

INDICATORII INFLAMAȚIEI: INTERLEUKINELE ȘI TNF-ALFA LA PACIENȚI CU UROLITIAZĂ COMPLICATĂ PRE- ȘI POSTOPERATOR

Emil Ceban¹, Pavel Banov¹, Vitalie Ghicavii¹, Andrei Galescu², Vasile Botnari², Adrian Tănase¹

1-Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, IP USMF „N. Testemițanu”

2-Seția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Nefrolitiază este o patologie renală, care decurge ca regulă cu o rată de recidivare de peste 50% în primele 5-7 ani și cu tendință de cronizare a procesului. Tratatamentul nefrolitiază este în strinsă corelație cu terapia medicamentoasă de fond și cea a infecției urinare și inflamației, una din cauze care conduc la scăderea statusului imun. În lucrare este studiată evaluarea pre- și postoperatorie a statusului imunologic la 58 pacienți cu litiază renală complicată. Analiza statusului imun la această categorie de pacienți a demonstrat că litiază renală complicată decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului, aceste modificări fiind exprimate statistic veridic semnificativ în micșorarea nivelului Interleukinei 6 după tratament chirurgical.

Summary

The indicators of inflammation: interleukins and tnf-alpha at the patients with complicated urolithiasis before and after surgery

Nephrolithiasis is a chronic illness with a recurrence rate of >50% over 5-7 years, but the etiology of this disorder is still uncertain. Most recent studies report that the incidence of kidney and ureteral stones has increased significantly in general population. The treatment of nephrolithiasis is closely related to drug therapy of urinary infection and inflammation, one of the reasons being reduction of immune status. The work is performed evaluating the immunological status pre- and postoperatively in 58 patients with complicated lithiasis. Analysis of status in this patients demonstrated that complicated urolithiasis resulting in significant changes in the immune system, these changes being expressed statistically significant by the decreasing of level interleukin 6 after surgical treatment.

Introducere

Litiază renală (LR) este un sindrom complex care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1,2].

Litiază renală este o problemă importantă în urologia modernă deoarece ocupă unul dintre locurile de frunte în structura bolilor urologice în toate regiunile globului pământesc.

Există multiple publicații științifice care demonstrează că infecția urinară este un factor etiologic important al LR. Într-o mare măsură un rol etiologic și patogenetic în dezvoltarea LR îl are pielonefrita cronică, însă, ca complicație, LR poate apărea și în inflamația cronică a căilor urinare superioare și inferioare [3-7].

Infecția urinară, în unele cazuri, precede dezvoltarea LR și poate servi drept factor declanșator pentru dezvoltarea acesteia. În alte cazuri, ea se asociază LR apărute din alte cauze infecțioase. La asocierea factorilor metabolici și a celor infecțioși, de obicei, se formează calculi renali cu compoziție chimică mixtă ce conține fosfați. În general, infectarea căilor urinare se depășește în 80% din cazurile de LR [7].

Un rol destul de important în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic îl constituie pielonefrita cronică [1,5,7,12]. În prezența calculilor în 92% cazuri (100% în litiază coraliformă) decurg cu fon permanent de atacuri de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa zisa litiază aseptice sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1,2]. Veriga patogenetică comună a urolitiază o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanti îl

constituie pielonefrita cronică fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [1,2].

Cercetările contemporane demonstrează mecanismele imunologice sunt unele din factorii importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [7].

Cercetările actuale nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale sistemului imun în patogenia la diferite etape de decurgere a urolitiază și pielonefritei cronice. O atenție deosebită însă se acordă asupra reacțiilor imunopatologice și corecției acestora.

Este important de a menționa faptul că lucrările actuale orientate spre studierea schimbărilor valorilor interleukinei în pielonefrita cronică calculoasă, faza de acutizare sau de remisiune pe fundal de nefrolitiază, nu sunt deservite. Se constată că studierea valorilor IL, mai ales IL-1b și IL-2, cu schimbările indicilor statutului imunitar pe un fundal de fază activă de pielonefrită cronică și în faza de remisiune, este destul de actuală, cu perspective de schimbare a cercetărilor în direcția tacticii de tratament [10,11,12]. Din aceste considerente, ne-am propus să evaluăm acești indici și să studiem mai amănunțit problema pielonefritelor cronice calculoase și factorii imunitari, pentru a alege tactica de tratament în nefrolitiază complicată.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu litiază renală complicată tratați în clinica de Urologie, Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2010 – 2014.

