

На правах рукописи

**Кукаркин
Николай Юрьевич**

**КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕСТИМА
У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.27 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск - 2006

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии и в НИИ иммунологии Государственного общеобразовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАМН

Долгушин Илья Ильич

кандидат медицинских наук,

доцент

Бычковских Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор

Чукичев Александр Викторович

доктор медицинских наук,

профессор

Васильев Сергей Александрович

Ведущая организация – **Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
г. Екатеринбург**

Защита состоится «__» _____ 2006 года в «__» часов на заседании диссертационного Совета Д 208.117.03 при ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан «__» _____ 2006 года.

Ученый секретарь

диссертационного Совета

доктор медицинских наук, профессор

Телешева Л.Ф.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Хронический пиелонефрит является самым частым заболеванием почек и занимает одно из первых мест среди причин хронической почечной недостаточности, что определяет отношение к нему как к актуальной медицинской проблеме (Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С., 1989; Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., 1996).

Ежегодно отмечается увеличение роста заболеваемости пиелонефритом с атипичным течением. Это обусловлено как улучшением диагностики, так и возросшей вирулентностью микроорганизмов, изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций при антибактериальной терапии (Тареева И.Е., 1995., Румянцев А.Ш., 2000). Распространенность пиелонефрита среди урологических заболеваний составляет более 50%.

Возникновению активного хронического пиелонефрита часто способствуют мочекаменная болезнь, аденома предстательной железы, гидронефротическая трансформация и врожденные anomalies органов мочевой системы (Лопаткин Н.А., 2000). Для предотвращения грозных осложнений проводится хирургическое лечение. На этом фоне наряду с вторичным иммунодефицитным состоянием развивается так называемый посттравматический иммунодефицит (Гадалов В.П., Овечкина Р.П., Суринов Б.П., Исаева В.Г., 1987; Винницкий Л.И., Миронова Е.В., Бунятян К.А., Инвиняева Е.В., 2000). Кроме того, сама операция также является иммунодепрессивным стрессовым воздействием. Лечение хронического пиелонефрита, несмотря на достигнутые успехи, остается до сих пор чрезвычайно актуальной проблемой. Применение этиотропного и хирургического лечения далеко не всегда позволяет добиваться ремиссии. Современные исследования иммунной системы при хроническом пиелонефрите показывают, что причиной этого являются изменения в иммунном статусе пациентов (Мухин Н.А., 2002). Поэтому в последнее время большое внимание уделяется изучению характера иммунных нарушений при пиелонефрите и возможности применения с целью коррекции этих нарушений различных иммуноактивных препаратов (Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., 2000, Пак Л.Г., Лурье Л.А., 2004). К таким препаратам относится новый синтетический дипептид (γ -D-глутамил-L-триптофан натриевая соль) – бестим, разработанный ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов (г.С.-Петербург), обладающий выраженными иммуностимулирующими свойствами, активизирующий фагоцитарную активность макрофагов, дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов. Бестим преимущественно стимулирует Т-хелперы 1 типа и, соответственно, реакции клеточного звена иммунитета. Первые исследования эффективности бестима проводились при некоторых инфекционных и аллергических заболеваниях (Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Симбирцев А.С., 2001; Васильева Г.Ю., Баласанянц Г.С., Сахарова И.Я., 2003; Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., 2003; Зиганшин О.Р., Долгушин И.И., Корнеев А.В., 2003; Кицук О.Ф., 2003; Абрамова Н.Н., 2004; Зурочка В.А., 2006). Однако, до сих пор не изучена клинко-иммунологическая эффективность бестима у пациентов вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования

Установить характер клинико-иммунологических нарушений и оценить эффективность бестима в их коррекции у больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом в активной и латентной фазах воспаления в раннем послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Исследовать показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными формами вторичного пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде.
2. Оценить клинико-лабораторную эффективность применения бестима в комплексном лечении больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде.
3. Исследовать динамику показателей клеточного, гуморального звеньев иммунитета у больных вторичным пиелонефритом на фоне лечения бестимом.

Научная новизна

При проведении комплексного клинико-иммунологического исследования у пациентов с острым и хроническим вторичным пиелонефритом в активной и латентной фазах воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде выявлены признаки вторичного иммунодефицитного состояния. Иммунодефицит у обследованных больных носил комбинированный характер с нарушением всех изученных звеньев иммунной системы (лимфоциты, иммуноглобулины, моноциты, нейтрофилы, система комплемента). Впервые в качестве иммунокорректирующего средства обосновано назначение синтетического дипептида бестим больным с вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде. Выявлено положительное влияние бестима на клинико-лабораторные показатели в раннем послеоперационном периоде. Доказано, что применение бестима способствует снижению активности воспалительного процесса в почках. Установлена способность бестима у больных вторичным пиелонефритом улучшать показатели фагоцитарного и Т-клеточного звеньев иммунитета. Впервые изучено, что бестим обладает высокой эффективностью при лечении больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде.

Практическая значимость работы

Установлена клинико-иммунологическая эффективность бестима в комплексной терапии больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде. Данный препарат может быть использован для повышения качества лечения больных вторичным пиелонефритом. Бестим может быть рекомендован также при хроническом рецидивирующем течении заболевания.

