

**Раздел II.****КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.  
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.  
НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

УДК 616.61-002.3+616.9-07-097

СОСТОЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ И  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ  
ДЕСТРУКТИВНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМЮ.А. АНОСОВА, Ю.И. АНОСОВ, О.В. ЗОЛОТУХИН,  
В.В. КУЗЬМЕНКО

В работе проведено исследование иммунологической реактивности у пациентов с острым деструктивным пиелонефритом в до- и послеоперационном периодах, отмечено снижение иммунных реакций по основным звеньям иммунитета как в до- так и в послеоперационном периодах. При анализе состояния эндогенной инфекции – преобладающие грамотрицательные микрофлоры с антибиотикорезистентности.  
**Ключевые слова:** пиелонефрит, антибиоткорезистентность

За последние годы отмечается учащение случаев заболеваемости пиелонефритом [6] и атипичное его течение, что обусловлено как улучшением диагностики, так и возросшей вирулентностью микроорганизмов, изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций при антибактериальной терапии, на фоне измененной реактивности организма и отрицательного влияния экологических и социальных факторов. Острый пиелонефрит может встречаться как самостоятельное заболевание, так и осложнять течение других урологических заболеваний [10,13]. Для развития пиелонефрита нужен комплекс предрасполагающих факторов. К таким причинам относятся нарушение иммунного статуса организма [8], особенности возбудителя и характер его взаимодействия с организмом, аномалии развития органов мочевыделительной системы, нарушения почечной гемодинамики и уродинамики [2,5].

В последние годы наблюдается увеличение числа случаев атипичного течения острого пиелонефрита. Объясняется это не столько улучшением диагностики, сколько резко возросшей вирулентностью микроорганизмов в результате приобретенной ими устойчивости к антибиотикам, а также изменения течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций при проведении антибактериальной терапии и на фоне измененной реактивности организма [3,7-9]. С хирургической точки зрения наибольший интерес представляют гнойно-деструктивные формы острого пиелонефрита, возникающие, как правило, на фоне обструкции. Следует отметить факторы, предрасполагающие к развитию острого пиелонефрита, ведущие к нарушению уродинамики. Основными причинами нарушения оттока мочи являются мочекаменная болезнь, различные аномалии почек и мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы [7]. В то же время широкое применение антибактериальных препаратов часто мало меняет характер течения заболевания и его исход. В исследованиях установлена связь между степенью тяжести острого пиелонефрита и резистентностью к традиционным методам лечения с наличием у больного одного из вариантов иммунологической недостаточности. Основным в этиологии пиелонефрита является бактериальный фактор, в котором по утверждению ряда исследователей, ведущая роль отводится грамотрицательным бактериям [11].

Среди них кишечная палочка является самым частым возбудителем пиелонефрита, которая обладает выраженными антигенными свойствами, что повышает устойчивость микроорганизма, способствует спаду резистентности организма. Течение пиелонефрита зависит от возбудителя, резистентности организма и их взаимодействия. Неэффективность антибактериальной терапии пиелонефрита (даже при восстановленном пассаже мочи) объясняется вирулентностью микрофлоры, иммунологическими реакциями, как

в очаге воспаления, так и в макроорганизме, общим состоянием последнего, развитием полиантибиотикорезистентности, наличием L-форм бактерий или реинфекцией новым возбудителем [12].

Неоспоримым фактом является то, что хирургическая травма в сочетании с побочным действием анестезии и непосредственная травма почечной ткани являются главным фактором, способствующим развитию операционной стресс-реакции. Стрессовая реакция проявляется в виде комплекса многообразных метаболических нарушений, воздействующих на иммунную систему, в данном случае инициируя иммуносупрессивные механизмы [4]. При снижении иммунных реакций, даже сапрофитная флора может стать причиной воспалительного процесса. Изучению иммунной реактивности у больных пиелонефритом уделяется большое внимание. Наличие иммунной недостаточности у больных пиелонефритом отмечается многими авторами, но что касается состояния отдельных звеньев иммунитета при различных фазах воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, данные расходятся [1].

