

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПУТЕМ ДОБАВЛЕНИЯ ВИТАМИНА Д

Хусанходжаева Феруза Тулкуновна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкентская медицинская академия Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

Салямова Феруза Эркиновна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкентская медицинская академия Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

Ахмадалиева Доно Тогановна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкентская медицинская академия Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

Кабилова Гульнара Абдулахатовна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкентская медицинская академия Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

Цель исследования: установить рациональность добавления Витамина Д в терапию при обострении инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Материалы и методы. В исследование участвовали 105 человек: 15 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии холекальциферол 2000-4000 МЕ в сутки в течение 8 недель. Проводилось исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

Результаты. Включение в базисную терапию холекальциферола способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов CD3, CD4 и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), причем уровни CD4, находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей. Субпопуляция CD16 продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Добавления в лечение витамина Д также увеличило показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета (фагоцитарную активность лейкоцитов, бактерицидную активность нейтрофилов), уровни IgG и IgA и уменьшило содержание интерлейкинов 4 и 1 β и фактора некроза опухоли α .

Заключение. Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета позволило установить, что при ИМП на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение

витамина Д в терапию ИМП корригирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инфекции мочевых путей, Витамин Д, иммуномодулятор.

A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY THE ADDITION OF VITAMIN D.

Purpose of the study: to establish the rationality of adding Vitamin D to therapy for exacerbation of urinary tract infection (UTI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The study involved 105 people: 15 practically healthy people (control group); 30 patients with DM without UTI; 30 patients with UTI against the background of type 2 diabetes who received traditional antibacterial and symptomatic therapy, and 30 patients with type 2 diabetes and UTI who received, in addition to traditional therapy, cholecalciferol 2000-4000 IU per day for 8 weeks. A study of cellular and humoral immunity was carried out on the 1st day from the moment of UTI exacerbation and the start of therapy and after 8 weeks, in the convalescence phase.

Results. The inclusion of cholecalciferol in the basic therapy contributed to the correction of the immunological status: a more significant increase in the concentrations of T-lymphocytes CD3, CD4 and immunoregulatory index (CD4/CD8) was observed, and the levels of CD4, being within normal values, exceeded that in healthy people. The CD16 subpopulation continued to increase and after 8 weeks reached the level of that in diabetic patients without UTI. The addition of vitamin D to the treatment also increased the parameters of the phagocytic link of innate immunity (phagocytic activity of leukocytes, bactericidal activity of neutrophils), levels of IgG and IgA and reduced the content of interleukins 4 and 1 β and tumor necrosis factor α .

Conclusion. The study of the dynamics of the state of the cellular and humoral components of innate and adaptive immunity made it possible to establish that in case of UTI against the background of type 2 diabetes, a sluggish inflammatory process is observed with a slowdown in convalescence. The inclusion of vitamin D in the treatment of UTI corrects impaired parameters and reduces the risk of progression of chronic kidney disease in patients with UTI against the background of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, urinary tract infections, Vitamin D, immunomodulator

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смерти больных СД 1 типа, а при СД 2 типа — третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Согласно данным Международной федерации диабета, в мире этим заболеванием страдает более 425 миллионов человек, и большую их часть составляют больные сахарным диабетом второго типа. В Узбекистане количество больных сахарным диабетом составляет более 245 тысяч. По данным некоторых авторов, частота мочевых инфекций у больных СД достигает 40%, что в 2 - 3 раза выше, чем в общей популяции [1]. Столь высокая частота инфицирования мочевого тракта при СД вполне объяснима, поскольку при этом заболевании имеются не только общие для всех лиц факторы, способствующие развитию мочевой инфекции, но и специфические факторы риска, обусловленные именно наличием СД и его осложнений. [2].

За последнее десятилетие изменились критерии и стандарты диагностики ХБП при СД, чему способствовало обнаружение сниженной скорости клубочковой фильтрации у большинства пациентов, особенно с СД 2 типа.

По данным последних исследований хронический пиелонефрит встречается так же часто (27,6% случаев), как и диабетический нефросклероз (23,9%) [3]. Изучая структуру причин ХБП при СД, М.В. Шестакова установила, что первое место среди них занимает мочева инфекция — 60% [4]. По данным отечественной и зарубежной научной литературы, инфекция мочевых путей (ИМП) встречается у больных СД в 5–7 раз чаще, чем в общей популяции, что позволило, основываясь на характере течения ИМП на фоне СД, отнести ее к осложненным формам [5].