Положения выносимые на защиту

1. У больных с острым вторичным и хроническим вторичным пиелонефритом в активную и латентную фазы воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде

наблюдаются значительные изменения в иммунной системе, что проявляется в угнетении Т-клеточного звена иммунитета, функциональной активности нейтрофилов. Наличие иммуносупрессии определяет целесообразность включения в программу комплексной терапии вторичного пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде иммунокорректирующих препаратов.

2. Применение бестима в комплексной терапии больных с вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде ведет к уменьшению длительности астенического синдрома, нормализации температуры тела и общеклинических анализов.
3. Использование бестима в комплексном лечении положительно влияет на состояние иммунитета у больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом в активную и латентную фазы воспалительного процесса, способствуя нормализации субпопуляционного состава лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов.

Апробация работы и реализация результатов исследования

Основные результаты исследования доложены на конференции, посвященной 70-летию Южно-Уральской железной дороги (Челябинск, 2005), на заседании урологического общества (Челябинск, 2006), на совместном заседании кафедры НИИ иммунологии и факультетской хирургии с курсом урологии ЧелГМА (Челябинск, 2006).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования используются в лечении больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде в отделении урологии НУЗ ДКБ на ст. Челябинск филиала ОАО «РЖД». Теоретические и практические рекомендации по материалам диссертации включены в программу обучения студентов лечебного и педиатрического факультетов на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, включает 43 таблицы и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы, в котором представлены 320 источников, из них 205 отечественных и 115 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование влияния иммуномодулирующего дипептида бестим (γ -Glu-L-Trp натриевая соль) на клиническое течение послеоперационного периода и иммунный статус больных с острым вторичным и хроническим вторичным пиелонефритом в активную и латентную фазы воспаления. План исследования был одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (протокол N1 от 29 октября 2002 г.).

Характеристика контингента. Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с клиническими критериями включения и исключения. Критериями включения больных являлось: наличие признаков вторичного пиелонефрита, возможность применения оперативного пособия. Критерии исключения: наличие признаков первичного пиелонефрита, хронической почечной недостаточности, беременность, онкологические заболевания, сахарный диабет 1 и 2 типа. Диагноз пиелонефрита ставился в соответствии с МКБ-10 и общепризнанной классификацией в нашей стране, предложенной Лопаткиным Н.А., Родоманом В.Е. (1974), на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования.

Обследовано 100 больных, из них 51 (51%) мужчина и 49 (49%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст всех больных пиелонефритом составил $46,4 \pm 2,3$ года.

Для исследования влияния бестима на течение заболевания, с помощью адаптивной рандомизации (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985) больные вторичным пиелонефритом были распределены на две равновеликие группы по 50 больных в каждой. Препарат внутримышечно вводили 50 больным вторичным пиелонефритом (I группа), из них у 17 пациентов был острый вторичный пиелонефрит, у 18 - пациентов хронический вторичный пиелонефрит в активной фазе заболевания и у 15 пациентов - в стадии латентного воспаления. Группу сравнения составили 50 больных вторичным пиелонефритом (II группа). Среди них 15 пациентам был диагностирован острый вторичный пиелонефрит, 17 - пациентам хронический вторичный пиелонефрит в активной фазе воспаления и 18 - пациентам хронический вторичный пиелонефрит в стадии латентного течения заболевания.

Всем больным, которые вошли в группу исследования, были выставлены показания для хирургического лечения. В экстренном порядке, нами прооперировано 18 больных (18%), у которых были абсолютные показания для экстренного хирургического вмешательства, 21 (21%) пациент прооперирован по отсроченным показаниям и 61 (61%) пациентов в плановом порядке.

Наиболее частой причиной хирургического вмешательства (таблица 1) являлась мочекаменная болезнь, которая играла важную роль в этиологии нарушения уродинамики. По поводу мочекаменной болезни выполнено 51 операция, у 8 больных камни были рецидивные. По показаниям выполнялась нефростомия, пиелостомия. При коралловидных камнях почки

выполняли нефролитотомию с интермиттирующим пережатием почечной артерии. Нефропексия выполнялась по методике Пытеля-Лопаткина (4 больных). С терминальным гидронефрозом оперировано 5 больных, всем была произведена нефрэктомия. Также нефрэктомия произведена 2 пациентам с острым обструктивным гнойным пиелонефритом. У 3 пациентов произведена декапсуляция почки с иссечением карбункула. Пластика пиелоуретрального сегмента произведена у 7 пациентов. Иссечение кист почек выполнено в 2 случаях их прилоханочного расположения. В 12 случаях причиной нарушения уродинамики была доброкачественная гиперплазия простаты, в результате чего была выполнена чрезузурная аденомэктомия, пациентам старше 60-ти лет выполнялась двухсторонняя вазорезекция. У 1 пациента выполнена пластика уретры. Достоверных различий по количеству и характеру оперативных вмешательств в сравниваемых группах нами не обнаружено.

Таблица 1.