**Цель исследования** – оценка состояния иммунологической реактивности больных с острым гнойным пиелонефритом в до- и послеоперационном периодах, выявить основных возбудителей пиелонефрита.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 120 больных острым пиелонефритом. Средний возраст среди пациентов женского пола составил 37±14 лет, среди лиц мужского пола 52±13 лет. Все пациенты были доставлены в стационар в порядке срочной помощи. На основании анамнеза, физикальных и лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз острый гнойный пиелонефрит. По поводу чего больные были подвергнуты неотложному оперативному вмешательству, включающему в себя удаление возможной причины нарушения уродинамики при вторичном (обструктивном) пиелонефрите, дренирование почки (нефростомии), деапуляцию почки, рассечение или иссечение карбункулов. Всем больным при поступлении в стационар до оперативного лечения проводилось клиничко-лабораторное исследование.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении показателей анализов периферической крови было отмечено достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов при повышенном уровне лейкоцитов и ускорение СОЭ по сравнению с контрольной группой. Лейкоциты периферической крови составили  $14,49 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$  (контроль  $5,8 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), лимфоциты  $10,4 \pm 0,6\%$  (контроль  $34,2 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,05$ ), СОЭ –  $36,1 \pm 1,82$  мм/ч (контроль  $5,1 \pm 0,31$  мм/ч,  $p < 0,05$ ).

У всех больных до оперативного лечения по поводу острого гнойного пиелонефрита производилась оценка иммунного статуса тестами I-II уровня по Р.В.Петрову. У пациентов отмечалось достоверное увеличение уровня лейкоцитов, гранулоцитов, IgG и снижение содержания недифференцированных лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-клеток, иммунных глобулинов классов А и М, фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа.

В качественном плане у больных острым гнойным пиелонефритом отмечалось накопление свидетелей воспаления - лимфоцития, супрессия Т-зависимого звена иммунитета, дисбаланс гуморальной защиты по В-клеткам, иммунным глобулинам классов А, М, G. Данное заключение подтверждается анализом формулы расстройств иммунной системы, отобранной с помощью коэффициента диагностической значимости –  $\text{ФП}_1^{(-)} \text{T}_2^{(-)} \text{Тх}_2^{(-)}$  – снижение величины фагоцитарного показателя первой степени на фоне супрессии общих Т-лимфоцитов и их регуляторной субпопуляции с хелперными свойствами средней выраженности. Следует, однако, признать, что анализ динамики средних значений параметров не является высокоинформативным, поскольку не

\* ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Росздрава», Каф. урологии с курсом урологии и андрологии ИПМО

учитывает вариации значений показателей у конкретных индивидов в группе пациентов. Поэтому дополнительно использовался частотный анализ. Полученные результаты свидетельствуют, что в предоперационном периоде у больных острым гнойным пиелонефритом отмечается уменьшение содержания лимфоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, IgA и IgM, фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. 10 параметров снижены, но по 5 отмечалась стимуляция.

В послеоперационном периоде всем больным назначалась комплексная медикаментозная терапия, включавшая антибиотики, в зависимости от результатов и под контролем проб мочи (аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны), инфузионную терапию в сочетании с мочегонными препаратами. При лабораторном исследовании периферической крови больных к 10-12 суткам послеоперационного периода в анализах периферической крови оставался достоверно повышенный лейкоцитоз по сравнению со здоровыми донорами –  $9,27 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$  (контроль  $5,8 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), снижение процентного содержания лимфоцитов  $15,2 \pm 1,02\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными  $34,2 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,05$  и ускорение СОЭ –  $25,2 \pm 0,59$  мм/ч (контроль  $5,1 \pm 0,31$  мм/ч,  $p < 0,05$ ).

При исследовании иммунного статуса в послеоперационном периоде у пациентов от исходных значений произошло достоверное изменение 8 показателей из 15. Значимо возросло содержание палочко- и сегментоядерных лимфоцитов, уменьшилось количество Т-клеток, Т-хелперов от исходных значений, увеличилась концентрация IgA и IgM, снизился фагоцитарный показатель. мобильность динамики тестов оказалась невысокой.

Ключевыми изменениями в иммунологическом статусе после традиционной терапии оказались:  $\text{ФП}^{(+)2}\text{Tx}^{(-)}\text{IgG}^{(+)}_1$  – угнетение поглотительной активности фагоцитов, уровня Т-хелперов средней выраженности на фоне накопления основного иммуноглобулина класса G первой степени. Иными словами общая динамика изученных показателей имела негативный вектор – усугубление исходных иммунологических расстройств. Документировано, что при выписке из стационара у больных острым гнойным пиелонефритом отмечалось увеличение содержания я сегментоядерных лейкоцитов. Одновременно с этим сохранилась лимфопения по общим Т-клеткам, Т-хелперам, Т-супрессорам, В-лимфоцитам и супрессия поглотительной и переваривающей активности лейкоцитов в сумме по 7 показателям. Напомним, что таких тестов до оперативного лечения было 11. В общем, нормализующий эффект традиционного лечения пациентов с острым гнойным пиелонефритом оказался невысоким, поскольку основные звенья антиинфекционной резистентности – клеточное и фагоцитарное – остались подавленными.