Причины столь высокой частоты инфицирования мочевого тракта при СД связаны с наличием не только общепопуляционных факторов риска, но и специфических для СД: гипергликемии и эндотелиальной дисфункции с нарушением ангиогенеза и гемостаза, глюкозурии (повреждающего фактора серозно-мукоидного слоя уроэпителия); микро- и макроангиопатий, приводящих к ишемии почек; нейропатии мочевого пузыря, нарушающей пассаж мочи; со снижением иммунной защиты.

Причиной такого неблагоприятного исхода у больных не только эндотелиальная дисфункция, но и снижения иммунитета, что у больных СД имеется вторичный иммунодефицит (ВИД)[6], который может ухудшить течение инфекционного процесса: замедлить процесс его купирования, привести к хронизации заболевания.

Несмотря на широкую распространенность ИМП у больных СД, ее участие в декомпенсации углеводного обмена, возникновении кетоацидоза, не всегда удается благоприятного исхода лечения, а также роль иммунных механизмов в развитии и течении ИМП у больных СД как фактора прогрессирования ДН мало изучено. Известно, что воспаление верхних отделов мочевых путей прежде всего затрагивает интерстициальную ткань почек. Тубулоинтерстициальное воспаление с переходом в фиброз ускоряет развитие ДН. Исходя из этого профилактика обострений ИМП вносит значительный вклад в замедление прогрессирования ДН [7,8].

Состояние иммунитета макроорганизма во многом определяет, разовьется ли воспалительный процесс и то, каковы будут его выраженность и характер течения.

Механизмы иммунного реагирования у больных только ИМП и ИМП на фоне СД могут быть разными, этим, по-видимому, и объясняются большая частота встречаемости ИМП на фоне СД, различия в клинической симптоматике, характере течения заболевания, исходах ИМП при СД. В конце XX века с внедрением методов оценки иммунного статуса в научную и клиническую практику интерес к изучению показателей врожденного и адаптивного иммунитета при различных заболеваниях и коморбидных состояниях значительно возрос. Были исследованы отдельные звенья иммунитета (клеточное, гуморальное) у больных ИМП, причем только одно исследование проведено у больных ИМП на фоне СД. Доказано, что на фоне ИМП у больных СД развивается ВИД, который требует иммунокоррекции. [13]

В настоящее время известно, что витамин D3 играет важную роль в поддержании нормальной работы иммунной системы в дополнение к своему классическому действию на обмен кальция и кости. витамин D (VD) вовлечен во множество других процессов в организме человека, и в том числе – в регуляцию иммунных реакций. Действие VD осуществляются через его мембранный рецептор, который обнаружен у клеток самых разных органов и тканей человека, в частности у большинства клеток иммунной системы и эпителиальных клеток, выстилающих слизистые.

Связавшись с этим рецептором, VD идет в цитоплазму, где образует комплекс с витамином А и его рецептором. Данный комплекс оказывает или ингибирующее, или усиливающее влияние на транскрипцию сотен генов в ядерной ДНК, среди которых и те, что контролируют клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и препятствуют злокачественному росту и ангиогенезу. [11,14] Установлены следующие эффекты VD в отношении иммунной системы: он ослабляет презентацию антигена дендритными клетками, тормозит Th1-клеточную дифференцировку и производство Th1-цитокинов, сдвигает баланс Th1-/Th2-клеточных ответов в направлении Th2-ответа, оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, способствует развитию Treg-клеток и повышению их активности. Кроме того, VD усиливает выработку «эндогенных антибиотиков», способных оказывать мощное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы.

Существует ряд работ, посвящённых к изучению иммунного статуса при остром пиелонефрите у больных СД [9]. Однако в отечественной научной литературе отсутствуют сведения о характере иммунного реагирования у пациентов с СД на фоне обострения хронической ИМП. В зарубежной литературе нет данных о включении иммуномодуляторов в лечение инфекций в клинике внутренних болезней, в том числе при СД. [14] Видимо, эта рекомендация считается недостаточно обоснованной с точки зрения доказательной медицины, хотя еще в 2000 г. зарубежные ученые высказали мысль о том, что применение только антибактериальных препаратов при лечении ИМП является принципиальной ошибкой, поскольку инфекция — это лишь пусковой механизм воспалительного процесса [15].

