

НУРТ ДИНОВА ГУЗЕЛЬ МАСХУТОВНА

УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРА А - ЛИКОПИДА

14.00.05 - внутренние болезни
14.00.36 - аллергология и иммунология

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 25.12.2003 г.
Отпечатано на ризографе.
Формат 60x84 */6. Усл.-печ. л. 1,5. Уч.-изд. 1,72.
Тираж 100 экз. Заказ № 290.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Башкирский государственный медицинский университет



На правах рукописи

НУРТДИНОВА ГУЗЕЛЬ МАСХУТОВНА

**УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ИММУНОМОДУЛЯТОРА - ЛИКОПИДА**

14.00.05 - внутренние болезни

14.00.36 - аллергология и иммунология

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа-2003

Работа выполнена в Башкирском государственном медицинском университете

Научные руководители: доктор медицинских наук
Назифуллин Виль Луфиевич
кандидат медицинских наук
Вагапова Дина Рафиковна

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Хронический пиелонефрит (ХП) и в настоящее время продолжает оставаться актуальной проблемой вследствие его большой распространенности, недостаточной изученности этиопатогенеза, длительного рецидивирующего течения, низкой эффективности лечения этого заболевания (Тареева И.Е., 1995; Румянцев А.Ш. и соавт., 2000).

В последние 10-15 лет интенсивно разрабатывается концепция о важной роли иммунной системы в развитии хронического пиелонефрита. Однако, многие аспекты иммунопатогенеза хронического пиелонефрита остаются неясными (Тиктинский О.Л. и соавт., 1996; Kurowski K., 1998).

При хроническом пиелонефрите наблюдается подавление как клеточных и гуморальных факторов иммунитета, так и неспецифической резистентности (Мухин Н.А. и соавт., 2002). Доказано значение в любом патологическом процессе, в том числе и при хроническом пиелонефрите, цитокинов, которые выделяются клетками-продуцентами и устремляются в очаг воспаления (Серебрянский Ю.Е. и соавт., 1999; Логинов А.С. и соавт., 2001). Все это предопределяет применение в процессе традиционной терапии иммунокорректирующих препаратов (Маев И.В. и соавт., 2002; Паунова С.С. и соавт., 2003). .4

Следовательно, повышение эффективности лечения хронического пиелонефрита может быть связано с восстановлением активности иммунной системы у больных и повышением эффективности антибактериальной терапии (Rubin R.H. et al., 1996; Dalla-Palma L., 2000). С этой целью мы включили в комплексную терапию хронического пиелонефрита отечественный иммуномодулятор ликопид, который обладает способностью воздействовать на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), стимулируя все формы противoinфекционной защиты: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет (Пинегин Б.В. и соавт., 1997; Андропова Т.М. и соавт., 2002).

Включение ликопида в комплексное лечение больных с хроническими заболеваниями легких, инфекциями верхних дыхательных путей, вирусными поражениями повышает эффективность антибактериальной терапии (Рабинович О.Ф. и соавт., 2000; Филатова С.В. и соавт., 2001).

Исследования, касающиеся применения ликопида при хроническом пиелонефрите, отсутствуют. В связи с этим, изучение иммуномодулирующего действия ликопида, прежде всего коррекция им уровня цитокинов при хроническом пиелонефрите, представляется нам достаточно актуальным и необходимым для клинической практики.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Исследовать состояние провоспалительной цитокиновой системы (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α) у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения и предложить рациональную схему иммуномодулирующей терапии с использованием отечественного иммуномодулятора - ликопида.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить состояние неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения.

2. Определить уровень провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения.

3. Изучить состояние неспецифической защиты по характеру изменений фагоцитарной, метаболической и комплементарной активности крови у больных хроническим пиелонефритом при комплексном лечении с использованием иммуномодулятора - ликопида.

4. Оценить динамику клеточного и гуморального иммунитета на основании фенотипирования, изучения функционального состояния лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов А, М и G при комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом с включением иммуномодулятора - ликопида.

5. Исследовать влияние комплексной терапии с ликопидом на уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α) у больных хроническим пиелонефритом.

6. Провести сравнительную клинко-иммунологическую оценку эффективности базисной и комплексной терапии с включением иммуномодулятора ликопида у больных хроническим пиелонефритом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые при хроническом пиелонефрите проведена комплексная оценка клеточных и гуморальных факторов защиты с изу-

чением фенотипа лимфоцитарных клеток, их функциональной способности, продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α), что позволяет более полно представить их значение в установлении наличия иммунной недостаточности и степени активности воспалительного процесса при данном заболевании.

Обоснована целесообразность применения ликопида - препарата с иммуномодулирующим действием, способствующего уменьшению активности воспалительного процесса в почках и корригирующего, через нормализацию уровня провоспалительных цитокинов, иммунные нарушения, что существенно дополняет имеющиеся сведения о патогенезе хронического пиелонефрита. Впервые показана эффективность при хроническом пиелонефрите ликопида и разработаны показания для его применения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ. Полученные результаты позволили предложить дополнительные иммунологические критерии активности хронического пиелонефрита, такие как определение уровня провоспалительных цитокинов, фенотипирование и функциональная характеристика лимфоцитов. Показана терапевтическая эффективность воздействия иммуномодулятора - ликопида на клиническое течение хронического пиелонефрита, показатели иммунного статуса и провоспалительного профиля цитокинов. Разработана схема лечения с использованием иммуномодулятора ликопида у больных хроническим пиелонефритом, что позволяет оптимизировать терапию данного заболевания.

ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Разработанная схема исследования иммунного статуса, цитокинового профиля и комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом с использованием ликопида внедрена в нефрологические отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова, ГКБ № 21 и терапевтическое отделение ГКБ № 8 (г. Уфа). Теоретические и практические рекомендации по материалам диссертации включены в программу обучения врачей - терапевтов на кафедре терапии Института последипломного образования при Башкирском государственном медицинском университете.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Хронический пиелонефрит сопровождается формированием вторичной иммунной недостаточности комбинированного характера, включающей изменения неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

2. Уровни провоспалительных цитокинов являются информативными критериями активности воспалительного процесса в почках.

3. Наличие при хроническом пиелонефрите вторичной иммунной недостаточности и сохранность ее в процессе традиционного лечения, определяет целесообразность включения в программу комплексной терапии заболевания иммуномодулятора - ликопида.

4. Показана эффективность применения ликопида в комплексной терапии хронического пиелонефрита.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения работы доложены на I и III международных конференциях «Клинические исследования лекарственных средств» (Москва, 2001; 2003), V Конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2002), конференции ученых Республики Башкортостан «Научный прорыв - 2002» (Уфа, 2002), конференции молодых ученых Республики Башкортостан «Медицинская наука» (Уфа, 2002), Всероссийской научно-практической конференции «Нефрология и диализ» (Санкт - Петербург, 2003).

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 7- в центральной печати.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 126 страницах, иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 251 источников (152 отечественных и 99 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в нефрологических отделениях Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова и городской клинической больницы № 21 (г. Уфы) находилось 109 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения без нарушения функции почек, из них женщин - 94 (86,2%), мужчин - 15 (13,8%). Средний возраст обследованных был $(36,0 \pm 1,5)$ лет. Средняя длительность заболевания составила $(10,8 \pm 1,4)$ года. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Она была сопоставима с группами больных хроническим пиелонефритом по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Наряду с общеклиническими исследованиями, проводилось изучение иммунологических показателей периферической крови и концентрации провоспалительных цитокинов: количественное определение Т-лимфоцитов (Jondal M. et al., 1972); Т-активных лимфоцитов (Меньшиков В.В., 1987); В-лимфоцитов (Дюмин О.В. и соавт., 1980); идентификация популяций и суб-популяций лимфоцитов по кластерам дифференцировки (Пинчук В.Г. и соавт., 1990); исследование способности клеток к продукции провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α in vitro, в качестве индуктора синтеза цитокинов применяли ФГА ("Sigma" США); бластная трансформация лимфоцитов под действием ФГА (Субботина-Чукальская В.И., 1975; Кисляк Н.С., Ленская Р.В., 1978); торможение миграции лейкоцитов капиллярным методом с цельной кровью (Система "МигРоСкрин" СП "Ииармедик", г.Москва); количественное определение иммуноглобулинов G, A и M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini G. et al., 1965); циркулирующих иммунных комплексов методом осаждения в 3,75% растворе полиэтиленгликоля (м.м. 6000) (Гудина Р.В., 1988); фагоцитарной активности нейтрофилов по отношению к частицам латекса с подсчетом фагоцитарного индекса и числа (Меньшиков В.В., 1987; Шишкин В.Л. и соавт., 1987); НСТ-тест - восстановление нейтрофилами нитросинего тетразолия с подсчетом НСТ- показателя и индекса активации (Нагоев Б.С., 1983); активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках

спектрофотометрически (Хаитов Р.М. и соавт., 1995); комплементарной активности сыворотки крови по 50% гемолизу эритроцитов барана в единицах СНю (Меньшиков В.В., 1987).

Для обработки полученных данных применялись компьютерные программы по методам вариационной статистики и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные выявили, что хронический пиелонефрит достоверно чаще встречается у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$). Большая часть пациентов предъявляла жалобы на ноющие (86,7%), двусторонние (70%) боли в поясничной области без иррадиации (84,7%), возникающие чаще после переохлаждения (62%). Слабость, недомогание, повышенную утомляемость отмечали 98 (40%) больных, головную боль - 84 (77,1%) больных. Никтурия наблюдалась у 65 (59,6%) больных, поллакиурия - у 62 (56,8%), субфебрильная температура - у 47 (43,1%), познabливание при нормальной температуре тела - у 24 (26,6%) больных. Менее чем у половины обследованных больных отмечались снижение аппетита у 44 (40,3%), странгурия - у 33 (30,2%), повышение температуры тела до 38 °С - у 22 (20,2%), пастозность век - у 15 (13,8%), сухость во рту - у 11 (10,1%) больных.

Диагноз обострения хронического пиелонефрита верифицировался лабораторным исследованием мочи. Так, протеинурия выявлена у 89,9% больных, из них у 60,2% содержание белка в утренней моче было небольшим (0,01-0,03 г/л); у 37,7% протеинурия оказалась более значительной (0,06-0,35 г/л) и у 2,0% достигала 1,67 г/л.

Массивная лейкоцитурия (более 50 лейкоцитов в поле зрения) была отмечена у 34,9% больных, значительная (30-40 лейкоцитов) - у 26,6%, умеренная (16-25 лейкоцитов) — у 13,8% и минимальная (8-15 лейкоцитов) - у 24,7% больных.

При бактериологическом исследовании мочи положительные результаты получены в 42,2% случаев. Наиболее часто выделялась грамотрицательная микрофлора, представленная *E.coli* - у 24 больных (52,2% случаев), *S.aurogenosis* - у 7 (15,2%), *Enterococci* - у 6 (13,04%), *Proteus mirabilis* - у 5 (10,9%), ассоциации возбудителей - у 4 (8,7%) (рис. 1).

