

## **Хирургическое лечение больных мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом с применением коррегирующей иммунотерапии**

А.М.ЗЕМСКОВ, Д.В.ХРОМОВ

### **Surgical treatment of sick of urolithic illness and chronic pyelonephritis with application of correggere immunotherapies**

A.M.ZEMSKOV, D.V.HROMOV

Центр эндохирургии и литотрипсии, г. Москва

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Работа основана на результатах лечения 346 больных мочекаменной болезнью с сопутствующим хроническим пиелонефритом. Всем пациентам проведена дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Доказано, что проведение литотрипсии на фоне традиционного медикаментозного пособия не только не устраняет, но даже усугубляет состояние иммунного статуса. Включение в традиционный лечебный комплекс фармакологических модуляторов ликопида, дерината, а также их сочетания обуславливает коррекцию иммунологических расстройств, уменьшает риск инфицирования мочевых путей, улучшает клиническое состояние пациентов.

*Ключевые слова: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, иммунотерапия*

The work is based on the results of treatment of 346 sick urolithic illness with an accompanying chronic pyelonephritis. To all patients it is spent remote with great dispatch-wave lithotripsy. It is proved that carrying out lithotripsy against the traditional medicamentous grant not only doesn't eliminate, but even aggravates a condition of the immune status. Inclusion in a traditional medical complex of pharmacological modulators "Licopid", "Derinat" and also their combinations causes correction immunologic frustration, reduces risk of a becoming infected of uric ways, improves a clinical condition of patients.

*Key words: an urolithiasis, a chronic pyelonephritis, an immunotherapy*

Проблема лечения уролитиаза остается одной из актуальных в современной медицине [3, 4, 6].

Как считают многие авторы осложнения дистанционной литотрипсии (ДЛТ) развиваются из-за неадекватной оценки клинического течения мочекаменной болезни (МКБ), а также неправильно определенных показаний к этому методу лечения, отсутствия необходимой предоперационной подготовки и неадекватности выбранной технологии проведения литотрипсии. Острый пиелонефрит относится к числу наиболее частых осложнений после ДЛТ. Во время сеанса ДЛТ происходят существенные изменения гемодинамики, которые носят обратимый характер, но их бывает достаточно для активации течения хронического пиелонефрита, который по данным многих авторов, в 90-100% случаев сопутствует МКБ [2, 9].

Основным методом борьбы с возбудителями инфекционного процесса остаются антибиотики [8]. Однако, антибактериальная терапия породила новые проблемы: развитие резистентных штаммов бактерий, внутрибольничной инфекции, подавление иммунитета, алергизацию, дисбакте-

риозы и др. [1, 10].

Развитие обострения хронического пиелонефрита обусловлено нарушением уродинамики при ДЛТ, в результате обструкции мочевых путей фрагментами камня, однако, состояние иммунитета у этих больных оказывает влияние на результаты лечения, характер течения и прогноз [5]. По мере прогрессирования бактериально-воспалительного процесса в почке иммунологическая недостаточность усугубляется. Это связано с персистенцией микроорганизмов и пролонгированным антигенным воздействием, приводящим к истощению резервных возможностей иммунной системы, а также с иммунодепрессивным действием антибактериальной терапии. Разнообразные методы хирургического вмешательства, в том числе и ДЛТ, оказывают отрицательное воздействие на иммунную систему [7].

Целью исследования явилась профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных мочекаменной болезнью с хроническим

пиелонефритом путем применения иммунокорректирующей терапии.

### Материал и методы

Настоящая работа основана на результатах клинического исследования 346 больных МКБ с сопутствующим хроническим пиелонефритом (ХПН).

При оценке структуры микробного пейзажа, выделенного при посеве проб мочи у больных МКБ+ХПН обнаружено преобладание монокультуры в 89,5%, микробных ассоциаций в 2,9%; грамотрицательной микрофлоры в титре от  $10^4$  до  $10^7$  КОЕ/мл. грамположительной - от  $10^4$  до  $10^5$  КОЕ/мл.

Всем пациентам проведена дистанционная ударно-волновая литотрипсия с января 2000 года по январь 2004 года.

ДЛТ проводили на литотрипторе «МОДУЛИТ SL 20».

Перед проведением ДЛТ все больные были разделены на 4 группы.