Таким образом, наличие ВИД как при СД, так и при ИМП и неэффективность только антибактериальной терапии определили **цель нашего исследования** — выяснить целесообразность включения витамина Д в терапию обострения ИМП у больных СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения: наличие СД 2 типа; верифицированный диагноз ИМП; разрешение пациентов на исследование, подтвержденное подписью в письменном информированном согласии.

Критерии не включения: беременность и лактация; наличие острого воспалительного процесса или обострения хронического заболевания, кроме ИМП; онкологические, психические, атопические, системные и другие эндокринологические заболевания; хроническая почечная недостаточность; острые осложнения диабета.

Согласно Всемирным клиническим рекомендациям нефрологов, критериями верификации диагноза ИМП у взрослых при соответствующей клинике служили следующие показатели:

- лейкоцитурия более 6 лейкоцитов в поле зрения в общем анализе мочи или более 4×10^3 /мл в пробе по Нечипоренко;
- эритроцитурия (более 2×10^3 /мл в пробе по Нечипоренко);
- протеинурия (в пределах 0–1 г/сут);
- бактериурия 1×10^4 КОЕ и более в 1 мл мочи при отсутствии клинической картины;
- ультразвуковые признаки: отек паренхимы почек при обострении; уменьшение размеров почки, ее деформация, повышенная эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения при экскреторной урографии, проведенной с целью уточнения состояния мочевыводящих путей и диагностики нарушения пассажа мочи. [14].

Диагноз СД 2 типа устанавливался, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (9-й выпуск, 2019 г.). Коррекция диабета проводилась индивидуально с учетом уровня гликемии.

В исследование включены 105 человек: 15 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии холакальциферол 2000-4000 МЕ в сутки в течение 8 недель. У всех участников выполнены:

- общий анализ крови;
- биохимическое исследование венозной крови;
- общий анализ мочи до лечения и после его проведения;
- бактериологическое исследование по методу Гоулда с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- УЗИ почек.

Обследование проводилось в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением поликлональных антител к ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для измерения уровней CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR использовались моноклональные антитела, имеющие флуоресцентные метки. Концентрации иммуноглобулинов классов А, М, и G определяли в сыворотке крови обследуемых путем радиальной иммунодиффузии в геле методом Манчини (1965). Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) — процент активных фагоцитов от общего их числа — оценивали микроскопически после окрашивания мазков венозной крови по Романовскому — Гимзе азур-эозином.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 10. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Значимости различий оценивали при вычислении медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями.

При сравнении значимости различий двух независимых групп по количественному признаку применяли непараметрический метод проверки статистических гипотез — критерий Манна — Уитни, двух зависимых групп — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с СД 2 типа и ИМП в острую фазу инфекции (V1) содержание Т-лимфоцитов CD3, CD4, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8 были снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц и у больных только СД.

Уровни лимфоцитов CD8 не отличались от аналогичных показателей контрольной группы, однако были значимо ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП.

Уровни натуральных киллеров (НК) — лимфоцитов CD16 у участников с СД и ИМП оказались существенно выше, чем у здоровых лиц, но меньше, чем у пациентов только с СД.

Количество активированных лимфоцитов (HLA-DR) превысило показатель контрольной группы, но не отличалось от аналогичного показателя у больных СД без ИМП (табл. 1).

Таблица-1 показатели клеточного иммунитета у участников:

Показатели	Здоровые люди	Больные СД ₂ (без ИМП)	Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию		Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию + витамин Д	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
CD ₃ % норма показатель 50-70	71 (65; 73)	53,5 (47;59) P= 0.001	45 (41;48) P= 0.006	55 (46; 63) P= 0.005	49 (46; 58) P= 0.001	68 (66; 70) P< 0.001
CD ₄ % норма показатель 35-45	38 (36; 40)	35,5 (33;46) P= 0.005	33 (31; 37) P= 0.001	37 (33; 41) P< 0.001	35,5 (33; 41) P= 0.001	47 (45; 48) P= 0.005
CD ₈ % норма показатель 15-25	24 (18; 25)	30 (23;36) P< 0.001	23 (22; 27) P= 0.005	24 (21; 26) P= 0.001	22 (21; 24) P= 0.001	25 (24; 26) P= 0.004
CD ₄ /CD ₈ норма показатель 1,7-2,2	1,88 (1,62-2,01)	1,35 (1,17;1,7) P= 0.001	1,37 (1,18; 1,48) P= 0.001	1,49 (1,29; 1,81) P< 0.001	1,59 (1,59; 1,6) P= 0.003	1,79 (1,79; 1,80) P= 0.005
CD ₁₆ % норма показатель 6-18	13 (8;16)	34 (31; 39) P= 0.003	35,5 P= 0.001	25 (21; 30) P= 0.001	30 (26,5; 30) P< 0.001	38 (37; 40) P= 0.001
HLA-DR норма показатель 12-20	14 (10; 19)	16 (11;17) P= 0.005	15,5 P< 0.001	35 (30; 36) P= 0.001	21 (18; 26) P= 0.005	39 (36; 58) P= 0.001