Statutul inflamator general al acestor pacienți a fost evaluat prin examinarea nivelului citokinelor și substanțelor biologice active proinflamatorii: interleukinei 1β (IL-1β), interleukinei 6 (IL-6), interleukinei 10 (IL-10), factorului necrozei tumorale-α (TNF-α) și izoprostanului. Aceste substanțe au fost evaluate în

serul sangvin prin metoda imunoenzimatică ELISA. Pentru testare au fost utilizați reagenții Companiei „Bekrop Becr” (Federația Rusă) și kit-urile DIA Source ImmunoAssays (Belgia). Studiul s-a desfășurat în cadrul laboratorului Imunologie al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS (versiunea 20.0). A fost folosită statistica descriptivă și comparativă (testul Wilcoxon și Sign). Datele sunt prezentate după formula Mean ± Standart Error of Mean. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții

În lotul de studiu au fost incluși 58 de pacienți (bărbați – 19, femei – 39) cu vârsta cuprinsă între 23 și 70 ani ($46 \pm 8,5$ ani), la care sa studiat particularitățile imunologice a urolitiazii complicate în dependență de activitatea procesului inflamator.

Minoritatea pacienților investigați au avut vârsta de 18-30 de ani (6 persoane, 10,3% pacienți). Majoritatea pacienților investigați au avut de la 31 până la 60 de ani: 39 persoane (67,3%). Numărul pacienților în vârstă de peste 60 de ani a fost relativ mai mic și a constituit 13 (22,4%) (Figura 1).

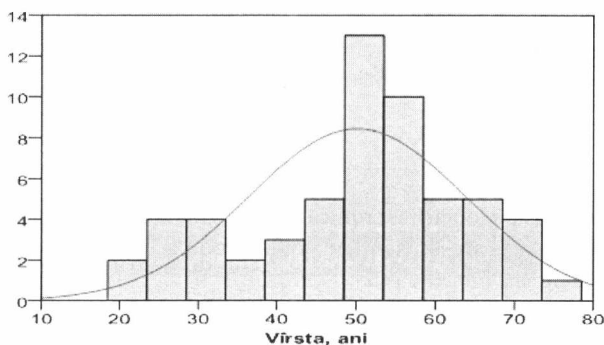


Figura 1. Repartizarea pacienților confor vârstei.

Litizia urinară pe dreapta a fost diagnosticată la 33 (56,9%) pacienți, litizia urinară pe stânga – la 22 (37,9%) pacienți și litizia bilaterală – numai în 3 (5,2%) cazuri. Calculi coraliformi au fost depistați la 2 (3,4%) pacienți (Tabelul 1), iar calculi multipli – la 3 (5,2%) bolnavi.

Tabelul 1.

Indicii studiați la pacienții cu urolitizia complicată

Indicii	n	%
Pielonefrita calculoasă:		
Absentă	37	63,8
Latentă	9	15,5
Acutizare	12	20,7
Localizare rinichiul/ureterul	36/22	62,1/37,9
Localizare dreapta/stînga	33/22	56,9/37,9
multiplă	3	5,2
Litizia coraliformă	2	3,4
Tratament aplicat:		
ESWL	21	36,2
Ureteroscopie	12	20,7
Pielolitomie	25	43,1

Au fost aplicate diferite metode de tratament la pacienții incluși în studiu (Tabelul 1). Majoritatea pacienților a fost tratată prin pielolitomie – 25 (43,2%). Restul intervențiilor a

inclus: ESWL – 21 (36,2%) pacienți, ureteroscopie – 12 (20,7%), pielolitomie – 25 (43,1%) pacienți. Nivelul următorilor indici ai inflamației – IL-1 β (interleukina 1 β), TNF- α (factorul necrozei tumorale α), IL-6 (interleukina-6) și IL-10 (interleukina-10) a fost determinat la 58 de pacienți preoperator și postoperator. Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul testelor Wilcoxon și Sign pentru observații împerecheate ale variabilelor numerice fără distribuție normală (tabelul 2).