60%

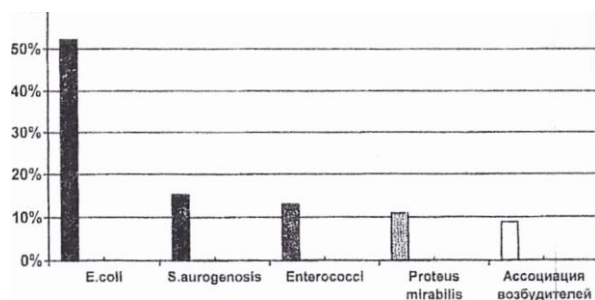


Рис. I. Частота высеваемости различных возбудителей у больных хроническим пиелонефритом

Анализ состояния иммунной системы у больных хроническим пиелонефритом показал наличие недостаточности неспецифического звена иммунитета (табл.Г). Это подтверждалось снижением фагоцитарного индекса на 37% по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,001$), фагоцитарного числа - на 19% ($p < 0,05$), спонтанного НСТ-теста - на 16% ($p < 0,001$), стимулированного НСТ-показателя - на 21% ($p < 0,001$), количества нейтрофилов - на 10% ($p < 0,05$), моноцитов - на 47% ($p < 0,001$), натуральных киллеров (CD16) - на 39% ($p < 0,01$). Выявлена тенденция к снижению спонтанной и стимулированной активности миелопероксидазы ($p > 0,05$), увеличению комплементарной активности крови ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных ХП в стадии обострения наблюдается угнетение способности адекватно реагировать на антигенную агрессию, что подтверждается падением фагоцитарной активности нейтрофилов, их окислительно- и восстановительного и микробицидного потенциала. В результате низкого содержания моноцитов, естественных киллеров у обследуемых больных страдает антигенпрезентирующая и бактерицидная функция мононуклеарных фагоцитов, неспецифическая клеточная цитотоксичность. Данным изменениям способствуют, возможно, продукты распада микробов и собственных тканей.

Таблица 1

Состояние основных звеньев иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные хроническим пиелонефритом (n=109)
Фагоцитарный индекс,%	65,1±3,1	40,8±2,45***
Фагоцитарное число, у.е.	6,3±0,5	5,1±0,25*
Спонтанный НСТ-тест,%	10,6±0,13	8,9±0,43***
Стимулированный НСТ-тест,%	23,9±0,4	18,8±1,14***
Индекс стимуляции	2,4±0,08	2,1±0,12*
Спонтанная активность миелопероксидазы	0,32±0,08	0,2±0,02
Стимулированная активность миелопероксидазы	0,41±0,09	0,3±0,02
Индекс миелопероксидазы	1,5±0,1	1,3±0,05
Комплементарная активность, ед. СН50	70,5±3,4	71,5±3,27
Моноциты,%	7,1±0,5	3,8±0,24***
Нейтрофилы,%	65,8±2,3	59,7±0,89*
IgG, г/л	14,9±0,9	12,3±0,55*
IgA, г/л	3±0,2	2,2±0,13**
IgM, г/л	2±0,2	1,9±0,15
ЦИК, у.е.	41,3±5	44,1±2,86
CD 3+,%	68,2±2,9	58,0±0,74**
CD 4+,%	41,2±2,8	30,0±0,54***
CD 8+,%	23,9±2,4	19,0±0,37*
CD 22+,%	12,4±1,6	7,7±0,32**
CD 16+,%	11,5±1,3	7,0±0,37**
CD 25+,%	3,1±0,1	4,7±0,30***
CD 95+,%	49±2,4	55,7±0,99*
HLA-DR+,%	32,1±1,9	42,0±1,07***
РБТЛсп,%	0,9±0,2	0,6±0,13
РБТЛсг,%	55,8±2,9	36,4±1,38***
РТМЛ, мкг/мл	1,2±0,2	0,8±0,05*
ИЛ-1β, пг/мл	542,6±119,7	1032,9±209,69*
ИЛ-6, пг/мл	249,5±103,7	638,2±112,4*
ФНО-α, пг/мл	457,2±166,8	2006,5±689,3*

Примечание: Достоверность различия с контрольной группой: * - p<0,05;

** - p<0,01; *** - p<0,001.

Анализ клеточного звена иммунной системы выявил снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3) на 15,0% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями в контрольной группе, Т-хелперов (CD4) - на 27,5% ($p < 0,001$), цитотоксических Т-клеток (CD8) - на 20,5% ($p < 0,05$), В-лимфоцитов (CD22) - на 51,0% ($p < 0,01$), увеличение числа HLA-DR+ клеток на 30,8% ($p < 0,001$) и CD25+клеток - на 34,0% ($p < 0,001$), CD95+клеток - на 13,7% ($p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии дисбаланса в механизмах активации иммунного ответа: при низком уровне лимфоцитов Т-клеточной популяции увеличены клетки, экспрессирующие активационные маркеры CD25 и HLA DR.

Показатели функционального состояния клеточного иммунитета характеризовались изменениями в виде снижения в 1,5 раза стимулированной бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) ($p < 0,001$) и лимфокинсинтезирующей способности Т-лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) ($p < 0,05$).

Состояние гуморального иммунитета у больных ХП, характеризуется снижением содержания IgG - на 17,5% по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), IgA - на 26% ($p < 0,01$), тенденцией к уменьшению IgM и увеличению уровня ЦИК ($p > 0,05$). За счет низкого содержания IgG и IgM уменьшается антиоксическое, опсонизирующее действие антител и эффективность фагоцитоза.

Изучение способности клеток крови больных ХП в активную фазу к секреции провоспалительных цитокинов выявило повышение их уровней в сравнении с контрольной группой: ИЛ-1 β до 1032,9+209,69 пг/мл (в контроле 542,6 \pm 119,7 пг/мл; $p < 0,05$); ИЛ-6 - 638,2 \pm 112,4 пг/мл (в контроле 249,5+103,7 пг/мл; $p < 0,05$); ФНО- α - 2006,5+689,3 пг/мл (457,2+166,8 пг/мл; $p < 0,05$).