Здесь и далее в таблицах: ИМП — инфекция мочевых путей, СД — сахарный диабет, V1 — до лечения, V4 — через 8 недель лечения.

На фоне традиционной базисной терапии ИМП общая популяция Т-лимфоцитов (CD₃, CD₄) увеличилась, ИРИ также значительно вырос, однако даже через 8 недель не достиг нижней границы нормы и показателя контрольной группы. Уровни NK (CD₁₆) снизились, но не до показателя здоровых людей.

Включение в базисную терапию холекальциферола как иммуномодулятор способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов CD₃, CD₄ и ИРИ (CD₄/CD₈). Содержание CD₃, хотя и не достигло аналогичного показателя у практически здоровых лиц, находилось ближе к верхней границе нормы. Через 8 недель уровни CD₄ выросли и, находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей.

Содержание CD₈ под влиянием холекальциферола несущественно повысилось (почти в пределах нормальных значений).

В результате количественных изменений Т-хелперов и Т-супрессоров сниженный ИРИ у больных получавших витамин Д перорально восстановился до показателя участников контрольной группы. Субпопуляция CD16 продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Содержание HLA-DR под влиянием холекальциферола превысило верхнюю границу нормального диапазона.

У всех больных СД 2 типа (с и без ИМП) были снижены все изучаемые показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета: ФАЛ, спонтанный и стимулированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТ сп. и НСТ ст.) (табл. 2). В результате базисной терапии показатели фагоцитоза повысились: ФАЛ и НСТ сп. — до нижнего референсного значения, а НСТ ст. даже не достиг его. Добавления витамина Д в базисную терапию восстановила сниженные показатели: ФАЛ выросла до уровня у участников контрольной группы через 2 недели лечения, а через 8 недель (V4) превысила его и референсные значения. Показатель НСТ сп. в острую фазу ИМП был даже ниже, чем у больных СД без ИМП. Через 8 недель, в фазу поздней реконвалесценции, на фоне лечения холекальциферолом он стал выше аналогичного показателя у здоровых лиц. Значение НСТ ст. достигло нижней границы нормы через 4 недели, а значения здоровых людей — через 8 недель.

Таблица-2 Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов:

Показатели	Здоровые люди	Больные СД ₂ (без ИМП)	Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию		Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию + витамин Д	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
Фагоцитарная активность лейкоцитов %	60 (54, 66)	15 (12; 28)	31 (20; 38)	47 (40; 54)	39 (29; 43)	69 (65; 77)
Тест с нитросиним тетразолием усл. ед./ спонтанный	0,65 (0,54; 0,72)	0,37 (0,28; 0,46)	0,41 (0,28; 0,49)	0,58 (0,54; 0,64)	0,27 (0,22; 0,34)	0,76 (0,68; 1,1)
Тест с нитросиним тетразолием усл. ед./ стимулированный	0,95 (0,85; 1,0)	0,54 (0,46; 0,65)	0,5 (0,45; 0,62)	0,6 (0,55; 0,73)	0,49 (0,4; 0,55)	0,97 (0,8; 1,0)
P	-	P < 0.001	P = 0.003	P = 0.002	P < 0.001	P < 0.001

Содержание IgM у больных из группы витамина Д не отличалось от такового у участников контрольной группы, но было выше сниженного уровня у больных СД 2 типа без ИМП и в процессе комплексного лечения с включением холекальциферола не изменилось.