Характеристика открытых оперативных вмешательств у пациентов вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

Название операции	I группа n=50		II группа n=50		Всего n=100	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нефропексия	2	4	2	4	4	4
Пиелолитотомия с нефролитотомией	2	4	1	2	3	3
Пиелолитотомия	10	20	7	14	17	17
Уретеролитотомия	5	10	7	14	12	12
Нефрэктомия	4	8	3	6	7	7
Декапсуляция почки с иссечением карбункула	2	4	1	2	3	3
Пластика пиелоуретрального сегмента	3	6	4	8	7	7
Нефростомия, пиелостомия	6	12	4	8	10	10
Иссечение кист почек	1	2	1	2	2	2
Пластика уретры	1	2	-	-	1	1
Аденомэктомия с двухсторонней вазорезекцией	5	10	7	14	12	12

Примечание. В таблицах 1-3 между I и II группами не выявлено достоверных различий данных.

Осложнения, возникшие, в раннем послеоперационном периоде у больных оперированных открытым путем, представлены в таблице 2.

У 1 больного после нефропексии возникло незначительное повышение артериального давления. Отмечена гемотампонада лоханки у 1 больного, после пластики пиелоуретрального сегмента. Острый пиелонефрит наблюдался у 2 больных, один из них был прооперирован по поводу конкремента лоханки и второй – по поводу обтурирующего конкремента верхней трети мочеточника. Рецидивирующее кровотечение зафиксировано у 2 больных после чреспузырной аденомэктомии.

Таблица 2.

Количество осложнений, возникших у больных пиелонефритом при различных открытых оперативных вмешательствах

Название операции	I группа n=50		II группа n=50	
	Абс.	%	Абс.	%
Нефропексия	-	-	1	2
Пиелолитотомия	-	-	1	2
Уретеролитотомия	-	-	1	2
Пластика пиелоуретрального сегмента	1	2	-	-
Аденомэктомия с двухсторонней вазорезекцией	1	2	1	1
Итого:	2	4	4	7

Учитывая риск открытых оперативных вмешательств, наличие осложнений, в настоящее время все больше уделяется внимания малоинвазивным методам хирургического лечения. Нами проведено 28 (28%) щадящих оперативных вмешательств (таблица 3). Оптическая уретеролитоэкстракция произведена 15 пациентам. У 4 пациентов была выполнена внутренняя оптическая уретеролитолапаксия и экстракция, и 4 пациентам проведена уретероскопия, стентирование почки. Достоверных различий по характеру и количеству щадящих оперативных вмешательств нами не найдено. В послеоперационном периоде зафиксировано 1 рецидивирующее кровотечение у пациента после трансуретральной электрорезекции предстательной железы.

Все пациенты в раннем послеоперационном периоде получали базовую терапию (группа I и II), включавшую в себя антибактериальные препараты (цефалоспорины и аминогликозиды), при лечении тяжелого контингента больных нами применялись фторхинолоны в частности – ципрофлоксацин. Также проводилась инфузионно - дезинтоксикационная терапия. С целью улучшения микроциркуляции применялся трентал и курантил. В качестве вспомогательного мочегонного и антиазотемического действия применялись препараты растительного происхождения.

На фоне базовой терапии больным 1-ой группы дополнительно назначен бестим. Препарат вводили внутримышечно по 100 мкг в течение 5 дней. Перед введением сухой препарат разводили 2 мл физиологического раствора. Лечение больных бестимом начинали со 2-3 дня после хирургического вмешательства. Результаты лечения оценивались на 9-12 день с момента хирургического лечения.

Таблица 3.

Количество малоинвазивных оперативных вмешательств у больных леченных и не леченных бестимом

Название операции	I группа n=50		II группа n=50		Всего n=100	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Внутренняя оптическая уретеролитоэкстракция	7	14	8	16	15	15
Внутренняя оптическая уретеролитолапаксия и экстракция	3	6	1	2	4	4
Уретероскопия, стентирование почки	2	4	2	4	4	4
Трансуретральная электро-резекция предстательной железы	2	4	3	6	5	5
Итого:	14	28	14	28	28	28

У пациентов сравниваемых групп (таблица 4) достоверных различий по возрасту, полу, факторам риска, формам воспалительного процесса в почке не выявлено. Контрольную группу составили 80 условно здоровых лиц без жалоб со стороны органов мочеполового тракта и сопоставимые по возрасту и полу с группами больных.

Методы исследования. Диагностику заболевания осуществляли посредством клинического (жалобы, анамнез, анализ клинических проявлений), лабораторного и инструментального обследования больных.

Лабораторное обследование включало общеклинические (общий анализ крови и мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимические исследования крови) и иммунологические тесты. Проводилось также бактериологическое исследование мочи. С этой целью у пациентов брали среднюю утреннюю порцию мочи, полученную при нормальном мочеиспускании или взятую катетером. Показателем бактериурии, имеющим клиническое значение, считали наличие 10^4 и более микробов в 1 мл мочи (В.С. Рябинский, В.В. Родман, 1974).

Всем больным после проведения обзорной рентгенографии производилась экскреторная урография на 7, 14, 21 минутах с момента введения рентгеноконтрастного вещества, в необходимых случаях проводили отсроченную ортостатическую урографию, по строгим показаниям, выполняли ретроградную уретеропиелографию под прикрытием антибактериальной терапии.

