы; различные анатомические нарушения мочеполовой системы; беременность; инструментальные манипуляции; преклонный возраст [2,5,10,15].

Повышение частоты ИМП у пациентов с СД связывают со следующими факторами, ассоциированными с СД: гипергликемия, глюкозурия, микроальбуминурия, длительность течения СД, диабетическая нейропатия мочевого пузыря, нарушения иммунной системы [15,18].

ИМП при СД может быть опасной еще и в связи с риском развития диабетической комы. В 10-30 % случаев ее причиной является именно инфекция [6,10].

Гематогенный путь инфицирования встречается при ИМП меньше, чем в трех процентах случаев. Незначительная роль гематогенного пути обусловлена разной восприимчивостью коркового и мозгового вещества почек к инфекционным агентам [19].

Чаще ИМП имеют восходящий путь развития, при котором бактерии, колонизирующие промежность, уретру, влагалище, поступают в мочевой пузырь и далее в почечную паренхиму. В исследовании [16] продемонстрировано, что у

женщин с СД бактериурия сопровождается инфекционным поражением почечной паренхимы в 43 % случаев уже в начале заболевания. Вовлечение верхних отделов мочевыводящей системы может приводить к развитию серьезных осложнений, часть из которых встречается практически исключительно у пациентов с СД. Это, например, эмфизематозный пиелонефрит, папиллярный некроз.

Среди многочисленных факторов, которые влияют на развитие ИМП, важную роль играют вид и биологические свойства микроорганизмов. Среди возбудителей преобладает грамотрицательная флора, которая высевается в среднем в 80 % случаев. Лидером является *E. coli*, которую выявляют приблизительно у 68 % пациентов без СД и у 47 % - с СД [17]. За ней идут *Proteus mirabilis*, *Enterococci*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*.

Согласно полученным нами данным, *E.coli* выявленная в 63,4 % случаев; *E.faecalis* выявленный в 36,6 % случаев; *Staph.epidermidis* – 7,3 % случаев; *Staph.haemolyticus* - в 12,2 %, *Staph.aureus* - в 4,9 %; *Prot.vulgaris*, *A.baumannii*, *Ent.cloacea*, *Sh.pyogenes* - меньше, чем по 2,4 %.

Микрофлора в виде монокультуры высевалась в 63,4 %, ассоциации микроорганизмов оказывались в 36,6 %.

В виде монокультуры оказывалась преимущественно *E.coli* – 65,4 %, *E.faecalis* - 23,1 %, *Staph.haemolyticus*, *Staph.aureus*, *Ent.cloacea* - по 3,8 %.

Бактериурия 10^5 выявлена в 48,8 %, 10^4 в 29,3 %, 10^3 в 14,6 %. Для больных с инфекциями мочевых путей диагностическим считается титр 10^5 . В то же время, некоторые авторы считают, что для больных СД диагностическим можно считать титр 10^4 . Таким образом диагностический титр бактериурии выявлен у 85,4% больных СД с сопутствующими инфекциями мочевых путей.

Микрофлора в виде ассоциаций высевалась в группе больных СД 1 типа с продолжительностью заболевания 15 лет и старше, а также у большинства больных СД 2 типа.

Актуальность проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний почек обусловлена не только их широкой распространенностью, но и заметным изменением клинической картины за последние годы [10]. Значительно увеличилось

число латентных форм, редко наступает полная ремиссия и излечение. ИМП у больных СД в большинстве случаев протекает малосимптомно или бессимптомно.

Классическая клиническая картина обострения ИМП характеризуется такими ведущими синдромами: болевой, дизурический, мочевого, интоксикации, артериальной гипертензии. Источником интоксикации служит очаг инфекции.

Учитывая высокую частоту бессимптомного течения ИМП у больных СД, рекомендуется активно проводить поиск возможного инфицирования мочевых путей.

Необходимо проявлять особую настороженность относительно ИМП в следующих случаях:

- неожиданное ухудшение гликемического контроля,
- наличие кетоацидоза,
- появление или быстрое нарастание микроальбуминурии или протеинурии,
- наличие минимальных признаков инфекции,
- у женщин после 50 лет.

Выявление ИМП у больных СД требует немедленного назначения терапии. Принципы лечения мочевого инфекции в больных СД следующие: компенсация углеводных нарушений, соблюдение режима регулярных мочеиспусканий для предотвращения застоя мочи, антибактериальная терапия [6]. В нашей клинике на основании определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам выявлена высокая чувствительность к амоксициллин/клавуланату 97,2% и цефалоспорином - 91,2%. В 25,7% выявлена устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин); в 8,5% - к нитрофуранам (фурагин, фурадонин, фуразолидон). В то же время назначение амоксициллин/клавуланата сопровождается большой частотой нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ; применение цефалоспоринов ограничено в связи с резистентностью к ним многих штаммов энтерококков.

В настоящее время в специальной литературе обсуждаются вопросы стартовой терапии мочевых инфекций, в том числе у больных СД. Многие авторы [1,2] в качестве препаратов выбора рекомендуют фторхинолоны, основываясь на данных о

низкой резистентности к ним уропатогенов. Это согласуется и с Рекомендациями Европейской ассоциации урологов [3]. Однако полученные нами данные говорят о достаточно высокой устойчивости микрофлоры к препаратам данной группы (25,7 %). Это приводит к необходимости пересмотра тактики стартовой терапии у больных ИМП на фоне СД и назначении антибактериальной терапии после посева мочи.

