

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ НА ФОНЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ

Тарасенко А. И.¹, Глыбочко П. В.², Свистунов А. А.², Тарасенко Ю. Н.¹, Федотов Э. А.³

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: tar-art@yandex.ru

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения России», Москва, Россия (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2), svistunov@mma.ru

³ГУЗ «Саратовская областная станция переливания крови», Саратов, Россия (410069, Саратов, ул. Гвардейская, д. 27), eduard_fedotov@mail.ru

Цитокиновый дисбаланс, формирующийся у пациентов с нефролтиазом при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛТ), требует поиска новых методов фармакологической коррекции. В современных условиях для эффективной оценки проводимого лечения используют дополнительные методы диагностики, как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению цитокинов – биологически активных веществ белковой природы, выполняющих медиаторные функции в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления. В настоящий момент диагностическая значимость уровня цитокинов заключается в констатации самого факта повышения или понижения уровня их концентрации у данного больного с конкретным заболеванием. Однако для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания, целесообразно определять концентрацию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в динамике. В результате динамического скрининга цитокинового профиля у пациентов с нефролтиазом в программе ДУВЛТ в моче доказана эффективность предложенного нами способа рациональной фармакологической защиты почечной паренхимы с применением нимесулида, которая заключается в нормализации цитокинового дисбаланса на фоне повреждающего воздействия ударной волны.

Ключевые слова: дистанционная литотрипсия, нефролтиаз, цитокиновый профиль, нимесулид.

IMPORTANCE LEVEL CHANGES ON THE BACKGROUND OF MOLECULAR MARKERS PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN PATIENTS AFTER EXTERNAL SHOCK WAVE

Tarasenko A. I.¹, Glybochko P. V.², Svistunov A. A.², Tarasenko Yu. N.¹, Fedotov E. A.³

¹Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: tar-art@yandex.ru

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenova, Moscow, Russia (119991, Moscow, 8-2, Trubetskaya street), e-mail: svistunov@mma.ru

³GUZ "Saratov regional blood transfusion", Saratov, Russia (410069, Saratov, Guardeiskaya street, 27), eduard_fedotov@mail.ru

Cytokine imbalances emerging in patients with nefroltiazom during distance shock wave lithotripsy (SWL) requires finding new methods of pharmacological correction. Cytokine imbalances emerging in patients with nefroltiazom during distance shock wave lithotripsy (DUVLT) requires finding new methods of pharmacological correction. In modern conditions for effective evaluation of the treatment, use additional methods of diagnosis, both in domestic and foreign literature a lot of attention paid to the study of cytokines - biologically active compounds of protein nature, perform mediator function in the development of a number of pathological processes, including inflammation. Currently, diagnostic significance of cytokines is the statement of the fact of increase or decrease in their concentration in the patient with a specific disease. However, to assess the severity and prognosis of the disease, it is advisable to determine the concentration, as pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the dynamics. As a result of the dynamic screening of cytokine profile in patients with nephrolithiasis in the program DUVLT in urine proved the effectiveness of the proposed method we have a rational pharmacological protection of the renal parenchyma with the use of nimesulide, which is to normalize the cytokine

imbalance against the damaging effects of the shock wave. As a result of the dynamic screening of cytokine profile in patients with nephrolithiasis in the program SWL in urine proved the effectiveness of the proposed method we have a rational pharmacological protection of the renal parenchyma with the use of nimesulide, which is to normalize the cytokine imbalance against the damaging effects of the shock wave.

Key words: lithotripsy, nephrolithiasis, cytokine profil, nimesulide.

Среди урологических заболеваний одно из ведущих мест по распространенности, тяжести клинических проявлений и последствий занимает мочекаменная болезнь (МКБ). Эта патология встречается во всем мире не менее чем у 1–3 % населения, больные МКБ составляют 30–40 % пациентов урологических стационаров [1,3]. Как правило, в настоящее время в развитых странах мира из 10 млн человек 400 тыс. страдают мочекаменной болезнью. Ежегодно регистрируются 85 тыс. заболеваний МКБ, при этом 62 тыс. из них – рецидивные камни [9].