Tabelul 2.

Modificările interleukinelor la bolnavii cu litiază renală complicată tratată chirurgical.

Indice	Preoperator (pg/ml) n=58	Postoperator (pg/ml) n=58	Testul Wilcoxon	Testul Sign
IL-1 β	41,26 \pm 4,93	48,56 \pm 7,19	$p \approx 0,58$	$p \approx 1,00$
TNF- α	14,40 \pm 2,88	17,62 \pm 3,30	$p \approx 0,09$	$p \approx 0,14$
IL-6	87,29 \pm 27,18	81,27 \pm 16,20	$p \approx 0,02$	$p \approx 0,01$
IL-10	19,67 \pm 0,88	20,00 \pm 0,62	$p \approx 0,67$	$p \approx 0,71$

Notă: a) IL-1 β – interleukina 1 β , TNF- α – factorul necrozei tumorale α , IL-6 – interleukina-6, interleukina-10; b) p – veridicitatea statistică a diferențelor între lotul preoperator și postoperator.

Toți indicatorii susnumiți au fost determinați la 58 de pacienți preoperator. Valorile inițiale ale interleukinei-1 β au fost 41,26 \pm 4,93 pg/ml cu oscilații de la 8,76 pg/ml până la 122,92 pg/ml și percentilii 5%-95% între 13,24 pg/ml și 106,76 pg/ml. Pentru factorul necrozei tumorale α am determinat valorile medii egale cu 14,40 \pm 2,88 pg/ml cu variații de la 5,05 pg/ml până la 63,41 pg/ml și percentilii 5%-95% între 5,36 pg/ml și 62,06 pg/ml. Modificările interleukinei-6 au fost mai semnificative: media 87,29 \pm 27,18 pg/ml, variații de la 15,15 pg/ml până la 613,37 pg/ml și percentilii 5%-95% între 15,68 pg/ml și 594,98 pg/ml. Pentru interleukina-10 au fost caracteristice variații minime, cu media egală cu 19,67 \pm 0,88 pg/ml, variații de la 15,19 pg/ml până la 41,68 pg/ml și percentilii 5%-95% între 15,52 pg/ml și 27,66 pg/ml.

În perioada postoperatorie acești indicatori au fost apreciați la 58 persoane. La sfârșitul perioadei de supraveghere am depistat modificarea tuturor parametri studiați: valorile medii ale interleukinei 1 β au crescut până la 48,56 \pm 7,19 pg/ml, media factorului necrozei tumorale s-a ridicat până la 17,62 \pm 3,30 pg/ml, concentrația interleukinei-6 s-a coborât până la 81,27 \pm 16,20 pg/ml. Astfel, am înregistrat o creștere a nivelului interleukinei 1 β cu 10,26 \pm 9,87 pg/ml (+18%, $p > 0,05$), majorarea nivelului factorului necrozei tumorale α cu 2,52 \pm 2,87 pg/ml (+22%, $p > 0,05$) și reducerea valorilor interleukinei 6 cu 8,50 \pm 29,33 (-7%, $p < 0,05$). Valorile interleukinei-10 s-a modificat nesemnificativ, atingând palfonul de 20,00 \pm 0,62 pg/ml. Analiza Wilcoxon și Sign test au demonstrat rezultatele similare în aprecierea modificărilor dinamice ale parametrilor studiați: $p \approx 1,00$ (Sign-test) / $p \approx 0,58$ (testul Wilcoxon) pentru schimbarea concentrației interleukinei-1 β , $p \approx 0,14$ / $p \approx 0,09$ – pentru modificările concentrației factorului necrozei tumorale α , $p \approx 0,01$ / $p \approx 0,02$ – pentru modificările nivelului seric al interleukinei 6, $p \approx 0,71$ / $p \approx 0,67$ – pentru schimbările dinamice ale concentrației interleukinei 10.

Astfel, numai interleukina 6 a demonstrat o reducere statistic veridică a concentrației serice în perioada postoperatorie.

Păstrarea nivelului sporit al interleukinei 1 β , interleukinei 10 și factorului necrozei tumorale în perioada precoce după intervenție chirurgicală este, probabil, legată cu intervalul de timp prea mic, trecut din momentul intervenției chirurgicale și reflectă activizarea proceselor reparative în perioada postoperatorie.