В комплексную диагностику пиелонефрита включали радиоизотопные методы, среди которых использовали ренографию практически у всех больных. Радиоизотопные методы позволяют судить о форме и размерах почки, о состоянии кровотока, интенсивности канальцевой секреции и клубочковой фильтрации, функционально-структурном состоянии почечной паренхимы, состоянии уродинамики верхних мочевых путей.

Таблица 4.

Сравнительная характеристика больных с пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

Признаки	I группа n=50	II группа n=50
Больные с острым вторичным пиелонефритом	17	15*
Больные с хроническим вторичным пиелонефритом, активная фаза	18	17*
Больные с хроническим вторичным пиелонефритом, латентная фаза	15	18*
Количество больных (женщин)	24	25*
Количество больных (мужчин)	26	25*
Средний возраст пациентов, лет	45,8±2,11	46,5±2,21*
Сопутствующие заболевания других органов и систем	6	7*
Факторы риска	42	39*

* - $p > 0,05$ – достоверность различий показателей между группами больных, леченных и не леченных бестимом, проверенная с помощью одностороннего критерия Фишера

Ультразвуковое исследование почек осуществляли у всех больных с помощью ультразвуковой камеры фирмы SonoAce - 9900, работающей в реальном режиме времени. У пациентов также производили ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы, оценивая тем самым объем и наличие патологических образований мочевого пузыря, размеры и объем предстательной железы, ее эхоструктуру (однородная, диффузные уплотнения, очаговые уплотнения, зоны пониженной эхогенности, наличие остаточной мочи). По показаниям проводили ультразвуковое исследование почек, основанное на эффекте Доплера (доплеросонография). Данный метод позволяет выявить стеноз почечной артерии, сосудистые изменения, изменения скорости почечного кровотока, свойственные острым и хроническим заболеваниям почек. По строгим показаниям осуществляли магнитно-резонансную томографию с целью дифференциальной диагностики заболевания.

Иммунологический статус исследовался на 2-3 и 9-12 сутки после хирургического лечения. Подсчет лейкоформулы проводился при микроскопии сухих и окрашенных по Романовскому-Гимзе мазков крови. Лизосомальная активность нейтрофилов оценивалась по интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме фагоцита, окрашенных акридиновым

оранжевым (Фрейдлин И.С., 1984). При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов крови на модели поглощения частиц латекса (Фрейдлин И.С., Немировский С.В., Рудакова Т.А., 1976) определялась активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили, используя НСТ-тест (Park B.N. et al., 1968). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, и G в сыворотке крови определяли по общепринятой методике (Mancini G. Et al., 1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977). Уровень компонентов комплемента в сыворотке крови определяли методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984). Уровень общей гемолитической активности комплемента (СН50) в сыворотке крови оценивали методом титрования по 50% гемолизу (Резникова Л.С., 1967). Исследование субпопуляций лимфоцитов проводилось по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С.В. Сибиряка с соавт. (1997) с использованием моноклональных антител серии ИКО: анти-CD3, анти-CD4, анти-CD8, анти-CD16, анти-CD20, анти CD56, анти-CD95, произведенных НПЦ «Мед-БиоСпектр» (г. Москва).

Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica for Windows 6.0” и “Exel 7.0”, полученные данные выражали в Международной системе единиц.

Мы применяли непараметрический критерий Манна – Уитни с поправкой Йейтса, если условия нормальности распределения не выполнялись. При анализе качественных признаков, проводили построение таблиц сопряженности с вычислением χ^2 или одностороннего точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая эффективность бестима у больных острым вторичным и хроническим вторичным пиелонефритом оценивалась по влиянию препарата на сроки купирования основных клинических симптомов и синдромов заболевания в ранний послеоперационный период. Положительное влияние бестим оказывал на сроки нормализации температуры тела у всех больных.

При анализе сроков исчезновения астенического синдрома в зависимости от длительности урологического анамнеза и тяжести течения заболевания выявлено более быстрое его исчезновение у больных леченных бестимом. Не отмечено статистически значимого влияния бестима на продолжительность болевого и диспепсического синдромов (таблица 5).

При оценке дизурических расстройств у больных в послеоперационном периоде и сроков нормализации мочеиспускания различий в сравниваемых группах не выявлено.

Схема лечения с применением бестима позволила получить лучшие результаты в общеклинических анализах крови и мочи (таблица 6).

У больных, получавших бестим, к концу второй недели после операции в общем анализе крови отмечена нормализация содержания лейкоцитов. В общем анализе мочи отмечено достоверное снижение количества лейкоцитов по сравнению с больными, не получавшими

препарата. У больных с хроническим вторичным пиелонефритом в активной и латентной фазах болезни также отмечено достоверное снижение количества лейкоцитов в общем анализе крови и мочи.

Таблица 5.

Сроки купирования основных клинических проявлений больных острым вторичным пиелонефритом (сутки), леченных и не леченных бестимом

Клинические проявления	Стат. показа тели	I группа	II группа
Болевой синдром	M±m n	7,24±1,02 17	8,03±1,06 15
Астенический синдром	M±m n	4,06±0,12* 17	6,32±0,12 15
Нормализация температуры тела	M±m n	5,02±0,14* 17	8,06±0,12 15
Дизурия	M±m n	3,32±0,54 14	4,12±0,46 14

Примечание. В таблице, I группа – больные, леченные бестимом, II группа – больные, не получавшие бестим.

