

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

© *Бычковских В.А.*

Кафедра хирургических болезней и урологии  
Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск

E-mail: [52vab@inbox.ru](mailto:52vab@inbox.ru)

Обследовано 25 больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде. Помимо общепринятых методов исследования в сыворотке крови больных до операции и в послеоперационном периоде были исследованы цитокины: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, РАИЛ-1, ИФН $\gamma$ . Уровень цитокинов определялся с помощью соответствующих тест-систем ООО «Цитокин». Выявленное нарушение цитокинового статуса пациентов до операции прогрессировало в послеоперационном периоде. Полученные данные позволяют рекомендовать для улучшения результатов лечения в послеоперационном периоде использование иммуномодулирующих препаратов.

**Ключевые слова:** единственная почка, пиелонефрит, оперативное лечение, иммунитет, цитокины.

### BLOOD SERUM CYTOKINE LEVEL ESTIMATION IN PATIENTS WITH SOLE KIDNEY CHRONIC PYELONEPHRITIS AT EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

*Bychkovskikh V.A.*

**Surgery & Urology Department of the Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk**

There were examined 25 patients with sole kidney chronic pyelonephritis at early postoperative period. Besides routine methods of blood serum tests before and after the operation cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-8, RAIL-1, IFN $\gamma$  were investigated in these patients. Cytokines level was estimated with proper ООО "Cytokine" test-system. Revealed cytokines IL-1 $\beta$ , RAIL-1, IL-8, IFN- $\gamma$  concentration increase before the operation has been developing during postoperative period. It makes possible to recommend immune modulators addition in basis therapy for improving treatment results.

**Keywords:** sole kidney, pyelonephritis, operative treatment, immunity, cytokines.

Лечение хронического вторичного пиелонефрита единственной почки по-прежнему является одним из актуальных вопросов уронефрологии. Заболевание имеет склонность к прогрессированию и развитию осложнений (нефросклероза, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности) [3, 6, 10, 12]. При этом основным методом лечения остается применение этиотропной терапии (использование антибактериальных препаратов, уроантисептиков), что не всегда позволяет добиться ремиссии. Литературные данные последних лет указывают на то, что причиной этого являются некорректируемые изменения в иммунном статусе пациентов [1, 2, 4, 5, 7].

Выявленное у больных до операции иммунодефицитное состояние, обусловленное хроническим воспалительным процессом, усугубляется при оперативном вмешательстве. В ходе операции наблюдается как прямое, так и опосредованное влияние операции на популяционный состав иммунокомпетентных клеток и функциональную активность иммунной системы, что способствует генерализации воспалительных процессов, развитию послеоперационных осложнений, отсутствию эффекта от базисной терапии [4, 7, 8, 10, 13, 14, 15].

Большая роль в реализации воспалительных реакций принадлежит гуморальным факторам естественного иммунитета, в число которых входят система комплемента, иммуноглобулины и цитокины. Изменения уровня цитокинов в сыворотке крови больных в послеоперационном периоде является определяющим показателем при оценке степени активности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии [2, 4, 5, 9].

Таким образом, у больных хроническим вторичным пиелонефритом единственной почки на фоне нарушения уродинамики вследствие мочекаменной болезни, гидронефроза, аномалии развития, доброкачественной гиперплазии простаты исходная иммунная недостаточность в сочетании с операционной травмой могут осложнять послеоперационное течение и способствовать дальнейшему прогрессированию иммунных нарушений. В то же время исследований, посвященных динамическому изучению цитокинового статуса у больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде, практически нет.

Целью исследования явилось изучение цитокинового статуса у больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем после-

операционном периоде и определение степени расстройств у данной категории больных.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы 56 больных. Пациенты были разделены на группы. Первую группу (основную) составили 25 больных хроническим пиелонефритом единственной почки. Вторую группу (сравнения) – 31 больной хроническим пиелонефритом, пациенты имели две почки. Контрольную группу составили 27 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Из исследования были исключены пациенты с острым пиелонефритом, острой почечной недостаточностью, онкологическими, эндокринными заболеваниями и тяжелой сопутствующей патологией. Средний возраст больных оставил  $46 \pm 2,82$  года.