Первая контрольная группа - 85 (24,7%) больных, не получавших иммунокорректирующую терапию. Вторую группу составили 91 больной (26,3%), которым проводилось лечение ДЛТ+ликопид по 10 мг 1 раз в день №10 под язык в пред- и после операционном периодах.

Третью группу составили 86 больных (24,8%), дополнительно получающие деринат по 5,0 мл внутримышечно через каждые 48 часов в пред- и после операционном периодах. Четвертую группу составили 84 больных (24,2%), подвергнутые комбинированной иммунокоррекции обоими препаратами.

### Результаты и их обсуждение

При анализе структуры микробного пейзажа у больных первой группы до ДЛТ культура высевалась в 94,2%, (была представлена кишечной палочкой и протеем). Степень бактериурии составила  $10^3$ — $10^4$  до  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл

После ДЛТ были диагностированы: у 8,6% (10 человек) - гематурия, почечная колика у 31 пациента (36%), острый пиелонефрит - у 14 (4%) пациентов, потребовалось проведение катетеризации мочеточника у 7 человек (2%), трансуретральной литотрипсии, литоэкстракции у 5 человек (1,4%). В одном случае произведена чрезкожная нефростомия, в другом - декапсуляция почки с нефростомией.

Характеризуя структуру микробного пейза-

жа мочи у больных первой группы после ДЛТ, необходимо отметить, что микрофлора высевалась в 90,7% случаев. Степень бактериурии у 80% больных имела тенденцию к повышению с  $10^4$  КОЕ/мл до  $10^6$  КОЕ/мл.

При анализе микрофлоры у больных второй группы (87 человек), до ДЛТ частота выделения культуры составила 94,2%, (кишечная палочка и протей). Степень бактериурии -  $10^3$ — $10^4$  до  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл.

После проведения ДЛТ с ликопидом: у 12 человек (13,8%) была - гематурия, почечная колика, у 25 пациентов (28,7%) - клиника острого пиелонефрита, у 10 пациентов, потребовалась катетеризация мочеточника (5 человек), трансуретральная литоэкстракция, литотрипсия фрагментов камня у 4 человек чрезкожная нефростомия - 1 человек. После ДЛТ микробные культуры высевалась в 80,5% случаев.

При анализе структуры микробного пейзажа у больных третьей группы (85 человек) до ДЛТ высеваемость культур составила 84,6%. Стерильный посев встречался у 7 пациентов (8,2%). Степень бактериурии была от  $10^4$  до  $10^8$ — $10^6$  КОЕ/мл

Реализация ДЛТ в комплексе с деринатом у больных третьей группы обусловила у 25,8% (22 человека) - гематурию, почечную колику у 31 пациента (36,5%), клинику острого пиелонефрита у 8 (9,4%) пациентов, проведение - катетеризации мочеточника у 5 человек (5,8%), трансуретральной литоэкстракции, литотрипсии фрагментов камня - 3 человек (3,4%). После ДЛТ с модулятором монокультура высевалась в 79,9% случаев. Ассоциации микробов увеличились в 1,5 раза. Стерильным посев был у 7 пациентов.

При анализе структуры микробного пейзажа у больных четвертой группы (84 человека) до ДЛТ монокультура встречалась в 85,2%. Посев был стерильным у 5 пациентов (5,7%). Степень бактериурии колебалась от  $10^4$  до  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл.

Результаты эффекта ДЛТ с ликопидом и деринатом оказались следующими: у 24 пациентов (27,3%) отмечалась гематурия, почечная колика - у 28 пациентов (31,8%), клиника острого пиелонефрита - у 6 (6,8%) пациентов, потребовалась катетеризация мочеточника у 5 человек, трансуретральная литоэкстракция, литотрипсия - у 1 человека. После ДЛТ микробные культуры высевалась в 78,4%. Посев был стерильным у 10 пациентов. Наиболее часто ассоциации бактерий были представлены сочетанием кишечной палочки с протеем.

*Характеристика иммунного статуса у больных нефролитиазом, осложненным пиелонефритом до и после проведения базового лечения*

Анализ иммунного статуса у пациентов, страдающих нефролитиазом с ХПН проводился лабораторными тестами 1-11 уровней по Р.В.Петрову с определением дифференцировочных маркеров основных популяций и субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител, иммунных глобулинов различных классов, про- и противовоспалительных цитокинов, поглотительной и метаболической способности фагоцитов.