* - $p < 0,05$ достоверность различий между пациентами, леченными и не леченными бестимом, проверенная с помощью критерия Манна-Уитни.

В раннем послеоперационном периоде у больных с острым вторичным пиелонефритом, хроническим вторичным в активную и латентную фазы течения воспалительного процесса, изучено состояние клеточных и гуморальных факторов иммунитета, содержание и функциональная активность нейтрофилов и моноцитов, уровни некоторых компонентов комплемента у больных вторичным пиелонефритом. Контролем служили результаты иммунологического исследования у 80 условно здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов у всех пациентов на 2-3 сутки после операции выявлено значительное снижение в крови уровня Т-лимфоцитов (CD3+). Уменьшение числа клеток происходило в основном за счет Т-хелперов (CD4+), однако соотношение CD4+/CD8+ достоверно при этом не отличалось от нормы. Такие изменения в иммунограммах являются лабораторным подтверждением развития у пациентов вторичного иммунодефицита, возникающие в результате хронического инфекционного процесса в почках, а также вследствие хирургической травмы и наркоза, усиливающих данные изменения в иммунной системе.

У всех больных пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде снижается также содержание естественных киллерных клеток (CD16+). Количество CD56+-лимфоцитов в крови пациентов не имело статистически значимых различий и было на одном уровне по сравнению со здоровыми донорами. У больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом выявлено

повышенное содержание CD95+ . Уровень В-лимфоцитов (CD20+) у больных пиелонефритом не имел достоверных отличий по сравнению со здоровыми донорами. Нами выявлено пониженное содержание IgA, более выраженное у больных с активной фазой течения заболевания. Изменений в уровнях IgM и IgG в периферической крови больных пиелонефритом по сравнению со здоровыми нами не обнаружено. Уровень ЦИК в два раза превышал контрольные значения у больных обеих групп. Концентрация всех изучаемых компонентов комплемента (C1, C2, C3, C4, C5) была также выше нормы, наиболее значительно у больных в активную и латентную фазы воспалительного процесса.

Таблица 6.

Лабораторные показатели больных с острым вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

Исследуемый показатель	I группа		II группа	
	До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
1. Изменения в общем анализе крови:				
-лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,4±0,7	5,1±0,4*	9,5±0,6	7,7±0,7
-СОЭ мм/ч	27,6±2,7	11,4±2,1**	26,8±2,6	22,2±2,4
2. Изменения в общем анализе мочи				
-лейкоциты в поле зрения	46,6±5,4	6,2±1,2**	42,2±5,2	20,4±3,4*
-эритроциты в поле зрения	10,6±2,1	2,2±0,6*	12,4±2,3	2,1±0,5*

Примечание. В таблице – р рассчитано с помощью одностороннего точного критерия Фишера

* - р рассчитано с результатами до лечения

** - р рассчитано с результатами II группы после лечения

Отмечено увеличение содержания абсолютного и относительного содержания нейтрофилов у больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом. Активность и интенсивность фагоцитоза у всех больных с пиелонефритом была достоверно ниже контрольных значений. Выявлено увеличение фагоцитарного числа практически в два раза, как у больных с острым, так и хроническим течением болезни. У больных с острым вторичным пиелонефритом и хроническом вторичным пиелонефритом в активную и латентную фазы течения заболевания выявлено повышение интенсивности спонтанного НСТ-теста и снижение активности индуцированной НСТ-реакции нейтрофилов, что приводило к выраженному дефициту функционального резерва нейтрофилов. Эти данные свидетельствуют о том, что у обследованных нами пациентов развиваются значительные нарушения в иммунной системе, которые требуют проведения иммунокорригирующей терапии.

Для оценки влияния бестима на системный иммунитет больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом в активной и латентной фазах болезни сравнивали показатели иммунного статуса пациентов, получавших препарат в составе комплексной терапии, и пациентов, леченых по стандартной схеме.

Таблица 7.

Иммунологический фенотип лимфоцитов периферической крови больных острым вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

Показатели	Стат. показатели	I группа		II группа	
		До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
CD3+, %	M±m p	24,9±2,1	39,8±2,02 p<0,05 p ₁ <0,005	26,2±2,3	20,2±1,9
CD4+, %	M±m p	21,8±2,5	27,1±2,27 p ₁ <0,05	20,9±2,1	17,7±1,88
CD8+, %	M±m p	18,1±1,83	25,2±1,78 p ₁ <0,05	18,2±1,73	17,6±1,44
CD4+/ CD8+ усл. ед.	M±m p	1,21±0,12	1,03±0,11	1,14±0,11	1,1±0,1
CD16+, %	M±m p	14,1±1,3	15,4±1,9	15,3±1,4	8,3±1,6
CD56+, %	M±m p	13,6±1,3	14,9±1,1 p ₁ <0,05	13,9±1,1	7,6±1,2
CD95+, %	M±m p	15,0±1,5	10,9±1,2	15,7±1,6	15,4±1,2

Примечание. В таблицах 7-9.

p – рассчитано по сравнению с результатами до лечения

p₁ – рассчитано по сравнению с результатами II группы после лечения

У больных, получавших бестим, к концу второй недели после оперативного вмешательства отмечалась нормализация содержания лейкоцитов. В опытной группе происходила нормализация абсолютного и процентного содержания лимфоцитов, наиболее выраженная в латентной фазе заболевания. Повышенное количество абсолютного и процентного содержания моноцитов в раннем послеоперационном периоде, опускалось до уровня здоровых доноров при повторном исследовании у всех больных леченных бестимом.