Несмотря на успехи медицины, эффективность лечения хронических форм ИМП остается низкой, излечения достичь удается редко, период полной ремиссии – исключителен. Необходимо сказать, что в начальной стадии заболевания функциональные нарушения обратимы, но в дальнейшем они ведут к нефросклерозу, уменьшению массы функционирующих нефронов, прогрессирующему снижению функции почек.

В вопросе инфекционно-воспалительных заболеваний почек все большую актуальность приобретает определение их причин с учетом оценки факторов, которые способствуют возникновению этих заболеваний, в том числе факторов самозащиты организма (противоинфекционная резистентность на уровне иммунных, клеточных, микробных звеньев, характеристики мочи и т.д.).

В настоящее время невозможно рассматривать патогенез какой-либо заболевания без учета иммунологических изменений. Существует новый взгляд на главные регуляторные системы организма, согласно которому современная физиология признает существование интегральной нейро-иммунно-эндокринной системы [11].

Нарушения иммунологической реактивности характерны для патологических состояний различного генеза. В иммунном статусе больных СД происходят определенные количественные и функциональные изменения со стороны иммунокомпетентных клеток [8]. Нарушается селекция и созревание лимфоцитов в тимусе, происходит дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, который усиливается при длительном течении СД, в условиях гипергликемии нарушается функция полиморфноядерных лейкоцитов, моноциты теряют способность

распознавать чужеродный антиген и осуществлять фагоцитоз в результате уменьшения на них количества рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов.

Под воздействием персистирующего воспаления происходит еще более глубокое угнетение иммунного ответа.

Таким образом, при воспалительном процессе у больных СД большую информативность несет исследование различных популяций лимфоцитов. При обследовании больных с СД и ИМП в нашей клинике были выявлены следующие изменения: наблюдается снижение процентного содержания Т-хелперов (Тх) со снижением иммунорегуляторного индекса, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Патогенетические механизмы воспаления требуют углубленного изучения с учетом кооперативного взаимодействия между клетками иммунной системы, которые обеспечивают секрецию и рецепцию цитокинов [4,7]. Действие цитокинов, продуцируемых в течение раннего индуцибельного ответа, определяет развитие воспалительного процесса при внедрении патогена в организм. Интерлейкины, вырабатываемые в очаге воспаления активированными макрофагами, оказывают активирующее воздействие на новые популяции клеток, мигрирующих в очаг воспаления, вовлекая в процесс все новые и новые клетки. Важнейшим событием в начале иммунного ответа является определение пути, по которому пойдет развитие Тх под влиянием цитокинов [3,4]. По нашим данным, в группе больных СД с ИМП определяется смещение соотношения γ ИФН/ИЛ10, секретируемые Тх1 и Тх2 соответственно, в сторону ИЛ10, что способствует подавлению клеточных реакций иммунитета, снижению активности макрофагов и ведет к хронизации процесса и увеличению дефекта иммунного ответа.

Комплексное определение содержания в сыворотке крови иммунологических показателей (различных популяций лимфоцитов, содержания цитокинов) у больных может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса и является важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению комплексной терапии у данной категории больных.

Важное значение при этом имеют возможности регулирования иммунитета. Важным шагом в этом направлении может быть применения иммуотропных средств.

Одним из препаратов с иммуномоделирующим действием является отечественный препарат Эрбисол. Фармакологические свойства и активность Эрбисола определяются содержанием в нем биологически активных пептидов, которые стимулируют иммунную систему к поиску и ликвидации патологических изменений в органах и тканях. Эрбисол используется в клинике внутренних болезней, для лечения больных вирусным гепатитом В, гнойных ран и трофических язв, в терапевтической стоматологии, онкологии. Получены данные относительно положительного эффекта использования Эрбисола у больных инсулинзависимым и инсулиннезависимы СД. Учитывая вышеприведенные характеристики препарата и положительный опыт его использования, в том числе и при сахарном диабете, Эрбисол является препаратом выбора для коррекции иммунных нарушений в больных СД с сопутствующими инфекциями мочевых путей.

Назначение препарата Эрбисол достоверно улучшало в сравнении с контрольной группой иммунологические показатели: повышалось общее количество Т-лимфоцитов; повышался уровень Т-хелперов и в несколько меньшей степени уровень Т-супрессоров. При этом отмечалась положительная динамика иммунорегуляторного индекса. Отмечалось также снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня цитокинов на фоне приема Эрбисола и выравнивание их соотношения.

Прием Эрбисола в комплексной терапии позволяет сократить сроки лечения и повысить его эффективность по клиническим данным, данным лабораторных и иммунологических исследований.

Иммуномодулирующее влияние препарата Эрбисол на иммунологическую реактивность у обследованных больных демонстрирует целесообразность его применения в лечебном комплексе больных СД с сопутствующими ИМП.

Литература.

Резюме. Проанализированы особенности инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом. Проведен анализ иммунного статуса данной категории больных. Показана эффективность применения иммуномодулятора Эрбисол в комплексной терапии инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, инфекции мочевых путей, диабетическая нефропатия, иммунный статус.

Summary. Immune system functioning and peculiarities of urinary tract infections in patients with diabetes mellitus were analyzed. Immunocorrective therapy as Erbisol is recommended as the method of effective complex pathogenetic treatment.

Key words. Diabetes mellitus, urinary tract infections, diabetic nephropathy, immune status.