Последние десятилетия произошел значительный прорыв в лечении мочекаменной болезни (МКБ) в связи с внедрением малоинвазивных технологий, а дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛТ) стала «золотым стандартом» в оперативном лечении нефролитиаза [6]. Ряд авторов отмечают высокую эффективность ДУВЛТ, при этом дезинтеграции камня можно достичь у 90–95 % пациентов с МКБ [6,4]. Комплексная оценка инвазивности, клинической эффективности и влияния на качество жизни всех современных методов лечения позволяет рассматривать ДУВЛТ методом выбора при размере камня до 2,0 см [2].

В современных условиях для эффективной оценки проводимого лечения используют дополнительные методы диагностики, как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению цитокинов – биологически активных веществ белковой природы, выполняющих медиаторные функции в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления. В настоящий момент диагностическая значимость уровня цитокинов заключается в констатации самого факта повышения или понижения уровня их концентрации у данного больного с конкретным заболеванием. Однако для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания, целесообразно определять концентрацию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в динамике.

При заболеваниях мочевыделительной системы особый интерес для исследования местного иммунитета представляет изучение цитокинового профиля образцов мочи. В исследованиях последних лет особое значение придают механизмам местного воспаления, с позиции изучения содержания цитокинов в моче [5, 8], что связано с продукцией интерлейкинов в ответ на местное воспаление уроэпителиоцитами проксимального отдела тубулярной части нефронов [7, 9].

Цитокиновый дисбаланс, формирующийся у пациентов с нефролтиазом, при проведении ДУВЛТ требует поиска новых методов фармакологической коррекции.

Одним из важнейших открытий XX века в области медицины является доказательство того, что основной механизм действия НПВП связан с подавлением синтеза фермента циклооксигеназы (ЦОГ), отвечающего за продукцию простагландинов, участвующих в формировании воспалительного процесса, а также осуществляющих в организме многие физиологические функции. Основные механизмы действия нимесулида, показанные *in vivo* и *in vitro*, заключаются в ингибировании синтеза простагландинов, ингибировании образования ЦОГ-2, ингибировании функциональной способности нейтрофилов (супероксидные анионы и ферменты); влиянии на цитокины (в т. ч. ФНО- α); влиянии на интерлейкин-6, урокиназу, ингибитор активатора плазминогена; уменьшении выработки гистамина.

Цель исследования: оценить возможность использования селективного ингибитора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) нимесулида у пациентов с нефролтиазом после ДУВЛТ.

В исследовании приняли участие 106 человек, которые были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 42 пациента с нефролтиазом в программе ДУВЛТ, находившихся на стационарном лечении в клинике урологии КБ им. С. Р. Миротворцева СГМУ, получавшие помимо комплекса стандартной терапии нимесулид 100 мг 2 раза в день внутрь, за сутки до оперативного лечения и в течение 7 суток послеоперационного периода. Группа сравнения состояла из 38 пациентов после ДУВЛТ, получавших традиционную медикаментозную терапию по стандартным схемам. Контрольная группа включала 26 практически здоровых лиц.

Критериями исключения из исследования явились: возраст больных моложе 25 и старше 60 лет, размеры конкремента менее 0,6 см и более 2,0 см, признаки нарушения выделительной функции почек, явления острого калькулезного пиелонефрита, невозможность выполнения ДУВЛТ, показания к открытым оперативным вмешательствам или ЧПНЛ, снижение функции почки на 50 %, бактериурия 10^5 КОЕ и более, отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, в соответствии со стандартом обследования урологических больных при мочекаменной болезни, включавшее лабораторные (исследование гематологических, биохимических показателей крови; клинические, бактериологические исследования мочи), функциональные (ультрасонография, обзорная и экскреторная урография, мультиспиральная компьютерная томография, нефросцинтиграфия). Всем пациентам, наряду с традиционными методами обследования,

проводилось исследование цитокинового профиля (IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α) в моче с использованием коммерческих наборов реагентов до оперативного лечения, а также на 1-е, 5–7 сутки послеоперационного периода и спустя 1 месяц динамического наблюдения за пациентом. Данные регистрировались в специально разработанной «карте обследования», а затем статистически обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистических функций MSExcel'2003

Результаты. Для оценки цитокинового профиля исследуемых групп изучали группу цитокинов, являющихся регуляторами как иммунного ответа, так и воспаления в моче. Исходные результаты проведенного исследования у пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной группы представлены в табл.1.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля в биологических средах среди обследованных пациентов (M \pm m)