Такое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов мы объясняем хроническим патологическим процессом в почках, что несомненно усугубляет вторичную иммунную недостаточность у больных хроническим пиелонефритом. Отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-1 β и ФНО- α ($r = 0,51$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ИЛ-1 β и ИЛ-6

($r=0,46$; $p<0,01$), что свидетельствует об обострении инфекционно-воспалительного процесса.

Анализ взаимосвязей клинических симптомов и иммунологических показателей у больных хроническим пиелонефритом в активную фазу показывает, что у больных хроническим пиелонефритом прямая коррелятивная связь установлена между болью в поясничной области и скоростью оседания эритроцитов ($r=0,36$; $p<0,05$), и ИЛ-1 β ($r=0,5$; $p<0,01$), и ФНО- α ($r=0,48$; $p<0,05$). Отрицательная корреляционная связь установлена между поллакиурией и стимулированной активностью миелопероксидазы ($r=-0,55$; $p<0,05$), и IgG ($r=-0,43$; $p<0,05$), и IgA ($r=-0,51$; $p<0,05$) и фагоцитарным индексом ($r=-0,43$; $p<0,05$). X

Кроме того, выявлена обратная коррелятивная связь между показателями клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8) и протеинурией (соответственно $r=-0,38$; $r=-0,43$; $r=-0,36$; $p<0,05$). Лейкоцитурия коррелирует с динамикой клинических признаков хронического пиелонефрита.

Таким образом, у больных ХП имеет место угнетение процессов элиминации и уничтожения бактерий, ослабление надзора за качеством индуктивной и эффекторной фаз иммунного ответа. Вероятно, персистирующая хроническая инфекция в почках приводит к истощению иммунной системы, формированию неполноценного иммунного ответа и вторичной иммунной недостаточности, что явилось основанием для включения иммуномодулятора-ликопида в комплексную терапию этого заболевания.

Больные были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Больные первой группы (41 человек) получали базисную терапию, которая была представлена антибиотиком из группы полусинтетических пенициллинов (амоксиклав в дозе 625 мг - по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 суток), уросептиком (нитроксалин в дозе 50 мг - по 2 таблетки 4 раза в день в течение 14 суток) и препаратом, улучшающим микроциркуляцию почек (курантил в дозе 25 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 суток). Второй группе больных (30 человек) к базисному лечению добавляли иммуномодулятор липопид в дозе 5 мг один раз в день в течение 10 суток. Состав групп был сопоставим по полу, возрасту, клиническим проявлениям и базисной терапии.

В процессе лечения у больных хроническим пиелонефритом отмечено стихание основных клинических и лабораторных проявлений заболевания.

В первой группе больных, получавших базисное лечение, на 14-16 сутки боли в поясничной области купировались у 82,0%, нормализация диуреза отмечена у 96,0%, субфебрильная температура тела сохранялась у 15,0%, нормализация СОЭ отмечена у 82,0%, снижение лейкоцитурии до нормы - у 82,0%, исчезновение бактериурии у 79,0% больных. Во второй группе (базисное лечение + ликопид) в те же сроки боли в поясничной области купировались у 97,0%, температура тела нормализовалась у 100,0%, нормализация СОЭ отмечена у 96,0%, уменьшение лейкоцитурии до нормы - у 93,0%, исчезновение бактериурии у 92%, а диурез нормализовался уже на 4-6 сутки у всех больных.

Динамика клинико-лабораторных показателей в процессе лечения свидетельствовала о том, что, клиническое улучшение, нормализация анализов крови и мочи были более выражены в группе больных, получавших комплексное лечение с включением ликопида ($p < 0,05$).

Что касается иммунологических показателей, то они не претерпели существенной положительной динамики в группе больных, получавших базисное лечение (табл. 2).

После базисной терапии сохранялось угнетение показателей неспецифической резистентности: фагоцитарного индекса - $46,5 \pm 1,9\%$ (до лечения - $47,0 \pm 2,98\%$; в контрольной группе $65,1 \pm 3,1\%$; соответственно $p > 0,05$; $p < 0,001$), фагоцитарного числа — $4,6 \pm 0,3$ (соответственно $5,1 \pm 0,39$; $6,3 \pm 0,5$; $p > 0,05$; $p < 0,01$), спонтанного НСТ-теста $-7,9 \pm 0,6\%$ (соответственно $8,6 \pm 0,57\%$; $10,6 \pm 0,13\%$; $p > 0,05$; $p < 0,001$), стимулированного НСТ-теста $-15,7 \pm 0,8\%$ (соответственно $16,5 \pm 1,32\%$; $23,9 \pm 0,4\%$; $p > 0,05$; $p < 0,001$), CD16 - $7,8 \pm 0,5\%$ (соответственно $8,4 \pm 0,66\%$; $11,5 \pm 1,3\%$; $p > 0,05$; $p < 0,05$), уменьшение комплементарной активности крови - $45,7 \pm 1,1$ CH_{50} (до лечения - $65,5 \pm 2,84$ $СЙ_{50}$; в контрольной группе - $70,5 \pm 3,4$ CH_{50} ; соответственно $p < 0,001$; $p < 0,001$). Незначительно уменьшилось количество моноцитов и нейтрофилов по отношению к показателям до лечения.