Объективным тестом наличия и состояния эндогенной инфекции, ее вирулентности, наряду с общеклиническими исследованиями, является посев проб мочи на питательные среды с определением штамма возбудителя, степени бактериурии и чувствительности его к антибактериальным препаратам. Степень бактериурии позволяет дифференцировать инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях от контаминации нормальной микрофлорой. Бактериологическое исследование проб мочи проведено у всех больных с изучением вида выделенных из мочи микроорганизмов и степени бактериурии. Характеризуя структуру микробного пейзажа, выделенную при посевах проб мочи у больных с острым гнойным пиелонефритом, отмечается преобладание монокультуры, которая высевалась в 96,7% случаев. Микробные ассоциации были выделены в 3,3% случаев и представлены сочетанием возбудителей кишечной палочки и энтеробактером. В спектре условнопатогенных бактерий преобладающими являются грамотрицательные бактерии и в меньшей степени грамположительные.

По удельному весу в порядке убывания возбудители пиелонефрита расположились следующим образом: E.coli – 40%, Proteus – 19,8%, Pseudomonas aeruginosae – 16,5%, Enterobacter – 9,9%, Staphylococcus – 6,6% Klebsiella – 3,3%.

В результате микробиологического исследования проб мочи у больных острым пиелонефритом выявлено значительное преобладание грамотрицательной микрофлоры.

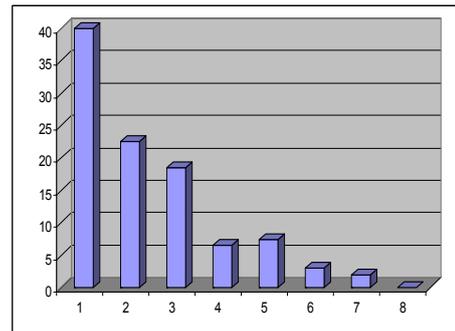


Рис.1 Характеристика возбудителей острого пиелонефрита.

1. E. Coli; 2. Proteus; 3. Pseudomonas aeruginosae; 4. Enterobacter; 5. Staphylococcus; 6. Klebsiella; 7. Микробные ассоциации; 8. Посев стерилен.

При изучении частоты вида возбудителей, в зависимости от степени бактериурии, обращает на себя внимание то обстоятельство, что грамотрицательные бактерии преобладают преимущественно в титре от  $10^4$  до  $10^7$  КОЕ/мл, а грамположительные кокки располагаются в диапазоне от  $10^3$  до  $10^5$  КОЕ/мл. Выделенные микроорганизмы исследовали на чувствительность к наиболее часто применяемым в урологической практике антибактериальным препаратам: полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам. Получен широкий спектр антибиотикорезистентности микроорганизмов в зависимости от их родовой принадлежности. Сравнительно хорошей чувствительностью по данным исследования (резистентность менее чем к 5 антибактериальным препаратам из 10 предложенных) обладали 78,5% микроорганизмов из рода E.coli, 49,4% – из рода Proteus, 23,7% – из рода Staphylococcus и лишь 10,6% – из рода Pseudomonas aeruginosae. Остальные микроорганизмы обладали выраженной полирезистентностью.

В качественном плане у больных острым пиелонефритом отмечалась лимфопения, супрессия Т-зависимого звена иммунитета, угнетение гуморальной защиты по В-клеткам, тяжелым и секреторным иммунным глобулинам классов А и М, а также подавление поглотительной способности лейкоцитов. Такое состояние иммунологической реактивности свидетельствует о нарушении антиинфекционной устойчивости организма.

Таблица

Антибиотикорезистентность микроорганизмов

| Возбудитель             | Резистентность возбудителей, % |                  |                   |
|-------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------|
|                         | 0-2 антибиотика                | 3-5 антибиотиков | 5-10 антибиотиков |
| E. coli                 | 40,3                           | 38,2             | 18,5              |
| Proteus                 | 14,6                           | 34,8             | 50,6              |
| Pseudomonas aeruginosae | 1,2                            | 9,4              | 6,6               |
| Staphylococcus          | 7,8                            | 15,9             | 66,7              |
| Enterobacter            | 0                              | 8,4              | 72,4              |