При исследовании влияние бестима на число Т-лимфоцитов больных в зависимости от формы пиелонефрита, отмечен резкий подъем содержания CD3+-клеток с 24,9±2,1 до 39,8±2,02 (p<0,05) у больных с острым вторичным пиелонефритом (таблица 7) к концу второй недели

лечения бестимом по сравнению с другими клиническими формами: в активной фазе с $20,6 \pm 2,03$ до $29,0 \pm 2,35$ ($p < 0,05$), в латентной фазе с $21,7 \pm 1,56$ до $30,6 \pm 2,76$ ($p < 0,05$). При этом в группе контроля отмечено дальнейшее снижение CD3+-лимфоцитов у больных с острым вторичным пиелонефритом (с $26,2 \pm 2,1$ до $20,2 \pm 1,9$) и хроническим вторичным пиелонефритом в активной (с $23,3 \pm 2,12$ до $21,5 \pm 1,7$), и латентной фазах (с $22,8 \pm 1,4$ до $20,4 \pm 1,5$) воспалительного процесса соответственно. В содержании CD4 клеток в процессе лечения отмечены аналогичные сдвиги в процессе терапии. После лечения бестимом больных с острым вторичным пиелонефритом уровень CD4+-клеток возрос с $21,8 \pm 2,5$ до $27,1 \pm 2,27$ ($p_1 < 0,05$), при хроническом вторичном пиелонефрите в активной и латентной фазах, соответственно с $21,7 \pm 2,45$ до $28,3 \pm 2,03$ ($p_1 < 0,05$) и с $18,8 \pm 1,61$ до $24,1 \pm 2,5$ ($p_1 < 0,05$). В группе контроля отмечено дальнейшее снижение числа клеток: при остром вторичном пиелонефрите с $20,9 \pm 2,1$ до $17,7 \pm 1,88$, при хроническом пиелонефрите в активной фазе с $19,0 \pm 2,11$ до $17,3 \pm 1,35$, в латентной фазе с $19,9 \pm 1,46$ до $18,6 \pm 1,64$.

Таблица 8.

Содержание CD20+ лимфоцитов, иммуноглобулинов, ЦИК и компонентов комплемента в периферической крови больных острым вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

Показатели	Стат. показатели	I группа		II группа	
		До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
CD20+	M±m p	15,8±0,9	15,7±1,6	14,2±1,4	14,1±1,4
Ig A, г/л	M±m p	1,61±0,22	2,83±0,14 p<0,05 p ₁ <0,05	1,56±0,13	1,96±0,13
Ig M, г/л	M±m p	1,21±0,11	1,11±0,09	1,2±0,09	1,10±0,15
Ig G, г/л	M±m p	7,91±0,69	7,87±0,48	7,98±0,38	7,39±0,43

У больных получавших бестим, отмечалось увеличение уровня CD8+-лимфоцитов ($p_1 < 0,05$), за счет чего не наблюдалось достоверного повышения иммунорегуляторного индекса. На фоне лечения у всех пациентов в группе сравнения с различной тяжестью течения воспалительного процесса выявлялось достоверное снижение уровня CD16+-лимфоцитов. У пациентов, леченых бестимом, выявлен лишь незначительный подъем содержания CD16+-клеток относительно нормы. Число CD56+-клеток во всех опытных группах в процессе терапии имело незначительную тенденцию к росту. В группе сравнения при остром вторичном и хроническом вторичном пиелонефрите в активную и латентную фазы, отмечено резкое снижение уровня

CD56⁺-клеток к концу второй недели после операции. На фоне лечения бестимом, происходила нормализация уровня CD95-лимфоцитов у больных с острым вторичным пиелонефритом.

Таблица 9.

Содержание нейтрофилов в периферической крови и их функциональная активность у больных острым вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных бестимом