Оставались сниженными, и даже наблюдалась дальнейшая депрессия показателей гуморального звена иммунитета: IgG- $10,5 \pm 0,5$ г/л (до лечения $12,1 \pm 1,01$ г/л; в контрольной группе $14,9 \pm 0,9$ г/л; соответственно $p > 0,05$; $p < 0,001$), IgA - $1,3 \pm 0,1$ г/л (соответственно $2,2 \pm 0,21$ г/л; $3 \pm 0,2$ г/л; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Незначительно был снижен уровень IgM по сравнению с его значением до лечения. Содержание ЦИК после проведенной базисной терапии незначительно увеличилось ($p > 0,05$).

Анализ показателей клеточного звена иммунитета у больных ХП показал, что под влиянием базисного лечения усугубился дефицит CD4 до $24,8 \pm 0,8\%$ (до лечения $31,3 \pm 0,8\%$; в контрольной группе $41,2 \pm 2,8\%$ соответственно $p < 0,001$; $p < 0,001$) и CD8 до $17,0 \pm 0,5\%$ (соответственно $18,9 \pm 0,62\%$; $23,9 \pm 2,4\%$; $p < 0,05$; $p < 0,01$). Выявлена тенденция к уменьшению содержания CD3, популяций лимфоцитов с маркерами CD22, CD25, CD95, HLA-DR, РБТЛ спонтанной и стимулированной.

По нашим данным, после базисного лечения больных ХП содержание провоспалительных цитокинов незначительно понизилось: ИЛ-1-β до $932,8 \pm 125,2$ пг/мл (до лечения $1038,6 \pm 208,1$ пг/мл; в контрольной группе $542,6 \pm 119,7$ пг/мл; соответственно $p > 0,05$; $p < 0,05$), ИЛ-6 до $505,1 \pm 107$ пг/мл (соответственно $689,7 \pm 115,8$ пг/мл; $249,5 \pm 103,7$ пг/мл; $p > 0,05$; $p > 0,05$), ФНО-α до $1092,4 \pm 188,6$ пг/мл (соответственно $1484,1 \pm 359,6$ пг/мл; $457,2 \pm 166,8$ пг/мл; $p > 0,05$; $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показателей активационных маркеров и интерлейкинов у больных ХП после базисного лечения выявил прямую среднюю корреляционную зависимость между уровнями CD25 и ИЛ-1 β ($r = 0,57$; $p < 0,001$), HLA-DR и ИЛ-1β ($r = 0,43$; $p < 0,01$), HLA-DR и ФНО-α ($r = 0,49$; $p < 0,01$), что свидетельствует о стихании остроты воспалительного процесса.

Таким образом, результаты базисного лечения больных хроническим пиелонефритом свидетельствуют о достижении клинического улучшения, но не приводят к нормализации показателей основных звеньев иммунитета и уровней провоспалительных цитокинов, что, возможно способствует дальнейшей хронизации воспалительного процесса в почках.

Таблица 2

Влияние базисной терапии на состояние основных звеньев
иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов
у больных хроническим пиелонефритом

показатель	контрольная группа (n=25)	Больные хроническим пиелонефритом, получавшие базисную терапию (n=41)	
		До лечения	После лечения
Фагоцитарный индекс,%	65,1 ±3,1	47,0±2,98***	46,5±1,9***
Фагоцитарное число, у.е.	6,3±0,5	5,1±0,39	4,6±0,3**
Спонтанный НСТ-тест,%	10,6±0,13	8,6±0,57**	7,9±0,6***
Стимулированный НСТ-тест,%	23,9±0,4	16,5±1,32***	15,7±0,8***
Индекс стимуляции	2,4±0,08	1,9±0,15*	2,2±0,2
Спонтанная активность миелопероксидазы	0,32±0,08	0,2±0,01	0,2±0,01
Стимулированная активность миелопероксидазы	0,41±0,09	0,3±0,02	0,3±0,02
Индекс миелопероксидазы	1,5±0,1	1,2±0,04**	1,2±0,1**
Комплементарная активность, ед. СН50	70,5±3,4	65,5±2,84	45,7±1,1***ш
Моноциты,%	7,1 ±0,5	3,7±0,35***	3,1±0,3***
Нейтрофилы,%	65,8±2,3	57,3±1,43**	54,7±1,43***
IgG, г/л	14,9±0,9	12,1±1,01*	10,5±0,5***
IgA, г/л	3±0,2	2,210,21*	1,3±0,1*****
IgM, г/л	2±0,2	1,5±0,14	1,2±0,1**
ЦИК, у.е.	41,3±5	43,813,72	45,9±5,1
CD 3+,%	68,2±2,9	56,911,01***	54,4±1,6***
CD 4+,%	41,2±2,8	31,310,80**	24,8±0,8***"
CD 8+,%	23,9±2,4	18,910,62*	17,0±0,5***
CD 22+,%	12,4±1,6	8,0±0,46*	7,1±0,6**
CD 16+,%	11,5±1,3	8,410,66*	7,8±0,5*
CD 25+,%	3,1±0,1	6,410,33***	5,5±0,4***
CD 95+,%	49±2,4	57,5±1,18**	55,1±1,9*
HLA-DR+,%	32,1±1,9	45,611,74***	41,8±2,1**
РБТЛсп,%	0,9±0,2	0,810,19	0,7±0,2
РБТЛст,%	55,8±2,9	34,2±1,76***	29,3±2,6***
РТМЛ, мкг/мл	1,2±0,2	0,8±0,08*	0,6±0,1*
ИЛ-1β, пг/мл	542,6±119,7	1038,6±208,1*	932,8±125,2*
ИЛ-6, пг/мл	249,5±103,7	689,71115,8**	505,1±107
ФНО-α, пг/мл	457,2±166,8	1484,1±359,6*	1092,4±188,6*

Примечание: Достоверность различия с контрольной группой: * - p<0,05; ** - (p<0,01); *** - p<0,001. Достоверность различия с показателями до лечения: p<0,05; - p<0,01;“- p<0,001.