У пациентов до лечения были документированы достоверные изменения 17 показателей из 26 изученных (рис. 1). Из него следует, что у пациентов с данной патологией зарегистрировано наличие воспаления, о чем свидетельствует лейкоцитоз, лимфоцитоз, накопление палочко- и сегментоядерных, эозинофильных лейкоцитов, моноцитов.

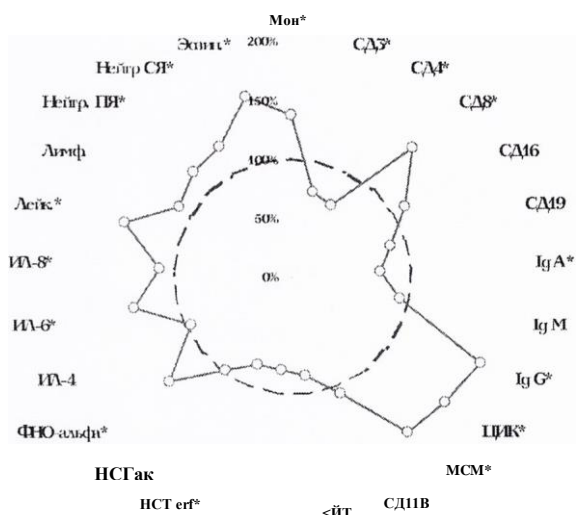


Рис. 1. Динамика показателей у больных МКБ + ХПН от уровня нормы до лечения. Обозначения: Мон - моноциты; СД - кластеры дифференцировки; IgA - ; IgM - ; IgG - иммунные глобулины классов А, М, G ; ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы; МСМ - молекулы средней массы; СД11В - В-лимфоциты; ФП - фагоцитарный показатель; ФЧ - фагоцитарное число; НСТ спонтанный НСТ-тест; НСТ ак - активированный НСТ-тест; ФНО-альфа - а-фактор некроза опухоли; ИЛ-4 - ; ИЛ-6 - ; ИЛ-18 - интерлейкины; Лейк. - лейкоциты; Лимф. - лимфоциты; Нейтр. ПЯ - ; Нейтр. СЯ - палочко- или сегментоядерные нейтрофилы; Эозин. - эозинофилы. Нормализованные параметры здоровых лиц; знаком \* отмечены достоверные отличия при  $p < 0,05$ .

Иммунологические расстройства характеризовались дефицитом Т-звена иммунитета (снижение количества Т-клеток, СД4+-лимфоцитов), увеличением уровня Ig G, ЦИК и МСМ, угнетением поглотительной и метаболической способности

фагоцитов, стимуляцией содержания ФИО, ИЛ-6.

Коэффициент диагностической ценности в качестве ведущих отобрал:  $\text{СД3}^+\text{СД8}^+2^+\text{С}^+3$ , что свидетельствует дефицит  $\text{СД3}^+$ , избыток  $\text{СД8}^+$ -клеток, гипериммуноглобулинемию по классу G - второй, третьей степени.

Таким образом, нефролитиаз, отягощенный пиелонефритом, обуславливает у пациентов выраженную воспалительную реакцию, супрессию Т- и фагоцитарного звеньев иммунитета, гипериммуноглобулинемию по классу G, накопление ЦИК, молекул средней массы, провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, интерлейкина 6, упрощение коррелятивных процессов в лабораторной сфере.

*Иммунологическая эффективность дистанционной литотрипсии*

Пациенты из данной группы подвергались ДЛТ в сочетании с базисной неиммунотропной терапией.

Стандартизованное обследование пациен-

тов проводилось до и через 2-3 недели после комплексного лечения.

Как следует из рис. 2, у больных при выписке из стационара произошло достоверное снижение от исходного уровня содержания гранулоцитов, ФИО, что свидетельствует об уменьшении выраженности воспаления. Наряду с этим отмечалось накопление НК- и В-клеток, увеличение ФЧ и ЦИК. Формула иммунокоррекции состояла из следующих тестов  $\text{П-2СД19}^+2\text{ЦИК}^+2^-$ . Нормализующий эффект ДЛТ оказался низким.