Таблица-3 Показатели основных фракций иммуноглобулинов у участников:

Показатели	Здоровые люди	Больные СД ₂ (без ИМП)	Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию		Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию + витамин Д	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
IgM	2.0 (1.6; 2,3)	1,02 (0,75; 1,3)	1,1 (0,95; 1,42)	1,6 (1,4; 2,1)	1,7 (1,3; 2,2)	1,8 (1,6; 2,0)
IgG	14 (7,5; 16)	17 (15,6; 18,8)	15,5 (14,3; 18,3)	25 (21,4; 31,2)	14,1 (12,8; 14,9)	17,6 (16,8; 18,2)
IgA	2,8 (0,8; 3,7)	1,6 (1,3; 2,4)	1,5 (1,3; 1,8)	1,9 (1,66; 2,2)	0,97 (0,67; 1,38)	3,41 (3,11; 3,7)

Уровень IgG при ИМП находился в диапазоне нормальных значений, но был ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП. На фоне базисной терапии ИМП он значительно увеличился, превысив

референсные значения и аналогичный показатель у здоровых людей. У больных, получавших витамина Д, уровень IgG значимо повысился, но только до значения у пациентов с СД 2 типа без ИМП.

В обеих группах с ИМП концентрация IgA увеличилась в результате терапии, но только на фоне лечения холекальциферолом поднялась до значения у здоровых участников.

Важную роль в реализации воспалительной реакции на внедрение инфекционного агента, а также контроля иммунного реагирования отводят цитокинам. Нами установлено, что уровни всех исследованных цитокинов у больных СД 2 типа без ИМП и в острую фазу ИМП на фоне СД были увеличены (табл. 4). В обеих группах с ИМП концентрация ИЛ-4 превысила таковую у больных только СД 2 типа. В группе получавших базисную терапию ИМП содержание ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β не отличалось от показателей у больных СД без ИМП.

Таблица 4 Уровни интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО) α у участников исследования

Показатели	Здоровые люди	Больные СД ₂ (без ИМП)	Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию		Больные СД ₂ и ИМП получавшие базисную терапию + витамин Д	
			V1 ₃	V4 ₄	V1 ₅	V4 ₆
ИЛ-4	6,09	19,04	26,2	24,2	25,0	22,0
ИЛ-6	4,92	19,22	19,0	19,7	17,2	15,0
ФНО- α	8,39	19,26	15,2	20,7	17,0	9,5

В динамике течения инфекционного процесса в группе базисной терапии уровень ИЛ-4 не изменился. У пациентов, получавших добавочно холекальциферола, наблюдалось его значимое снижение, однако он оставался выше уровня у больных СД без ИМП.

Повышенные концентрации ИЛ-6 на фоне базисной терапии и на фоне лечения витамином Д значимо не снизились.

Содержание ФНО- α через 8 недель, в позднюю фазу реконвалесценции, на фоне базисной терапии ИМП даже выросло, в группе холекальциферола значимо уменьшилось и стало меньше такового у пациентов с СД без ИМП.

Имунокорректирующий эффект витамина Д проявился и в динамике показателя ИЛ-1 β : он значимо снизился, а на фоне базисной терапии не изменился даже через 8 недель.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами комплексное исследование показателей врожденного и приобретенного иммунитета позволило установить наличие у больных СД 2 типа хронического иммунного неспецифического воспалительного процесса, которое привело к ВИД: снижению содержания CD₃ и CD₄, CD₄/CD₈ (ИРИ), росту уровня CD₁₆, нарушению фагоцитарного звена врожденного иммунитета, уменьшению ФАЛ, метаболической и бактерицидной активности (НСТ сп., НСТ ст.), гуморального звена иммунитета, уровня IgA и дисрегуляции цитокинового профиля.

После базисной терапии адаптивный иммунитет не был нормализован: ИРИ был ниже нормальных показателей, это говорит о том что нарушения иммунитета после лечения сохранялся. На фоне же терапии витамином Д ИРИ нормализовался. Более значительное повышение содержания В-лимфоцитов в результате иммунокорректирующей терапии

способствовало нормализации соотношения фракций иммуноглобулинов за счет увеличения уровня IgA и некоторого торможения синтеза IgG. Сохраняющийся повышенный уровень IgG в позднюю фазу реконвалесценции может привести к развитию иммунного воспаления в почечной ткани и прогрессированию ДН.