Показатели цитокинового профиля	Первая группа (n=42)	Вторая группа (n=38)	Третья группа (n=26)
IL-1 (пг/мл)	12,96 \pm 0,5	11,39 \pm 0,52	9,96 \pm 0,72
IL-6 (пг/мл)	4,46 \pm 0,44	5,15 \pm 0,37	3,63 \pm 0,56
IL-10 (пг/мл)	3,59 \pm 0,7	2,99 \pm 0,7	2,48 \pm 0,63
IL-18 (пг/мл)	30,81 \pm 1,67	36,38 \pm 1,29	27,16 \pm 1,7
TNF- α (пг/мл)	1,49 \pm 0,07	1,27 \pm 0,051	1,44 \pm 0,06

*достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$

При сравнительном анализе уровня изучаемых цитокинов в моче (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α) до проведения ДУВЛТ выявлены нормальные значения среди пациентов как основной группы, так и группы сравнения, которые были сопоставимы со значениями контрольной группы ($p > 0,05$).

Для оценки эффективности проводимого лечения нами был проведен анализ влияния проводимых мероприятий на показатели цитокинового профиля у пациентов основной группы и группы сравнения в моче. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Исследование уровня IL-6 в моче, проведенное в первые сутки после ДУВЛТ, выявило увеличение абсолютных значений средних величин в сравнении с исходными показателями.

При этом в группе сравнения отмечалось увеличение показателей в 1,5 раза больше, чем в основной группе ($p < 0,05$). Наиболее выраженное изменение уровня IL-6 отмечено в группе пациентов, получивших помимо стандартной терапии, разработанный нами, комплекс фармакологической коррекции. При этом концентрация уровня IL-6 в моче на 5–7 сутки после ДУВЛТ статистически не отличалась от показателей в контрольной группе ($5,74 \pm 0,49$ пг/мл, $P_k > 0,05$). В группе пациентов, в комплексном лечении которых использовался стандартный курс лечебных мероприятий, изменения уровня IL-6 в моче на 5–7 сутки после ДУВЛТ было менее выражено, оставаясь при этом выше нормальных значений ($P_k < 0,05$). Через месяц после ДУВЛТ отмечалась нормализация уровня IL-6 мочи ($P_k > 0,05$).

Таблица 2

Концентрации цитокинов в моче в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели цитокинового профиля	Основная группа (n=42)				Группа сравнения (n=38)				Контрольная группа (n=26)
	До лечения	1-е сутки	5-7 сутки	1 месяц	До лечения	1-е сутки	5-7 сутки	1 месяц	
IL-1 (пг/мл)	12,96 ± 0,5	69,6 ± 2,83*#	12,65 ± 1,79	12,11 ± 1,18	11,39 ± 0,52	152,08 ± 13,95*#	92,63 ± 18,59*#	14,21 ± 1,3*	9,96 ± 0,72
IL-6 (пг/мл)	4,46 ± 0,44	79,43 ± 8,36*#	5,74 ± 0,49	4,15 ± 0,25	5,15 ± 0,37	121,38 ± 20,2*#	39,82 ± 3,84*#	4,13 ± 0,94	3,63 ± 0,56
IL-10 (пг/мл)	3,59 ± 0,7	4,2 ± 0,77	5,16 ± 0,84	5,84 ± 0,96	2,99 ± 0,7	5,04 ± 0,91	4,36 ± 0,81	3,9 ± 0,73	2,48 ± 0,63
IL-18 (пг/мл)	30,81 ± 1,67	36,48 ± 1,71	31,86 ± 1,47	28,48 ± 2	36,38 ± 1,29	54,93 ± 4,96*#	31,09 ± 2,94	29,48 ± 3,16	27,16 ± 1,7
TNF-α (пг/мл)	1,49 ± 0,07	4,4 ± 0,67*#	2,28 ± 0,6	2,07 ± 0,59	1,27 ± 0,051	20,98 ± 2,2*#	14,39 ± 2,29*#	1,98 ± 0,24	1,44 ± 0,06
* - различия достоверны, рассчитаны по отношению к показателям контрольной группы, $p < 0,05$									
#- различия достоверны, рассчитаны по отношению к показателям до лечения, $p < 0,05$									