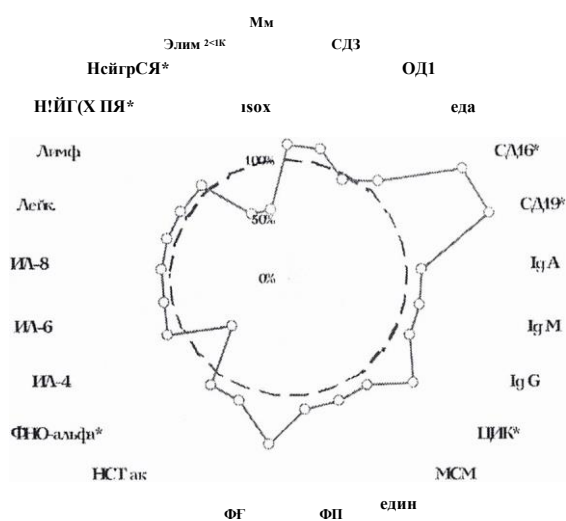


Рис. 2. Динамика показателей у больных от исходного уровня после ДЛТ. Обозначения: см. рис. 1.

Так, у пациентов из контрольной группы при выписке из стационара регистрировался лейко- и эозинофиллез, избыточное содержание Т-супрессоров, НК-клеток, IgG, ЦИК, МСМ, ИЛ-6 на фоне недостаточности уровня противовоспалительного ИЛ-4 и Т-хелперов. Итоговая формула расстройств иммунной системы приобрела вид:  $L^+_3CD16^+_3$ ЦИК $^+_3$ .

Таким образом, проведение ДЛТ обуславливает некую динамику от фонового уровня ряда показателей иммуно-лабораторного статуса, что, однако, не устраняет иммунопатологию.

*Эффективность комбинации дистанционной литотрипсии с ликопидом*

Дополнительное назначение больным ликопидом обусловило преимущественное накопление CD4 $^+$  и CD8 $^+$  клеток.

При этом у пациентов сохранились: лейкоцитоз, эозинофилия, гиперфункция иммунной системы по CD8 $^+$  клеткам, НК-клеткам, Ig G, МСМ.

Итоговая ФРИС приобрела иную конфигурацию: CD8 $^+$ +3CD16 $^+$ +3МСМ+2 - достоверное раздражение Т-звена иммунитета и потенцирование концентрации МСМ-маркера токсикома максимальной и средней выраженности (рис. 3).

В целом следует признать, что нормализующее действие комбинации дистанционной литотрипсии с синтетическим модулятором ликопидом оказалось предпочтительным перед эффективностью одной ДЛТ, но, в то же время, не всеобъемлющим.

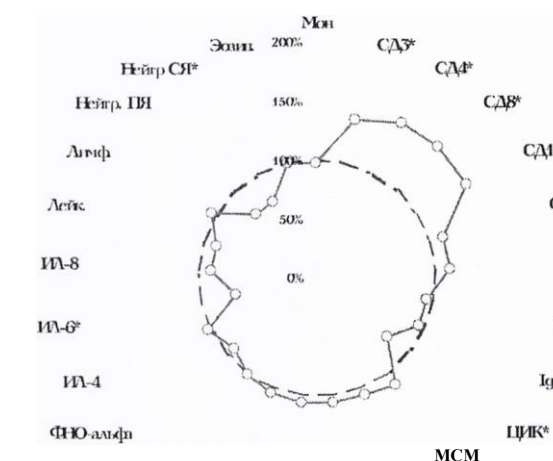


Рис. 3. Динамика показателей у больных от исходного уровня после комбинации ДЛТ с ликопидом. Обозначения: см. рис. 1.

*Иммунологическая эффективность комбинации дистанционной литотрипсии с деринатом*

Влияние нуклеинового препарата на дина-

мику величин иммуно-лабораторных показателей от исходного уровня отображено в рис. 4.

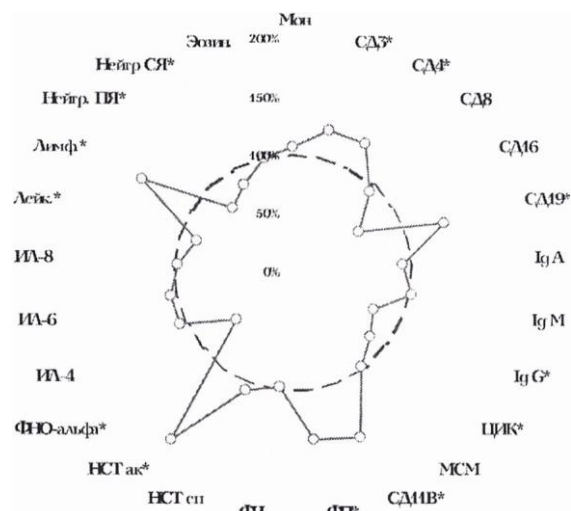


Рис. 4. Динамика иммунологических показателей у больных от исходного уровня после комбинации ДЛТ с деринатом. Обозначения: см. рис. 1.