		До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
Нейтро- филы, %	M±m p	70,9±2,4	60,5±2,5 p<0,05 p ₁ <0,05	71,1±2,2	71,6±2,3
Нейтро- филы, 10 ⁹	M±m p	5,45±0,29	3,51±0,31 p<0,05 p ₁ <0,05	5,3±0,21	5,9±0,29
Активн. фагоци- тоза, %	M±m p	32,7±2,3	47,3±2,6 p<0,05 p ₂ <0,005	33,2±2,5	28,7±2,2
Интенс. фагоц., ус. ед.	M±m p	0,73±0,14	1,26±0,12 p<0,05 p ₁ <0,05	0,71±0,17	0,72±0,2
Фагоц. число, ус. ед.	M±m p	2,84±0,19	3,41±0,23	2,74±0,17	3,49±0,19
Спонт. НСТ-тест, активн., %	M±m p	32,2±2,71	27,6±2,95	31,3±2,84	31,6±2,55
Спонт. НСТ-тест, инд., ус. ед.	M±m p	0,47±0,09	0,42±0,04	0,39±0,06	0,35±0,08
Индук. НСТ-тест, активн., %	M±m p	40,3±2,46	48,6±2,06 p ₁ <0,05	41,6±3,12	36,1±2,56
Индук. НСТ-тест, инд., ус. ед.	M±m p	0,48±0,11	0,45±0,10	0,39±0,05	0,38±0,08
Функц. резерв, ус. ед.	M±m p	1,52±0,28	2,54±0,31 p<0,05 p ₁ <0,05	1,58±0,31	1,51±0,22
Лизосом. активн., ус. ед.	M±m p	270±12,9	323±15,5 p<0,05 p ₁ <0,05	292±10,5	263±15,1

Отмечено достоверное снижение концентрации IgA. При включении в базовую схему лечения бестима, зарегистрирован подъем его титра (p<0,05). Содержание IgG и IgM при первом и повторном обследовании не претерпевало существенных изменений и их содержание не отличалось от показателей здоровых доноров (таблица 8). Содержание CD20⁺-лимфоцитов в процессе лечения оставалось на прежнем уровне. Содержание ЦИК и компонентов комплемента

C1, C2, C3, C4, C5, повышенное в раннем послеоперационном периоде, имело положительную динамику к снижению, наиболее выраженную при хроническом вторичном пиелонефрите в активную и латентную фазы.

У больных всех групп, получавших иммуномодулирующий препарат, содержание нейтрофильных гранулоцитов в послеоперационном периоде опускалось до нормальных значений. В таблице 9, представлено содержание нейтрофилов и их функциональная активность у больных с острым вторичным пиелонефритом.

Показано, что у больных, леченных традиционно, сохранялся высокий уровень процентного и абсолютного содержания нейтрофилов в крови.

Активность фагоцитирующей функции нейтрофилов на фоне лечения бестимом у больных с острым вторичным пиелонефритом возрастал с $32,7 \pm 2,3$ до $47,3 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), у пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспалительного процесса с $34,5 \pm 2,5$ до $55,6 \pm 2,3$ ($p < 0,005$) и латентной фазе с $31,8 \pm 2,6$ до $51,2 \pm 2,8$ ($p_1 < 0,005$). В группе сравнения этот показатель оставался на прежнем уровне.

У пациентов всех групп, получавших бестим, спонтанная НСТ-редуцирующая активность до лечения превышала показатели доноров, снижаясь на фоне лечения бестимом до нормальных значений. В свою очередь, активность индуцированного НСТ-теста сниженная при первом исследовании, имела тенденцию к нормализации показателей у всех групп больных при повторном исследовании, по сравнению с донорами. В группе сравнения не наблюдалось тенденции к нормализации данных показателей в процессе лечения.

Таблица 10.

Содержание иммуноглобулинов мочи у больных острым вторичным пиелонефритом, леченных и не леченных Бестимом

Показатели	Стат. показатели	I группа		II группа	
		До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
Ig A, г/л	$M \pm m$ p	$0,06 \pm 0,06$	$0,14 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,02$
Ig M, г/л	$M \pm m$ p	$0,29 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,02$ p < 0,05 p ₁ < 0,05	$0,31 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,02$
Ig G, г/л	$M \pm m$ p	$1,02 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,21$ p < 0,05 p ₁ < 0,05	$1,02 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,06$

Примечание:

p – рассчитано по сравнению с результатами до лечения

p₁ – рассчитано по сравнению с результатами II группы после лечения

Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН), сниженный на 2-3 сутки после хирургического лечения у больных с острым вторичным и хроническим вторичным пиелонефритом в активную и латентную фазы воспалительного процесса ($p < 0,05$), достоверно повышался у пациентов, получавших бестим, наиболее статистически значимым такое нарастание было у пациентов с активной и латентной формой течения воспалительного процесса ($p < 0,005$).

При изучении местного иммунитета (таблица 10) выявлено достоверное повышение уровня IgM и IgG в моче после лечения, что можно объяснить стимуляцией начальной продукции иммуноглобулинов под действием бестима. У больных опытной группы, получавших бестим, также отмечен незначительный подъем уровня IgA.