Сравнительный анализ уровня IL-10 в сыворотке крови и моче среди пациентов основной группы и группы сравнения на госпитальном этапе не выявил достоверных

различий: показатели варьировали в пределах нормальных значений и были сопоставимы с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Однако через месяц в сыворотке крови пациентов группы сравнения отмечалось достоверное увеличение показателя, в 1,58 раза превышающее значения основной группы ($p > 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверное увеличение интерлейкина-18 в моче пациентов группы сравнения ($54,93 \pm 4,96$ пг/мл) относительно значений основной группы ($36,48 \pm 1,71$ пг/мл; $p < 0,05$). На 5–7-е сутки послеоперационного периода и через месяц при исследовании уровня IL-18 в биологических жидкостях пациентов основной группы и группы сравнения достоверных различий со значениями группы контроля не выявлено ($p > 0,05$).

Как видно из представленной диаграммы, в 1-е послеоперационные сутки среди пациентов основной группы отмечается достоверное увеличение концентрации уровня TNF- α в моче (при поступлении $1,49 \pm 0,07$ пг/мл, 1-е сутки после ДУВЛТ $4,4 \pm 0,67$ пг/мл; $p < 0,05$) в сравнении с исходными значениями, на 5–7-е сутки после ДУВЛТ наблюдается нормализация показателя ($2,28 \pm 0,6$ пг/мл) и сопоставима с данным контрольной группы ($1,98 \pm 0,24$ пг/мл; $p > 0,05$). В группе сравнения также отмечалось статистически достоверное и более выраженное повышение содержания TNF- α в 1-е послеоперационные сутки (при поступлении $1,27 \pm 0,051$ пг/мл; 1-е сутки после ДУВЛТ $20,98 \pm 2,2$ пг/мл), при этом следует отметить, что в рамках госпитализации исследуемый показатель остался достоверно выше значений группы контроля ($14,39 \pm 2,29$ пг/мл).

Таким образом, к преимуществам определения показателей цитокинового профиля у пациентов с нефролитиазом в программе ДУВЛТ можно отнести возможность многократного использования этих методов для объективной оценки состояния больного и эффективности проводимого лечения.

В результате динамического скрининга цитокинового профиля у пациентов с нефролитиазом в программе ДУВЛТ в моче доказана эффективность предложенного нами способа рациональной фармакологической защиты почечной паренхимы, которая заключается в нормализации цитокинового дисбаланса на фоне повреждающего воздействия ударной волны.

Список литературы

1. Аляев Ю. Г., Кузьмичева Г. М., Рапопорт Л. М., Руденко В. И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью. *Врачебное сословие*. – 2004. – N 4. – С. 20-24.
2. Байбарин К. А. Оперативные методы лечения нефролитиаза у геронтологических больных: Автореферат дис... канд. мед. наук. – М., 2004.

3. Веснина Ж. В. Оценка нефропротективной эффективности гипоксического прекондиционирования //Актуальные проблемы медицины, Материалы 15-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. г. Абакан. – 2012. – С.122-123.
4. Дзеранов Н. К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Дис... д-ра мед. наук. – М., 1994.
5. Корякова Н. Н. и др. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью // Тер. арх. – 2006. – Т. 7/8, № 5. – С. 14-17.
6. Лопаткин Н. А., Яненко Э. К. Коралловидный нефролитиаз // Урология и нефрология. – 1994. – № 1. – С.5-8.
7. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочево-водящей системы // Цитокины и воспал. – 2003. – Т.2, № 4. – С. 3-8.
8. Ребенок А. Ж. и др. Роль интерлейкина 8 и дефензинов в патогенезе хронического гломерулонефрита и пиелонефрита // Тер. арх. – 1999. – Т. 8. – С. 62-70.
9. Fridman K. et al. Effects of an acute dose of candesartan cilexetil (the new angiotensin II antagonist) on systemic and renal haemodynamics in hypertensive patients. Eur J ClinPharmacol 1998; 54: 497-501.

Рецензенты:

Полозов Александр Борисович, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.

Чураков Алексей Аркадьевич, д.м.н., руководитель медицинского центра «Врачебная практика», г. Саратов.