Необходимо отметить разнонаправленное действие комбинации ДЛТ с деринатом на белый кровяной росток, поскольку у больных произошла, с одной стороны, стимуляция уровня лимфоцитов, с другой - снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов. Эти данные, в принципе, свидетельствуют об угнетении воспалительной реакции у больных. В числе активированных специфических иммунологических тестов значились: Т-, В-клетки, Т-хелперы, фагоциты, ФП, НСТак.

Достаточно позитивным следует считать падение исходно завышенной концентрации иммунных глобулинов класса G и ЦИК. Всего, таким образом, от фоновых значений достоверно изменились 13 показателей из 25 изученных.

Состав формулы мишеней данного варианта иммунокоррекции определили ключевые механизмы комплексного воздействия -  $L^+_3CD11b^+_3CD4^+_2$

Необходимо отметить, что мобильный эффект дерината оказался более выраженным, чем нормализующий. Так, у пациентов при выписке из стационара отмечались: лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, моноцитоз, гипои иммуноглобули-

немия по классу А, увеличение числа фагоцитов, угнетение фагоцитоза, стимуляция содержания ИЛ-6.

Итоговая ФРИС состояла из следующих ключевых параметров: Лейк<sup>+</sup>, СД11в<sup>+</sup>2<sup>^</sup>А<sub>2</sub>.

В целом следует констатировать, что дополнительное назначение пациентам дерината обусловливает достаточно выраженный мобильный, слабый нормализующий эффект, а также определенную активацию образования интеграционных связей между иммунологическими показателями.

Иммунологическая эффективность комбинации дистанционной литотрипсии с ликопидом и деринатом.

При сопоставлении итогов обследования больных от уровня нормы (рис. 5), были документированы математически значимые отличия по трем тестам: лимфоцитам, фагоцитам, Т-супрессорам со следующей формулой расстройств иммунной системы: Лф<sup>+</sup>3СД8<sup>+</sup>3СДПв<sup>+</sup>2.

*Сравнительная эффективность дифференцированной фармакологической иммуномодуляции*

При сопоставлении эффектов дерината и ликопида между собой было документировано, у

первого - преимущество по динамике 6 показателей. Формула смещения показателей относительно базового неиммунотропного лечения состояла из: Л<sup>+</sup>МСМ'2СД16'3.

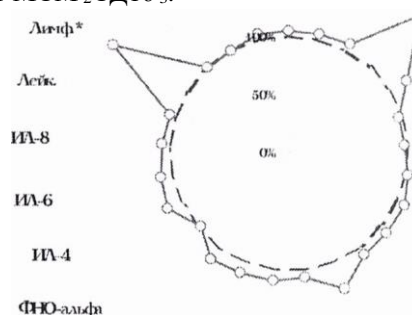


Рис. 5. Динамика показателей у больных после комбинации ДДТ с ликопидом и деринатом. Обозначения: см. рис. 1.

Использование ликопида привело к преимущественному накоплению лимфоцитов - носителей кластеров дифференцировки СД-4, СД-8, СД-16. Аналогичное действие дерината было сконцентрировано на активации лимфопоэза, стимуляции количества Т-хелперов, фагоцитов периферической крови. Ключевые параметры иммунологического статуса у больных с МКБ+ХПН представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Параметры иммуно-лабораторного статуса у больных с МКБ+ХПН**

Лечение	Исходная ФРИС	ФМИ	Итоговая ФРИС
ДДТ	Сf18+21gM+21gG+2	НейтрШГ2СД19+2ЦИК*2	Лейк+3 СД16+3 ЦИК+3
+Липопид	—	СД4+3СД8+3СД16+3	СД8+3СД16+3МСМ+2
+Деринат	—	Л имф+3 СД4+2СД11 в+3	Лейк+2СД11 в+21gA 2
+Липопид +Деринат	-	СД4+2НСТсп+2ИЛ4+2	Лимф+3СД8+3СД11в+2

Обозначения: ФРИС - формула расстройств иммунной системы; ФМИ - формула мишеней иммунокоррекции.