Astfel, intervenția chirurgicală în cazul litiazei renale se soldează cu creșterea conținutului de IL-1 β și TNF- α – citokine cu potențial proinflamator semnificativ, care la nivel local și sistemic induc procesele inflamatorii și la amplifică, inclusiv, prin promovarea sintezei altor citokine cu potențial inflamator, activarea celulelor imunocompetente, activarea sintezei anticorpilor și declanșarea stresului oxidativ pe calea acidului arahidonic. Totodată, diminuarea nivelului IL-6, probabil, reflectă inițierea proceselor reparative la nivelul rinichilor ca urmare a înlăturării calculilor – factor traumatizant și proinflamator persistent.

Este necesar de a menționa că valorile citokinelor studiate

prezintă un grad de variabilitate înalt cu percentilii 5%-95% între 13,24-106,76 pg/ml pentru interleukina-1 β , între 5,36-62,06 pg/ml pentru TNF α , între 15,68-594,98 pg/ml pentru interleukina-6 și între 15,52-27,66 pg/ml pentru interleukina-10. Nivelul diferit al interleukinelor condiționează dezvoltarea de diferit grad al procesului inflamator la pacienții individuali luați în studiu. Astfel, în fiecare caz particular echilibrul între citokinele pro- și antiinflamatorii a determinat o evoluție aparte a bolii, precum și prognoza maladiei la pacientul respectiv.

Concluzii

Interleukina 6 a demonstrat o reducere statistic veridică a concentrației serice în perioada postoperatorie. Păstrarea nivelului sporit al interleukinei 1 β , interleukinei 10 și factorului necrozei tumorale în perioada precoce după intervenție chirurgicală este, probabil, legată cu intervalul de timp prea mic, trecut din momentul intervenției chirurgicale și reflectă activizarea proceselor reparative în perioada postoperatorie.

Bibliografie:

1. Tiselius Hans-Göran Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. The Scientific World JOURNAL (2004) 4, 35–41
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. "МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ" СПб: Издательство «Питер», 2000. - 384 с. (Серия «Современная медицина»).
3. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. REVIEWS IN UROLOGY (2010) VOL. 12 NO. 2/3 e86-e96.
4. Türk C., Knoll T., Petrik A., Straub M. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2012 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf]
5. Michelle López Bernd Hoppe History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
6. Ramello A, Vitale C, Marangella M Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol* (2000) 13:565–570.
7. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* (1984) 12:1–5
8. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
9. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133
10. Douglass B. Clayton and John C. Pope IV The increasing pediatric stone disease problem *Ther Adv Urol* (2011) 3(1) 3-12
11. Ceban E., Isac N., Galescu A. ș.a. Aspecte clinico-imunologice a pacienților cu nefrolitiază. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.118-122.
12. Ceban E., Rudic V., Banov P., Galescu A., Brevet de invenție. 520 (13) Y, MD, A61K 36/05. Metoda de tratament în perioada postoperatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor. Chișinău 2011.

INDICII IMUNITĂȚII UMORALE ÎN LITIAZĂ RENALĂ CORALIFORMĂ

Andrei Galescu¹, Emil Ceban², Pavel Banov², Vasile Botnari¹, Andrei Bradu², Dorin Tănase², Vitalie Ghicavii²

1- Secția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican

2- Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică, IP USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Tratamentul chirurgical al nefrolitiazii este în strânsă corelație cu terapia medicamentoasă a infecției urinare, una din cauze fiind micșorarea statusului imun. În lucrare este efectuată evaluarea preoperatorie a statusului imunologic la 17 pacienți cu litiază renală coraliformă. Analiza statusului la această categorie de pacienți a demonstrat că litiază urinară decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului, aceste modificări fiind exprimate la nivelul imunității umorale.

Summary

The humoral immunity indices in staghorn lithiasis

Surgical treatment of nephrolithiasis is closely related to drug therapy of urinary infection, one of the reasons being reduction of immune status. The work is performed evaluating the immunological status in the pre- and postoperatively period in 17 patients with staghorn lithiasis. Analysis of immunological status at this patients demonstrated that urinary stones are resulting with significant changes in the immune system, these changes being expressed at the humoral level of immunity.