Результаты антибактериальной терапии больных ХП доказывают целесообразность применения в комплексном лечении универсальных иммуномодуляторов, действующих на все звенья иммунитета, и обладающих противовоспалительным действием. Всем этим требованиям отвечает отечественный иммуномодулятор - ликопид, который мы применяли в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом.

Клиническое улучшение сочеталось с положительной динамикой иммунологических показателей у больных ХП, получавших комплексное лечение с применением ликопида (табл. 3).

Так, у больных ХП после проведенной терапии увеличились показатели неспецифической резистентности: фагоцитарный индекс до $56,7 \pm 1,6\%$ (до лечения $47,0 \pm 2,2\%$; в контрольной группе $65,1 \pm 3,1\%$; соответственно $p < 0,01$; $p < 0,05$), фагоцитарное число до $5,7 \pm 0,2$ (соответственно $4,7 \pm 0,4$; $6,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$; $p > 0,05$), стимулированная активность миелопероксидазы до $0,36 \pm 0,02$ (соответственно $0,24 \pm 0,01$; $0,41 \pm 0,09$; $p < 0,001$; $p > 0,05$), спонтанная активность миелопероксидазы до $0,27 \pm 0,01$ (соответственно $0,21 \pm 0,01$; $0,32 \pm 0,08$; $p < 0,001$; $p > 0,05$), CD16 до $10,0 \pm 0,6\%$ (соответственно $7,2 \pm 0,5\%$; $11,5 \pm 1,3\%$; $p < 0,01$; $p > 0,05$). При корреляционном анализе после комплексного лечения больных ХП выявлена прямая корреляционная зависимость между значениями фагоцитарного числа и комплементарной активности крови ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

Комплексная терапия с включением иммуномодулятора - ликопида приводит к восстановлению нормального содержания иммуноглобулинов: IgG до $14,1 \pm 0,9$ г/л (до лечения $10,6 \pm 0,9$ г/л; в контрольной группе $14,9 \pm 0,9$ г/л; соответственно $p < 0,05$; $p > 0,05$), IgA до $3,3 \pm 0,3$ г/л (соответственно $2,0 \pm 0,2$ г/л; $3 \pm 0,2$ г/л; $p < 0,01$; $p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показателей иммунного статуса больных ХП после комплексного лечения с включением иммуномодулятора ликопида выявил обратную среднюю корреляционную зависимость между уровнями IgG и IgM ($r = -0,37$; $p < 0,05$), IgM и IgA ($r = -0,43$; $p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние комплексной терапии с включением ликопида на состояние основных звеньев иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные хроническим пиелонефритом, получавшие комплексную терапию (n=30)	
		До лечения	После лечения
Фагоцитарный индекс,%	65,1±3,1	47,0±2,2***	56,7±1,6***
Фагоцитарное число, у.е.	6,3±0,5	4,7±0,4*	5,7±0,2*
Спонтанный НСТ-тест,%	10,6±0,13	8,8±0,8*	10,0±0,5
Стимулированный НСТ-тест,%	23,9±0,4	20,9±3,3	26,9±1,7
Индекс стимуляции	2,4±0,08	2,4±0,1	2,6±0,2
Спонтанная активность миелопероксидазы	0,32±0,08	0,21±0,01	0,27±0,02 [®] *
Стимулированная активность миелопероксидазы	0,41±0,09	0,24±0,01	0,36±0,02 ^{м*}
Индекс миелопероксидазы	1,5±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1
Комплементарная активность, ед. СН50	70,5±3,4	65,9±6,0	72,4±4,4
Моноциты,%	7,1 ±0,5	5,0±0,6*	5,6±0,6
Нейтрофилы, ^{0/} «	65,8±2,3	60,5±1,31*	64,3±1,4 ^и
IgG, г/л	14,9±0,9	10,6±0,9**	14,1±0,9*
IgA, г/л	3±0,2	2,0±0,2**	3,3±0,3 ^и
IgM, г/л	2±0,2	2,0±0,2	2,0±0,2
ЦИК, у.е.	41,3±5	51,6±2,7	45,4±2,0
CD 3+, %	68,2±2,9	59,1 ±0,9**	65,5±0,7 ^и
CD 4+, %	41,2±2,8	29,2±1,0***	34,5±1,0 ^{тм}
CD 8+, %	23,9±2,4	18,9±0,5*	24,7±0,6 ^и
CD 22+, %	12,4±1,6	9,0±0,4*	9,0±0,6
CD 16+, %	11,5±1,3	7,2±0,5**	Ю.0±0,6 ^{7**}
CD 25+, %	3,1±0,1	4,6±0,6*	4,6±0,4**
CD 95+, %	49±2,4	54,9±1,5*	45,5±1,6 ^и
HLA-DR+20,%	32,1±1,9	41,8±1,6***	33,3±1,6 ^{тм}
РБТЛсп,%	0,9±0,2	0,4±0,2	0,7±0,2
РБТЛст,%	55,8±2,9	39,1±2,1***	45,8±1,5**
РТМЛ, мкг/мл	1,2±0,2	0,76±0,07*	1,06±0,07**
ИЛ-1 [1], пг/мл	542,6±119,7	1021,0±1183,1*	632,2±64,1
ИЛ-6, пг/мл	249,5±103,7	588,4±84,6*	260,2±44,3
I ФНО-α, пг/мл	457,2±166,8	2044,6±679,8*	670,0±89,5

Примечание: Достоверность различия с контрольной группой: * - p<0,05; ** - (p<0,01); *** - p<0,001. Достоверность различия с показателями до лечения: * - p<0,05; ^{##} - p<0,01; ^т - p<0,001.