Приведенные данные свидетельствуют о качественных и количественных изменениях выраженности и характера иммунопатологических реакций у пациентов с комбинацией мочекаменной болезни с пиелонефритом под влиянием дифференцированной фармакологической модуляции препаратами с различным механизмом действия ликопида, деринатом и их комбинаций. В практическом плане применение указанных вариантов коррекции в целом, но в разной степени повышает эффективность базисной терапии и дистанционной литотрипсии.

**Выводы**

1. У больных мочекаменной болезнью в сочетании с обострением хронического пиелонефрита до лечения в 85,2-94,2% случаев высевается кишечная палочка и протей, с степенью бактериурии от

ЮМО<sup>4</sup> до 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> КОЕ/мл, в сочетании с дефицитом Т-звена иммунитета, гипериммуноглобулинемией по классу G, угнетением поглотительной и метаболической активности фагоцитов, накоплением провоспалительных цитокинов.

2. Реализация ударно-волновой дистанционной литотрипсии на фоне традиционного меди-

каментозного пособия не только не устраняет, но даже усугубляет состояние иммунопатологии по натуральным киллерам, В-клеткам, ЦИК, способствует увеличению степени бактериурии с  $10^4$  до  $10^6$  КОЕ/мл у больных.

3. Включение в традиционный лечебный комплекс фармакологических модуляторов ликопида, дерината, а также их сочетания обуславливает коррекцию иммунологических расстройств, уменьшает риск инфицирования мочевых путей,

улучшает клиническое состояние пациентов.

4. С помощью рангового метода установлен снижающийся рейтинг сравнительной эффективности вариантов иммунотерапии - ДЛТ + ликопид + деринат, ДЛТ+ деринат, ДЛТ + ликопид, базовое лечение.

5. Ключевыми точками действия модуляторов в иммунной системе оказались: у ликопида -  $CD4^+ CD8^+$ ,  $CD16^+$ ; у дерината -  $Lf^+ CD4^+$ ,  $CD11^+$ ; у комбинации препаратов -  $CD4^+ HST sp^+$ ,  $IL 4^+$ .

### Список литературы

1. Аляев ЮГ и др. Прогностические факторы эффективности дистанционной литотрипсии. Достижения и перспективы развития урологии. Материалы юбил. науч.-практ. конф., 6 окт. — Екатеринбург 2000 г. Екатеринбург 2000; 119-121.
2. Беловая А.Н., Ситников И.В., Пономарев В.К. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии единственной почки. Диагностика, лечения и экспертиза больных с уролитиазом: материалы науч.-практ. конф. М 1995; 56-57.
3. Деревянченко В.И., Зозуля Д.М. Осложнения литотрипсии. Материалы Пленума правления Всерос. общ-ва урологов. Пермь 1994; 202-203.
4. Исаенко В.И. и др. Литотрипсия при мочекаменной болезни. Материалы Пленума правления Рос. общ-ва урологов. Сочи, 28-30 апр. М 2003; 152.
5. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Анисеева Л.Ф. Некоторые параметры иммунитета при хроническом пиелонефрите у взрослых. Урология и нефрология 1985; 2: 6-9.
6. Лопаткин НА и др. Профилактика и лечение осложнений дистанционной литотрипсии. Урология и нефрология 1991; 3: 3-7.
7. Лопаткин НА., Дзеранов Н.К. Пятнадцатилетний опыт применения дистанционной литотрипсии в лечении мочекаменной болезни. Материалы Пленума правления Рос. общ-ва урологов. Сочи, 28-30 апр. М 2003; 5-25.
8. Перепанова Т.С. Дзеранов Н.К. Принципы противовоспалительной терапии при мочекаменной болезни (МКБ). Материалы Пленума правления Рос. общ-ва урологов. Сочи, 28-30 апр. М 2003; 248.
9. Степанов В.Н. и др. Воспалительные осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Пленум Всерос. общ-ва урологов. Пермь 1994; 244-245.
10. Kaas E.H., Zinner S.H. Bacteriuria and renal disease. J Infect Dis 1969; 120: 27.

Поступила 13.12.08

### Информация об авторах

1. Земсков Андрей Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, проректор по научно-исследовательской работе Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, e-mail: [canc@vsma.ac.ru](mailto:canc@vsma.ac.ru)
2. Хромов Данил Владимирович - врач-хирург Центра эндхирургии и литотрипсии, г. Москва, e-mail: [chromovd@yandex.ru](mailto:chromovd@yandex.ru)