Данное заключение подтверждается анализом формулы расстройств иммунной системы, отобранной с помощью коэффициента диагностической значимости –  $\text{ФП}^{(-)}\text{T}_2^{(-)}\text{Tx}_2^{(-)}$  – снижение величины фагоцитарного показателя I степени на фоне супрессии общих Т-лимфоцитов и их регуляторной субпопуляции с хелперными свойствами средней выраженности. После проведения традиционного лечения, при изучении клинико-лабораторных показателей к третьим суткам послеоперационного периода у 65,5% сохранялась субфебрильная температура, а у 25,5 пациентов температура превышала 38°С. В анализах периферической крови определялось увеличение СОЭ, отмечалось достоверное повышение лейкоцитов и снижение процентного содержания лимфоцитов. В анализах мочи в 27,6% случаев сохранялся, по-прежнему высокий уровень лейкоцитов, а у 58% выявлено нарастание лейкоцитурии.

При бактериологическом исследовании проб мочи у больных острым пиелонефритом, в послеоперационном периоде выявлено изменение микробного пейзажа мочи. Монокультура высевалась в 93,4% случаев, а количество микробных ассоциаций увеличилось в два раза и составило 6,6%. Грамположительные бактерии составили 3,3%. По удельному весу в порядке убывания возбудители расположились следующим образом: E.coli – 29,7%, Proteus – 23,1%, Pseudomonas aeruginosae – 19,8%, Enterobacter –

9,9%, Staphylococcus – 3,3%, микробные ассоциации представлены сочетанием кишечной палочки и протея и составляют 6,6%. Степень бактериурии у 92% больных имела тенденцию к повышению до  $10^7 - 10^8$  КОЕ/мл.

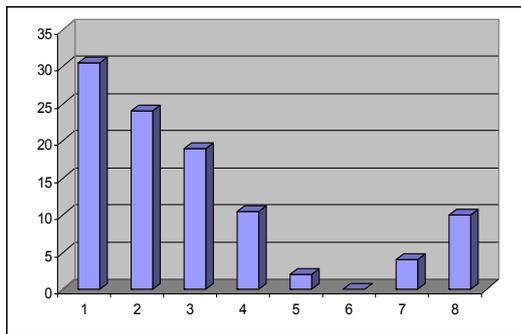


Рис. 2. Характеристика возбудителей острого пиелонефрита после операции. 1. E. Coli; 2. Proteus; 3. Pseudomonas aeruginosae; 4. Enterobacter; 5. Staphylococcus; 6. Klebsiella; 7. Микробные ассоциации; 8. Посев стерилин.

При обследовании пациентов на 10-12 сутки послеоперационного периода в анализах периферической крови сохранялось достоверно сниженное содержание лимфоцитов. Нормализация СОЭ отмечена лишь у 10% больных. В анализах мочи в 58,6% случаев сохранялся значительный уровень лейкоцитурии. Длительность гипертермии в послеоперационном периоде составил в среднем  $6,1 \pm 0,6$  дня. При выписке из стационара лишь только у 45,5% пациентов 1 группы шла положительная клинико-лабораторная динамика по отношению к исходным показателям.

Со стороны иммунной системы отмечается снижение уровня Т-клеток и их основных субпопуляций, В-клеток, Ig A и Ig M, показателей фагоцитарного звена иммунитета. Ключевыми изменениями в иммунологическом статусе после традиционной терапии оказались:  $ФП_2^{(+)}Тх_2^{(+)}IgG_1^{(+)}$  – угнетение поглотительной активности фагоцитов, уровня Т-хелперов средней выраженности на фоне накопления основного иммуноглобулина класса G первой степени. Иными словами общая динамика изученных показателей имела негативный вектор – усугубление исходных иммунологических расстройств.

Исследование состояния эндогенной инфекции, степень ее выраженности и вирулентности у больных острым пиелонефритом выявило преобладание грамотрицательной микрофлоры. Ассоциации микроорганизмов представлены в небольшом количестве. Основные возбудители пиелонефрита расположились в следующем порядке убывания: E.coli – 40%, Proteus – 19,8%, Pseudomonas aeruginosae – 16,5%, Enterobacter – 9,9%, Staphylococcus – 6,6% Klebsiella – 3,3%. При изучении частоты вида возбудителей, в зависимости от степени бактериурии, обращает на себя внимание то обстоятельство, что грамотрицательные бактерии преобладают преимущественно в титре от  $10^4$  до  $10^7$  КОЕ/мл, а грамположительные кокки располагаются в диапазоне от  $10^3$  до  $10^5$  КОЕ/мл. При исследовании микроорганизмов, выделенных из проб мочи больных острым пиелонефритом на чувствительность к антибактериальным препаратам был получен достаточно широкий диапазон из антибиотикорезистентности в зависимости от их видовой принадлежности.