В результате проведенной комплексной терапии относительное содержание CD3, CD8, CD 95, РТМЛ не имело статистически значимых различий от показателей здоровых лиц, но значительно отличалось от показателей больных ХП до лечения и составляло в среднем CD3 -65,5±0,7% (до лечения 59,1 ±0,9%; в контрольной группе 68,2±2,9%; соответственно $p<0,001$; $p>0,05$), CD8 - 24,7±0,6% (соответственно 18,9±0,5%; 23,9±2,4%; $p<0,001$; $p>0,05$), CD95 — 45,5±1,6% (соответственно 54,9±1,5%; 49±2,4%; $p<0,001$; $p>0,05$), РТМЛ — 1,06±0,07 (соответственно 0,76±0,07; 1,2±0,2; $p<0,01$; $p>0,05$). После лечения повысилось содержание CD4 до 34,5±1,0% (до лечения 29,2±1,0%; в контрольной группе 41,2±2,8%; соответственно $p<0,001$; $p<0,05$), стимулированной РБТЛ - 45,8±1,5 (соответственно 39,1±2,1; 55,8±2,9; $p<0,05$; $p<0,01$).

Отмечена обратная средняя корреляционная зависимость между значениями CD8 и CD25 ($r=-0,38$; $p<0,05$), что говорит о формировании клонов цитотоксических Т-лимфоцитов и адекватной реакции на воспалительный процесс. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями CD8 и IgA ($r=0,37$; $p<0,05$), указывающая на усиление эффекторной функции иммунитета под влиянием комплексной терапии с включением липоида.

Что касается HLA-DR+Клеток, то в группе больных ХП после лечения было отмечено их статистическое уменьшение по отношению к уровню до лечения ($p<0,001$) и значимо не отличалось от контроля ($p>0,05$), что свидетельствует о стихании остроты воспалительного процесса.

После комплексного лечения больных ХП содержание провоспалительных цитокинов нормализовалось; ИЛ-1-β понизился до 632,2±64,1 пг/мл (до лечения 1021,0±183,1 пг/мл; в контрольной группе 542,6±119,7 пг/мл; соответственно $p<0,05$; $p>0,05$), ИЛ-6 до 260,2±44,3 пг/мл (соответственно 588,4±84,6 пг/мл; 249,5±103,7 пг/мл; $p<0,01$; $p>0,05$), ФНО-α до 670,0±89,5 пг/мл (соответственно 2044,6±679,8 пг/мл; 457,2±166,8 пг/мл; $p<0,05$; $p>0,05$).

В группе больных ХП получавших комплексное лечение активационные маркеры CD25 находятся в прямой корреляционной зависимости от ИЛ-1-β ($r=0,57$; $p<0,01$).

Нами был проведен сравнительный анализ состояния иммунитета у больных хроническим пиелонефритом после курса стационарного лечения в зависимости от вида терапии.

После базисного лечения больных ХП уменьшились показатели фагоцитарного индекса, напротив в результате комплексного лечения они повысились (при сравнении показателей после базисного и комплексного лечения $p<0,001$), также возросли значения фагоцитарного числа ($p<0,01$), показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста ($p<0,01$ и $p<0,001$), стимулированной активности миелопероксидазы ($p<0,01$), комплементарной активности крови ($p<0,001$), содержание моноцитов ($p<0,01$) и нейтрофилов ($p<0,001$).

В результате базисного лечения больных ХП уровни IgG и IgA уменьшились, напротив при комплексной терапии они увеличились (соответственно $p<0,01$; $p<0,001$).

После базисного лечения больных ХП значения показателей клеточного звена иммунитета уменьшились, напротив после комплексного лечения повысились уровни CD3 ($p<0,001$), CD4 ($p<0,001$), CD8 ($p<0,001$), CD22 ($p<0,05$). Значения CD95 и HLA-DR снизились после базисного лечения и более значительно снизились после комплексного лечения ($p<0,001$).

У больных, получавших комплексное лечение с ликопидОм, по сравнению с больными, подвергнутыми базисной терапии, значимо ниже оказались уровни ИЛ-1β ($p<0,05$), ИЛ-6 ($p<0,05$), ФНО-α ($p<0,05$).

Для оценки и сравнения эффективности проведенной базисной и комплексной терапии с включением ликопида мы провели анализ частоты обострений заболевания у обследованных групп больных спустя полтора года после лечения в стационаре (рис.2 и 3).

результат лечения
 ⊖ хороший
 ■ удовлетворительный
 □ неудовлетворительный

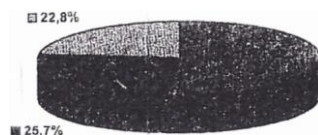


Рис. 2. Эффективность базисного лечения больных хроническим пиелонефритом

результат лечения
 S3 хороший
 И удовлетворительный
 □ неудовлетворительный

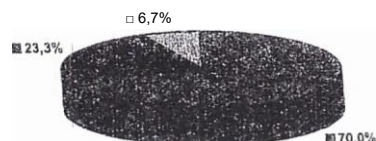


Рис.3. Эффективность комплексного лечения больных хроническим пиелонефритом

Хорошими считали отдаленные результаты наблюдения, когда больные не предъявляли жалоб, не было рецидивов заболевания. К удовлетворительным отнесены результаты, при которых у больных имелись те или иные общесоматические жалобы при отсутствии обострения пиелонефрита. К неудовлетворительным результатам лечения относили рецидивы заболевания.

У больных, получавших базисную терапию, рецидивы отмечены в 22,8% случаев, а после комплексной терапии - в 6,7% случаев.