Кроме стандартных методов диагностики, включающих лабораторные методы, обзорную и экскреторную урографию, УЗИ-сканирование, радионуклидные исследования, пациентам обеих групп проводили оценку цитокинового статуса. В сыворотке крови определяли уровень цитокинов (ИЛ-1 $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, РАИЛ-1, ИНФ $\gamma$ ) с помощью тест систем ООО "Цитокин". Все пациенты подверглись оперативному вмешательству в плановом порядке. У больных с единственной почкой проведены следующие операции: открытые операции – пиелолитотомия (3), резекция почки (2), пластика пиелоуретрального сегмента (2), иссечение прилоханочной кисты (1); чрескожные операции – нефролитотрипсия, лапоскопия (7), рассечение стриктуры пиелоуретрального сегмента (2) и стриктуры верхней трети мочеточника с установкой моделирующего стента (2), чрескожная нефростомия при гидронефрозе, осложненном ХПН (2); эндоскопические операции – трансуретральное удаление камней нижней трети мочеточника (2), резекция простаты (1), резекция уретероцеле (1). Больные в анализируемых группах имели сходные клинико-лабораторные проявления заболевания, получали однотипную антибактериальную терапию.

При статистической обработке полученного материала применялся непараметрический критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса, если условия нормальности распределения не выполнялись. При анализе качественных признаков проводили построение таблиц сопряженности с вычислением  $\chi^2$  или одностороннего критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows 6.0" "Exel 7.0".

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни цитокинов анализировались до операции, на 2-3 и 9-12 дни с момента хирургического лечения. При этом учитывалась фаза воспалительного процесса, вид оперативного пособия, наличие одной или двух почек, хронической почечной недостаточности и инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

При оценке провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ ) до операции были получены результаты, свидетельствующие о повышении уровня этих цитокинов при пиелонефрите вообще, а особенно заметном повышении – в активную фазу воспаления единственной почки. При этом не было зарегистрировано повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , по всей вероятности, за счет увеличения количества его рецепторного антагониста. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 определялась в пределах нормальных значений при всех вариантах пиелонефрита. Таким образом, характеризуя иммунный ответ пациентов с пиелонефритом единственной почки с учетом уровня цитокинов, можно предположить его смещение в сторону Th1.

На течение послеоперационного периода оказывает влияние активность воспалительного процесса в почке в предоперационном периоде. При определении цитокинового статуса пациентов в послеоперационном периоде было выявлено, что превышение уровня провоспалительных цитокинов у больных в активную фазу воспаления до операции после проведения оперативного лечения исчезало, и концентрация провоспалительных цитокинов у всех пациентов в послеоперационном периоде была практически одинаковой. Необходимо отметить, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на 9-12 сутки после операции был ниже у пациентов, взятых на операцию в активную фазу, чем у тех пациентов, которых оперировали в латентную фазу пиелонефрита.

Известно, что операционная травма влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим представляло интерес исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови пациентов в раннем послеоперационном периоде на 2-3 и 9-12 сутки после операции. Мы сравнили показатели уровня цитокинов у больных с единственной почкой и при наличии двух почек. Так, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИНФ $\gamma$  была повышенной. При этом на 9-12 сутки большее повышение того и другого было характерно для пациентов с двумя почками. Уровень ИЛ-1 $\beta$  был зарегистрирован как максимальный на 2-3 сутки

после операции у больных с единственной почкой. Высокий уровень его рецепторного антагониста определялся в этот же период и у тех же пациентов. Максимальные значения ИЛ-4 были определены на 9–12 сутки после операции у больных с двумя почками.

Нами также проведена оценка влияния метода хирургического лечения на уровень концентрации цитокинов в периферической крови. Установлено, что вид операции не оказывал влияния на изучаемые показатели. Однако при оценке коэффициентов прироста/снижения были получены данные, указывающие на повышение уровня РА-ИЛ-1 на 9–12 сутки послеоперационного периода у пациентов после открытых операций. Повышение уровня РАИЛ-1 можно расценивать как фак-

тор, направленный на ограничение воспалительной реакции в результате оперативного вмешательства большего объема (табл. 1).