Добавления к лечению холекальциферола привело к нормализации показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. При ИМП на фоне СД было отмечено повышение содержания всех цитокинов, что подтверждает наличие иммунного воспаления у больных СД 2 типа. В острую фазу ИМП только уровень ИЛ-4 превысил показатель в группе СД без ИМП, что свидетельствует о Th-II иммунном ответе. Концентрации всех изученных провоспалительных цитокинов снизились до значений у больных только СД 2 типа лишь при добавлении витамина Д в базисную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета показало, что при инфекции мочевых путей (ИМП) на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение холекальциферола в терапию ИМП корректирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salyamova Feruza Erkinovna, Xusanxodjaeva Feruza Tulkunovna, Muhiddinova Nasiba Zoxiriddinovna, Mavlyanov Sarvar Iskandarovich, Islamova Malika Sanjarovna. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE MYOCARDIUM AGAINST THE BACKGROUND OF RENAL REPLACEMENT THERAPY Submission Date: October 25, 2022, Accepted Date: October 30, 2022, Published Date: November 05, 2022 Crossref doi: <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume02Issue11>
2. Барноев Х. Б., Шукурова Л. Х., Хусанходжаева Ф. Т. Сурункали буйрак касаллигини II- III боскичида антиагрегант терапия фониди буйрак функционал захирасини бахолаш. ORIENTAL RENAISSANCE: INNOVATIVE , EDUCATIONAL NATURAL END SOCIAL SCIENCES SCIENTIFIC JOURNAL.
3. Сабиров М. А., Салямова Ф. Э., Хусанходжаева Ф. Т. Нарушение сердечного ритма у больных с хронической болезнью почек V ст как предиктор сердечно-сосудистого риска Published by " CENTRAL ASIAN STUDIES" <http://www.centralasianstudies.org>. Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159.
4. Исиргапова С. Н., Собиров М. А. Современный подход к антиагрегантному лечению при хронической болезни почек. <https://newdaymedicine.com/index.php/2021/12/02/25-6-38-2021-m-a-sabirov-n-n-sultonov-a-modern-approach-to-anti-aggregate-treatment-for-chronic-kidney-disease/>
5. Мавлянов С.И. Степень приверженности лечению больных с различными заболеваниями в зависимости от их половой принадлежности. Республиканский научно-практический Центр спортивной медицины. 2018.№3 С 39;
6. ХАЛИМОВА, Х. М., РАШИДОВА, Н. С., & РАХМАТУЛЛАЕВА, Г. К. (2022). БИРЛАМЧИ БОШ ОҒРИҚЛАРИ ПАТОГЕНЕЗИДА НЕЙРОТРОФИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ. ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ, 7(1).

7. Rashidova, N., Khalimova, K., Rakhmatullaeva, G., & Holmuratova, B. (2021). Anxiety-depressive disorders in women with migraine. *Journal of the Neurological Sciences*, 429, 119306.
8. Халимова, Х. М., Рашидова, Н. С., & Холмуратова, Б. Н. (2021). ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ. *ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ*, 6(1).
9. Halimova, H. M., Rashidova, N. S., & Holmuratova, B. N. GENDER CHARACTERISTICS AND FEATURES OF THE COURSE OF PRIMARY HEADACHES. *БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ*, 64.
10. Rashidova, N., Khalimova, K., Rakhimbaeva, G., & Holmuratova, B. (2018, December). Comparative Characteristic of Glial Fibrillary Acidic Protein in Women with Genuine and Idiopathic Epilepsy. In *EPILEPSIA* (Vol. 59, pp. S88-S89). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
11. Rashidova, N., Khalimova, K., Rakhimbaeva, G., & Holmuratova, B. (2018, December). Functional State of Reproductive System of Women with Epilepsy Treated with Antiepileptic Drugs. In *EPILEPSIA* (Vol. 59, pp. S89-S89). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
12. KHAMDAMOV, S. J., & USMANOV, A. (2022). NEW METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR ECONOMIC GROWTH. *Архив научных исследований*, 2(1).
13. Khamdamov, S. J. (2021, December). Calculating Share of Factors of Intensive Economic Growth in Uzbekistan. In *The 5th International Conference on Future Networks & Distributed Systems* (pp. 393-397).
14. Jakhon, K. S. ANALYSIS OF FACTORS OF INTENSIVE ECONOMIC GROWTH IN UZBEKISTAN.
15. Хамдамов, Ш. Ж. (2022). БАҲҚАРОП ИҚТИСОДИЙ РИВОЖЛАНИШНИНГ НАЗАРИЙ ЖИҲАТЛАРИ. *Экономика и образование*, 23(Махsus_son), 19-24.
16. Khamdamov, S. J., & Akramova, D. (2022). Correlation specificity of neuroimaging changes with clinic syndromes in Parkinson's disease, vascular parkinsonism and chronic cerebral ischemia (Doctoral dissertation, Prague/Czech Republic).
17. Хамдамов, Ш. Ж. (2021). ЎЗБЕКИСТОНДА ИНТЕНСИВ ИҚТИСОДИЙ ЎСИШ ОМИЛЛАРИНИНГ ЎЗАРО САЛМОҒИНИ АНИҚЛАШ. *Экономика и образование*, (5), 84-88.
18. Khamdamov, S. J., & Akramova, D. (2021). Aspects of the vegetative disorders occurrence in the Parkinson's disease and Vascular Parkinsonism. *Journal of the Neurological Sciences*, 429, 119533.
19. угли Хамдамов, Ш. Ж. Р. (2020). ОЦЕНКА УРОВНЯ ИНТЕНСИВНОГО РОСТА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН. *ББК 72 И120*, 113.
20. Salikhovna, Y. S. (2022). Basics of Hygienic Assessment of Children's Physical Development in Preschool Educational Institutions. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 119-123.
21. Ядгарова, Ш. С., Сайтов, Ш. О., & Набиева, С. С. (2020). ТРЕБОВАНИЯ К ПИТАНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ПРИ COVID-19. *Новый день в медицине*, (4), 715-717.
22. Salikhovna, Y. S. (2022). A Modern Approach to the Health Status and Cognitive Development of Children and Adolescents During The Reform of the Preschool Educational Institution. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 124-127.
23. Salikhovna, Y. S. (2022). MODERN VIEW ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE CHILD IN THE CONTEXT OF THE REFORM OF PRESCHOOL EDUCATION. *BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI*, 890-893.
24. Salikhovna, Y. S. (2022). SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL BASES OF A DOCTOR'S ACTIVITY IN HYGIENE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS. *BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI*, 132-135.