**Выводы.** Подводя итог можно сказать, что после проведения традиционной терапии острого гнойного пиелонефрита, в послеоперационном периоде состояние иммунологической реактивности пациентов остается угнетенным, поскольку основные звенья антиинфекционной защиты – клеточное и фагоцитарное остались подавленными. Что на фоне микрофлоры, которая имеет значительную степень антибиотикорезистентности, может способствовать хронизации процесса и приводить к неудовлетворительным результатам лечения пациентов данной группы.

#### Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Горбачёв А.Г., Смирнов В.С., Кузьмин И.В. // Урология и нефрология. 1996. № 3. С.17–20.  
2. Григорьев К.И., Федорова И.И. // Клини. медицина. 2000. № 6. С.13–17.

3. Долгих Д.В. Реабилитация больных гнойно-деструктивным пиелонефритом после органосохраняющих операций: Дис... кан-та мед. наук. М., 2006.

4. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: МИА,– 1999.

5. Иллек Я.Ю. и др. // Урология. 2001. № 2. С.42–45.

6. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. // Клиническая антибиотикотерапия. 2000. №1(3). С. 45–47.

7. Лоран О.Б., Геоздев М., Дубов С. // Врач. 1998. №1. С.13–15.

8. Неймарк А.И., Куклина Н.В., Неймарк Б.А. // Материалы правления Российского общества урологов. 1998. С.214.

9. Неймарк А.И., Симашкевич А.В. // Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. 2007. С.88–91.

10. Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. // Нефрология. 2000. Т.4, №3. С.40–52.

11. Тиктинский О.Л. // Мат-лы 4 Всесоюз. съезда урологов. М., 1990. С.11–19.

12. Хайкина Е.В. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом: Дис... кан-та мед. наук. Смоленск, 2006.

13. Sobel J.D., Kaye D. // Principles and practice of infectious diseases. 6-d Ed. – New York, 2005. P.875–905.

#### THE STATE OF ENDOGENOUS INFECTION AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PYELONEPHRITIS.

Y.A.ANOSOVA, Y. I. ANOSOV, O.V. ZOLOTUKHIN, V.V. KUZMENKO

Voronezh State Medical Academy after N. N. Burdenko, Russia  
Urology Department with the course of Urology and Andrology of the Institute of Postgraduate Medical Education

This is an investigation of immunological reactivity in patients with acute destructive pyelonephritis in pre-and postoperative periods, in which a decrease of immune responses to the main links of immunity in both pre-and postoperative period was discovered. The analysis of endogenous infection revealed the predominance of gram (-) микрофлора with a substantial degree of antibiotic resistance.

**Key words:** pyelonephritis, immunity, antibiotic resistance

УДК 616.13-004.6-002-052:616.89-008.454

#### ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ИЗМЕНЕНИЕ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С АСИМПТОМНЫМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ

С.И. ЧЕРНОВА, Е.Е. АВЕРИН, И.А. ЗБОРОВСКАЯ\*

Изучено содержание провоспалительных цитокинов, распространенность и тяжесть депрессии у больных с асимптомным стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий. У больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий содержание провоспалительных цитокинов достоверно выше, чем у лиц с неизменными артериями. Выявленные статистически значимые корреляционные зависимости между дисбалансом провоспалительных цитокинов и количественными характеристиками атеросклеротического поражения. Наиболее тяжелые проявления депрессии выявлены у больных с гемодинамически значимыми стенозами.

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, провоспалительные цитокины, депрессия.

Выявление стенозирующих поражений каротидных артерий имеет важное значение, поскольку изменения артерий шеи отражают общее состояние сосудистого русла и могут являться предвестниками сосудистых катастроф. Не менее важной является оценка эмоциональных нарушений у этой категории больных. Выраженная ситуационная и личная тревожность, а также депрессивные расстройства и сопутствующий им стресс являются существенными звеньями прогрессирования атеросклероза и во многом определяют течение и прогноз этого заболевания. Многочисленные исследования доказывают, что негативное влияние депрессии на течение сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено гиперактивацией иммуно-воспалительных медиаторов, и гиперсекрецией провоспалительных цитокинов.

Провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  являются ключевыми в системе иммунных и воспалительных реакций в очаге атеросклеротического поражения и оказывают мощное деструктивное воздействие на эндотелий и соединительнот-

\* Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, пл. Павших Борцов 1, телефоны 8-8442-33-29-46, E-mail: sichernova@yandex.ru