ВЫВОДЫ

1. У больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде развивается иммунодефицитное состояние, имеющее как клиническое, так и лабораторное подтверждение.
2. Характерными лабораторными признаками иммунологической дисфункции у больных вторичным пиелонефритом по сравнению со здоровыми донорами являются: снижение в периферической крови количества CD3+, CD4+, CD8+ – лимфоцитов, CD16+-клеток, концентрации IgA, активности фагоцитоза, индуцированной НСТ-активности и функционального резерва нейтрофилов, повышение активности спонтанной НСТ-реакции, лизосомальной активности нейтрофилов, количества ЦИК и компонентов комплемента (C1, C2, C3, C4, C5).
3. Направленность сдвигов в иммунной системе у больных с острым и хроническим вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде однотипна, однако наиболее значительные изменения со стороны лабораторных иммунологических показателей наблюдается у больных с острым вторичным пиелонефритом.
4. Использование бестима в комплексной терапии больных пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде способствует регрессу клинической симптоматики (астенический синдром, нормализация температуры тела) и нормализации лабораторных показателей (общего анализа крови и общего анализа мочи)
5. Иммунологическая эффективность бестима проявляется более быстрым в послеоперационном периоде восстановлением Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета: повышением уровня CD3+, CD4+, CD8+ - лимфоцитов, усилением активности фагоцитирующей функции нейтрофилов в индуцированном НСТ-тесте, нормализацией уровня IgA, ростом

функционального резерва нейтрофилов. В то же время у пациентов получавших стандартную схему лечения, содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ - лимфоцитов к концу второй недели лечения достоверно снижается. Иммунокорректирующее действие препарата было одинаково выражено у всех пациентов с различными формами вторичного пиелонефрита. Изменение местного иммунитета проявляется подъемом в моче уровня IgM и IgG, более выраженным при остром вторичном пиелонефрите.

6. Бестим обладает клинико-иммунологической эффективностью при лечении больных с вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде и может быть рекомендован для лечения.

Практические рекомендации

Больным с острым вторичным и хроническим вторичным (в активной и латентной фазах) пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде необходимо исследование иммунного статуса для определения формы и выраженности повреждения иммунной системы.

Для иммунологической коррекции в первые дни после оперативного вмешательства больным может быть рекомендован новый синтетический дипептид бестим, избирательно влияющий на клеточное звено иммунитета, повреждение которого характерно для вторичного пиелонефрита. Препарат отличается хорошей переносимостью. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Бестим назначается в раннем послеоперационном периоде на 2-3 сутки после хирургического вмешательства. Курс лечения составляет пять дней. Препарат вводится внутримышечно в дозировке 100 мкг, после предварительного разведения 2 мл физиологического раствора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кукаркин, Н.Ю. Иммунологические сдвиги у больных с хроническим пиелонефритом в послеоперационном периоде /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин, В.Н. Бордуновский., В.А. Бычковских// Актуальные вопросы хирургии: материалы сборника научно-практических работ, посвящ. 70-летию Южно – Уральской железной дороги и 60-летию Челябинской медицинской академии / под ред. В.Н. Бордуновского. – Челябинск, 2004. – С.153-159.
2. Кукаркин, Н.Ю. Роль иммуномодулятора бестим в лечении хронического пиелонефрита. Материалы 2-й Российской школы по иммунотерапии. /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин, А.С. Симбирцев// Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №3.-С.137.

3. Кукаркин, Н.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора бестим в урологической практике /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин// Иммунология Урала: материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С.66.
4. Кукаркин, Н.Ю. Иммунологический статус больных острой урологической патологией в раннем послеоперационном периоде /Н.Ю. Кукаркин, В.А. Бычковских// Иммунология Урала: материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С.137.
5. Кукаркин, Н.Ю. Бестим в лечении больных хроническим пиелонефритом /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин, В.Н. Бордуновский, В.А. Бычковских// Материалы Международного конгресса “иммунитет и болезни: от теории к практике”. – М., 2005. – С.72.
6. Кукаркин, Н.Ю. Состояние иммунной системы у больных с хроническим пиелонефритом. Материалы Рос. науч. - практ. конф. “Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия”. /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин// Russian Journal of Immunology, 2006. - С.106.
7. Кукаркин, Н.Ю. Возможности иммуннокоррекции при хроническом пиелонефрите. Материалы Рос. науч.-практ. конф. “Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия”. /Н.Ю. Кукаркин, И.И. Долгушин// Russian Journal of Immunology, 2006. – С.145.
8. Кукаркин, Н.Ю. Оценка клинико-иммунологической эффективности применения иммуномодулятора Бестим у больных оперированных на фоне активности хронического пиелонефрита /Н.Ю. Кукаркин// Материалы Российской научной конференции “медико – биологические аспекты мультифакториальной патологии ”. – Курск, 2006. – Ч.2. – С.282-284.
9. Кукаркин, Н.Ю. Состояние иммунной системы у больных с хроническим пиелонефритом /Н.Ю. Кукаркин// Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: материалы 7-й Тихоокеанской научно – практической конференции студентов и молодых ученых. – Владивосток, 2006. – С.96.
10. Кукаркин, Н.Ю. Оценка клинической эффективности и состояния иммунной системы на фоне применения бестима у послеоперационных больных с острой урологической патологией /Н.Ю. Кукаркин// Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины материалы: 7-й Тихоокеанской научно – практической конференции студентов и молодых ученых. – Владивосток, 2006. – С.152.

**Кукаркин
Николай Юрьевич**

**КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕСТИМА У
БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.27 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Отпечатано в издательстве «Челябинская государственная медицинская академия».

Лицензия №01906. Подписано к печати 4.10.06г.

Объем 1 п.л. Формат 64x84. Гарнитура «Times New Roman сур».

Бумага для офисной техники, 80 мг/м². Тираж 100 экз.