25. Salikhovna, Y. S. (2022). HYGIENIC ASSESSMENT OF INFORMATIZATION OF EDUCATION AND UPBRINGING. TA'LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI, 124-127.
26. Salikhovna, Y. S. (2022). Hygienic Assessment of Child Growth and Development in the Context of Preschool Education Reform. European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630), 15, 62-67.
27. Salixovna, Y. S. (2022). HYGIENIC ASSESSMENT OF THE HEALTH STATE AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN UNDER COMBINED EXPOSURE TO CHEMICAL FACTORS OF THE ENVIRONMENT. Emergent: Journal of Educational Discoveries and Lifelong Learning (EJEDL), 3(1), 139-144.
28. Рахматов, М. Г. (2021). 1917 ЙИЛДА ЎТКАЗИЛГАН ҚУРУЛТОЙЛАР ҲАМДА ТУРКИСТОН ЎЛКА МУСУЛМОНЛАРИ ШЎРОСИННИНГ ТУЗИЛИШИ. ВЗГЛЯД В ПРОШЛОЕ, 4(9).
29. Рахматов, М. Г., & оглы Джабборов, М. С. (2021). ДЕМОКРАТИК ИСЛОҲОТЛАРНИ ЧУҚУРЛАШТИРИШДА МАҲАЛЛА ИНСТИТУТИНИНГ РОЛИ. ВЗГЛЯД В ПРОШЛОЕ, 4(9).
30. Рахматов, М. Г. (2021). 1917 ЙИЛДА ЎТКАЗИЛГАН БУТУНТУРКИСТОН МУСУЛМОНЛАРИНИНГ ҚУРУЛТОЙЛАРИ. ВЗГЛЯД В ПРОШЛОЕ, 4(6).
31. Jabborov, M., & Rahmatov, M. G. (2021). The period of reconstruction and rise of the history of our people in the years of independence. ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal, 11(3), 192-194.
32. Rakhmatov, M. G. (2020). POLITICAL SITUATIONS IN UZBEKISTAN AND THEIR IMPACT ON CULTURAL LIFE (50S YEARS OF THE TWENTITH CENTURY). Theoretical & Applied Science, (5), 188-191.
33. Рахматов, М. Г. (2019). ТУРАР РЫСКУЛОВ О ГОЛОДЕ В ТУРКЕСТАНСКОЙ АССР И О ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯХ. Qazaqtaný, (4), 98-102.
34. Gaybullayevich, R. M. (2017). Increasing of famine at council of ministers and it's outcomes in Fergana region. European Journal of Humanities and Social Sciences, (1).