Поскольку хронический пиелонефрит единственной почки часто осложняется хронической почечной недостаточностью, мы изучили влияние последней на выраженность изменений цитокинового профиля сыворотки крови у больных этой категории. Нами отмечено превышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  по сравнению с пациентами без ХПН, особенно выраженное в предоперационном периоде. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у пациентов с ХПН была также повышена по сравнению с пациентами без ХПН и до и после операции. Превышение уровня провоспалитель-

Таблица 1

Динамика показателей уровня цитокинов в послеоперационном периоде при разных методах хирургического лечения

	На 2-3 сут			
	Открытые операции, N=8	Чрескожные операции, N=13	Эндоскопические, N=4	p
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	89,2 $\pm$ 29,7	138 $\pm$ 46,5	66,6 $\pm$ 17,2	Н/д
$\Delta$ ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	-23,3 $\pm$ 9,24	31,8 $\pm$ 22,3	8,22 $\pm$ 44,5	Н/д
ИЛ-2, пг/мл	5,72 $\pm$ 0,99	33,1 $\pm$ 20,7	6,86 $\pm$ 0,82	Н/д
$\Delta$ ИЛ-2, пг/мл	-8,32 $\pm$ 14,2	18,7 $\pm$ 14,4	27,3 $\pm$ 17,6	Н/д
ИЛ-4, пг/мл	19,7 $\pm$ 12,6	10,6 $\pm$ 2,3	7,69 $\pm$ 1,75	Н/д
$\Delta$ ИЛ-4, пг/мл	154,5 $\pm$ 119	57,5 $\pm$ 25,2	239,6 $\pm$ 192,3	Н/д
ИЛ-8, пг/мл	429,2 $\pm$ 154,4	504,6 $\pm$ 109,4	247,3 $\pm$ 101,2	Н/д
$\Delta$ ИЛ-8, пг/мл	109,2 $\pm$ 61,5	425,7 $\pm$ 258,3	-14,2 $\pm$ 19,1	Н/д
РАИЛ-1, пг/мл	1354 $\pm$ 620	564 $\pm$ 121	652 $\pm$ 295	Н/д
$\Delta$ РАИЛ-1, пг/мл	177,4 $\pm$ 79,7	50,5 $\pm$ 21,1	34,5 $\pm$ 22,3	Н/д
ИФН $\gamma$ , пг/мл	123,4 $\pm$ 86,5	224,2 $\pm$ 126,7	98,8 $\pm$ 58,4	Н/д
$\Delta$ ИФН $\gamma$ , пг/мл	0,102 $\pm$ 9,34	5,23 $\pm$ 14,4	38,4 $\pm$ 21,3	Н/д
	На 9-12 сут			
	Открытые операции, N=7	Чрескожные операции, N=9	Эндоскопические, N=3	p
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	106 $\pm$ 39,2	109 $\pm$ 33,7	63,4 $\pm$ 25,1	Н/д
$\Delta$ ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	16,4 $\pm$ 32,3	-12,6 $\pm$ 11,3	19,8 $\pm$ 42,4	Н/д
ИЛ-2, пг/мл	5,64 $\pm$ 1,39	39,9 $\pm$ 28,6	8,15 $\pm$ 1,21	Н/д
$\Delta$ ИЛ-2, пг/мл	-32,3 $\pm$ 16,6	24,3 $\pm$ 18,8	53,4 $\pm$ 52,6	0,07
ИЛ-4, пг/мл	9,84 $\pm$ 3,27	10,1 $\pm$ 2,39	2,11 $\pm$ 0,52	Н/д
$\Delta$ ИЛ-4, пг/мл	440 $\pm$ 274	81 $\pm$ 41	111 $\pm$ 119	Н/д
ИЛ-8, пг/мл	246 $\pm$ 106	363 $\pm$ 102	312 $\pm$ 142	Н/д
$\Delta$ ИЛ-8, пг/мл	180,3 $\pm$ 161	299,4 $\pm$ 217,8	-50,4 $\pm$ 16,7	Н/д
РАИЛ-1, пг/мл	525 $\pm$ 101	459 $\pm$ 116	290 $\pm$ 107	Н/д
$\Delta$ РАИЛ-1, пг/мл	226 $\pm$ 132	12 $\pm$ 19	-33 $\pm$ 15	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05
ИФН $\gamma$ , пг/мл	28,5 $\pm$ 5,8	262,5 $\pm$ 150	68,2 $\pm$ 25,8	Н/д
$\Delta$ ИФН $\gamma$ , пг/мл	58,8 $\pm$ 58,3	13,4 $\pm$ 23,3	80,9 $\pm$ 50,3	Н/д

Примечание: P1-2 – достоверность отличий между открытыми и чрескожными операциями, при условии p<0,05;

P1-3 – достоверность отличий между открытыми и эндоскопическими операциями, при условии p<0,05.