Таким образом, в сравнении с базисным лечением, применение ликопида в комплексной терапии хронического пиелонефрита способствует более быстрому нивелированию клинических и лабораторных симптомов заболевания, оказывает иммуномодулирующее влияние на все звенья иммунитета и нормализует уровни провоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов заболевания и более длительной ремиссии.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим пиелонефритом в стадии обострения установлены признаки снижения неспецифической резистентности: уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, их окислительно-восстановительного и микробицидного потенциала.

2. В стадии обострения хронического пиелонефрита имеет место снижение функции Т- и В- звеньев иммунитета (уменьшение числа CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, функциональной активности Т-лимфоцитов, концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G и М), что свидетельствует о нарушении индуктивной и эффекторной фаз иммунного ответа.

3. Высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α у больных хроническим пиелонефритом являются информативным критерием активности воспалительного процесса в почках.

4. В стадии обострения хронического пиелонефрита при проведении базисной терапии, несмотря на положительную клиническую динамику, наблюдается снижение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, *подавление микробицидных механизмов клеток крови, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что обосновывает целесообразность включения иммунокорректирующих* препаратов в комплексную терапию с целью улучшения состояния иммунного статуса и повышения эффективности антибактериальной терапии.

5. Включение ликопида в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом способствует более быстрому клиническому улучшению, нормализации лабораторных показателей, в сравнении с традиционной терапией, оказывает выраженное иммуномодулирующее влияние на все звенья иммунитета и приводит к нормализации уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α).

6. Отдаленные результаты лечения хронического пиелонефрита свидетельствуют о высокой эффективности комплексной терапии с включением иммуномодулятора ликопида. В группе больных получавших комплексную терапию число рецидивов снизилось на 16 процентов.

Практические рекомендации

1. Для выявления вторичной иммунной недостаточности у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения целесообразно исследовать показатели неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета.

2. У больных хроническим пиелонефритом в активной фазе с целью оценки степени и глубины воспалительной реакции и эффективности лечения, рекомендуется контролировать уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α .

3. Для коррекции нарушений иммунного статуса у больных хроническим пиелонефритом рекомендуется проводить комплексную терапию с включением отечественного иммуномодулятора ликопида. Препарат следует принимать внутрь по 5 мг в день за 30 минут до еды в течение 10 суток.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Нуртдинова Г.М. Состояние иммунитета у больных хроническим пиелонефритом / Г.М.Нуртдинова, Д.Р.Вагапова, С.В.Алонова // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 157-158.
2. Алонова С.В. Иммунокорректирующая терапия в лечении больных хроническим пиелонефритом / С.В.Алонова, Д.Р.Вагапова, Г.М.Нуртдинова // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 345.
3. Вагапова Д.Р. Применение иммунокорректирующей терапии в лечении больных хроническим пиелонефритом / Д.Р.Вагапова, Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1, № 2. - С. 43-44.
4. Вагапова Д.Р. Клеточные и гуморальные факторы защиты у больных хроническим пиелонефритом / Д.Р.Вагапова, С.В.Алонова, Г.М.Нуртдинова // Цитокины и воспаление - 2002. - Т. 1, № 2. - С.43.
5. Иммунологические нарушения при хроническом пиелонефрите (Обзор литературы) / Д.Р.Вагапова, М.Н.Кляшева, Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова // Деп. в Гос. центр, научной мед. библиотеке 17.02.2003, № Д- 27281.
6. Лечение хронического пиелонефрита (Обзор литературы) / Д.Р.Вагапова, М.Н.Кляшева, Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова // Рукопись деп. в Гос. центр, научной мед. библиотеке 17.02.2003, № Д- 27282.

7. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим пиелонефритом /Д.Р.Вагапова, М.Н.Кляшева, Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова // Деп. в Гос. центр, научной мед. библиотеке 17.02.2003, № Д-27280.
8. Вагапова Д.Р. Состояние иммунного статуса у больных хроническим пиелонефритом / Д.Р.Вагапова, Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова // Первая междунар. конф. «Клинические исследования лекарственных средств»: Тез. науч. работ. - М., 2001. - С. 54.
9. Клеточный и гуморальный иммунитет при хроническом пиелонефрите / Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова, М.Н.Кляшева, Д.Р.Вагапова // Сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан «Научный прорыв- 2002». - Уфа, 2002,- С. 75-77.
10. Состояние неспецифического звена иммунитета у больных хроническим пиелонефритом / Г.М.Нуртдинова, С.В.Алонова, М.Н.Кляшева, Д.Р.Вагапова// Мат. Республиканской конф, молодых ученых Республики Башкортостан «Медицинская наука - 2002».- Уфа, 2002.- С. 61-62.
11. Вагапова Д.Р. Иммунный ответ при хроническом пиелонефрите / Д.Р. Вагапова, Г.М. Нуртдинова., С.В. Алонова //5-й Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии»: Сб. трудов, тезисы докладов. - М., 2002. - Т. 2. - С. 29.
- 12.Вагапова Д.Р. Влияние иммунокорректирующей терапии на состояние клеточного иммунитета у больных хроническим пиелонефритом / Д.Р. Вагапова, С.В. Алонова, Г.М. Нуртдинова //10-й Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 2003. С.74.
- 13.Решение о выдаче патента на изобретение «Средство для коррекции компонентов крови при лечении хронического пиелонефрита» Заявка №2003103882/15(004034) от 10.02.2003 Авторы Вагапова Д.Р., Нуртдинова Г.М., Алонова С.В.
- 14.Вагапова Д.Р. Характеристика клеточного иммунитета у больных хроническим пиелонефритом /Д.Р. Вагапова, С.В. Алонова, Г.М. Нуртдинова //10-й Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М, 2003. С.132.