ных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  у больных с ХПН в дооперационном периоде способствует развитию чрезмерной воспалительной реакции в послеоперационном периоде.

Также нами изучено влияние послеоперационных воспалительных осложнений на выраженность изменений цитокинового статуса больных хроническим пиелонефритом единственной почки. У обследованных пациентов к данной категории осложнений были отнесены: обострение пиелонефрита, нагноение послеоперационной раны, необъяснимое повышение температуры в послеоперационном периоде. При оценке цитокинового профиля у пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде были получены данные, свидетельствующие о том, что из всех изучаемых цитокинов была повышена концентрация ИФН $\gamma$ . Однотипными изменениями для пациентов с осложнениями и без них были увеличения уровней провоспалительного цитокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, по всей вероятности, сопровождается активацией бактериальной инфекции у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, в ходе хирургического лечения больных с хроническим вторичным пиелонефритом единственной почки при исследовании выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИФН $\gamma$ ) в активной фазе процесса и при наличии ХПН у пациентов с хроническим пиелонефритом единственной почки в предоперационном периоде. В послеоперационном периоде также отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов, увеличение уровня ИЛ-1 $\beta$  на 2-3 сутки после операции.

После открытых операций наблюдается увеличение уровня РАИЛ-1. При осложненном течении послеоперационного периода отмечалось увеличение уровня ИЛ-8, ИЛ-4. Наблюдаемые нарушения цитокинового профиля, по всей видимости, отражают активацию бактериальной инфекции и снижение защитных сил организма у больных хроническим пиелонефритом единственной почки.

Результаты иммунологических исследований, полученные до операции и в раннем послеоперационном периоде, выявили нарушение цитокинового статуса у больных хроническим пиелонефритом единственной почки, что позволяет рекомендовать использование препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом, с целью улучшения результатов лечения хронического пиелонефрита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аль-Шукри С.Х.* Терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. – 1996. – № 3. – С. 17–20.
2. *Борисов И.А.* Пиелонефрит и его лечение на современном этапе // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69, № 8. – С. 49–54.
3. *Босин В.Ю., Дерюгина Л.А.* Функциональная адаптация единственной почки // Сов. медицина. – 1990. – № 8. – С. 40–43.
4. *Виницкий Л.И., Бунятян К.А., Инвиева Е.В.* Актуальные проблемы современной хирургии – коррекция иммунных нарушений у хирургических больных // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 203–205.
5. *Деревянко И.И., Ходырева Л.А.* Анализ этиологической структуры мочевой инфекции и антибиотикорезистентность ее возбудителей // Антибиотики и химиотерапия – 1997. – Т. 42, № 9. – С. 27–32.
6. *Дранник Г.Н., Дрянская В.Е.* Иммунные механизмы в развитии хронической патологии почек и методы их целенаправленной коррекции // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 463–464.
7. *Казенко Н.И., Жмуров В.А., Боровский А.А., Лернер Г.Я.* Применение полиоксидония в лечении калькулезного пиелонефрита // Урология. – 2006. – № 2. – С. 59–62.
8. *Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф.* Хронический пиелонефрит. – М.: Медицина, 1993. – 239 с.
9. *Лусс Л.В.* Полиоксидоний в общеклинической практике // Аллергия, астма и клинич. иммунология – 2000. – № 1. – С. 33–41.
10. *Люлько А.В.* Функциональное состояние и патология единственной почки. – Киев: Здоров'я, 1982. – 248 с.
11. *Рагимова Р.Р., Азизова Г.И., Эфендиев А.М.* Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 61–65.
12. *Румянцев В.Ю., Лопаткин Н.А., Яненко Э.К.* Опасности и осложнения оперативного лечения больных мочекаменной болезнью единственной почки // Урология. – 2001. – № 4. – С. 6–9.
13. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.* Пиелонефриты. – СПб.: Медиа пресс, 1996. – 256 с.
14. *Hoch R.C., Rodriguez R., Manning T. et al.* Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production // Crit.Care Med. – 1993. – Vol. 21, N 6. – P. 839–845.
15. *Roberts J.A., Kuack M.B., Martin L.N.* Cytokine and lymphocyte activation during experimental acute pielonephritis // Urol. – Res. – 1995. – Vol. 23, N 1. – P. 33–37.