

## STUDIUL IMUNITĂȚII CELULARE ȘI UMORALE LA PACIENȚI CU UROLITIAZĂ COMPLICATĂ

**Emil Ceban<sup>1</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med.,  
Pavel Banov<sup>1</sup> – asist. univ.,  
Andrei Galescu<sup>2</sup> – dr. șt. med.,  
Andrei Bradu<sup>1</sup> – asist. univ.,  
Andrei Josan<sup>1</sup> – doctorand**

**<sup>1</sup>Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,**

**<sup>2</sup>Secția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican  
tel: +373 22 205525, pavel.banov@usmf.md**

### Rezumat

Litiază renală, în special cea complicată, coraliformă și infectată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Tratamentul chirurgical al nefrolitiazăi 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 58 pacienți cu litiază renală, preponderent litiază coraliformă. Analiza statusului imunologic la această categorie de pacienți a demonstrat că litiază urinară complicată decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului, aceste modificări fiind mai exprimate la nivelul celular și umoral al imunității.

**Cuvinte-cheie:** urolitiază complicată, evaluare imunologică, imunitatea umorală și celulară

### Summary. The assay of cellular and humoral immunity in patients with complicated urolithiasis

The treatment of complicated nephrolithiasis, especially surgical, is closely related to drug therapy of urinary infection, one of the reasons being reduction of immune status. In the same time, prolonged persistence of kidney stone cause the development of general inflammatory syndrome affecting the functioning of the unspecific humoral and cellular immune system. The work is performed evaluating the immunological status preoperatively in 58 patients with complicated lithiasis. Analysis of immune status in these patients demonstrated that complicated urolithiasis resulting in significant changes in the immune system, these changes being expressed at the cellular and humoral level of immunity.

**Key words:** complicated urolithiasis, immunological evaluation, cellular and humoral immunity assay

**Резюме. Исследование клеточного и гуморального иммунитета у больных с осложненным уролитиазом**  
Мочекаменная болезнь, особенно осложненная, коралловидная и инфицированная, как правило, способству-

et dezvoltării inflamatorului sindrom, influențând funcționarea sistemului imunitar și celular. Tratatul chirurgical al nefrolitiazelor necesită o abordare integrată, incluzând atât tratamentul infecției tractului urinar, cât și corectarea deficiențelor imunitare. În studiul prezentat, s-a demonstrat că tratamentul chirurgical al nefrolitiazelor este asociat cu o îmbunătățire semnificativă a stării imunitare și celulare. Aceste rezultate sugerează că abordarea chirurgicală este benefică nu doar pentru eliminarea calculilor, ci și pentru restabilirea funcției imunitare și celulare. Este necesară o abordare multidisciplinară în tratamentul nefrolitiazelor, incluzând atât aspectele chirurgicale, cât și cele imunitare și celulare.

**Cuvinte cheie:** nefrolitiază, statut imunologic, celule și imunitate humorală

**Introducere.** Litiaza 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]. Această boală este o problemă importantă în urologia modernă deoarece ocupă unul dintre locurile de frunte în structura bolilor urologice în toate regiunile globului pământesc.

Litiaza renală este una dintre cele mai frecvente patologii din structura bolilor urologice și se depistează la aproximativ 1-3% din populația generală [2,3,4]. Este bine cunoscut faptul că urolitiaza afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rară la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții ce cuprind vârsta 20-50 de ani, fapt care duce la pierderea capacității de muncă [3,4]. După datele unor autori [5] 8,9% din bărbați și 3,2% din femei pe parcursul vieții suportă urolitiaza.

În prezent, în țările înalt dezvoltate 400 de mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care la 62000 boala poartă caracter recidivant [1,3,5]. Prevalența mondială este estimată între 1-5%, în țările dezvoltate 2-13% (cu o variație foarte mare de la țară la țară), în cele în curs de dezvoltare 0,5-1%. Probabilitatea generală a populației de a dezvolta calculi diferă în diferite părți ale lumii: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord. Incidența anuală a urolitiazelor este de aproximativ 0,1-0,4% din populație (România, Republica Moldova).

Majoritatea cercetătorilor subliniază că, chiar și după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% și 50% [10].

LR deține locul trei în structura cauzelor de deces a pacienților cu patologii urologice [4,5]. În 28,4% din cazurile de nefrectomie acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [5]. Ultimii ani au vădit numărul de

nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată și în Republica Moldova.

Există multiple publicații științifice care demonstrează că infecția urinară este un factor etiologic important al LR. Într-o mare măsură un rol etiologic și patogen 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 conțin fosfați. În general, infectarea căilor urinare se depistează în 80% din cazurile de LR [7].

Rolul anumitor microorganisme în dezvoltarea LR este ambiguu. Un șir de micobacterii sunt cauza pur „locală” a calculilor fosfați secundari. Acesta include microflora care sintetizează ureaza: *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Alte micro-organisme – *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. Coli*, *Klebsiella* – nu elimină urează, dar pot potența LR din cauza procesului inflamator propriu-zis, a creșterii conținutului de mucoproteine, urostazei, dereglărilor refluxului limfatic din rinichi și transportului substanțelor litogene în sistemul tubular renal. Microorganismele care nu elimină ureaza nu influențează asupra compoziției chimice a calculilor urinari, însă accelerează formarea calculilor de orice origine din contul modificărilor patologice în rinichi și urină enumerate anterior [1,4,5,7].

În ultimul timp s-a demonstrat că calculii cu structură chimică de oxalat de calciu pot avea în geneza sa și cauză infecțioasă. Nanobacteriile intracelulare care sunt depistate în calculii sistemului urinar sunt capabili să formeze și să producă un înveliș cu structură chimică de fosfat care ulterior se transformă într-un nucleu de cristalizare cu depunerea ulterioară a particulelor și creșterea calculilor.

Formarea calculilor în țesutul renal duce nemijlocit la dereglări importante a urodinamicii în sistemul calice bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și ca rezultat devine unul din factorii

importanți în declanșarea proceselor inflamator infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologii care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi ocupă locurile de frunte [3,5,10].

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

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa zisa litiază aseptică sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1,2]. Veriga patogenetică comună a urolitiazii 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 urolitiazii și pielonefritei cronice. O atenție deosebită însă se acordă asupra reacțiilor imunopatologice și corecției acestora [10].

Corecția manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază complicată cu pielonefrită cronică secundară reprezintă una din perspectivele de tratament în urologie.

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat duce la dereglări impunătoare în statusul imun care poate duce ulterior la dezvoltarea imunodeficienței locale sau să dezvolte sensibilizarea organismului cu toxinele inflamatorii cu dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

Litiaza renală, în special complicată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Aceste modificări sunt asociate cu majorarea concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii, care afectează funcționarea diferitelor organe și sisteme, iar la nivel local contribuie la dezvoltarea și progresia procesului fibrotic în parenchimul renal și sistemul calice-bazinete, afectând proprietățile antilitogene ale urinei [11,12].

În acest context este necesar de menționat că orice proces inflamator este practic întotdeauna însoțit de scăderea limfocitelor T. Aceasta se observă în procesele inflamatorii de diverse etiologii, fără excepții: infecții, procese inflamatorii nespecifice, procese distructive a țesuturilor și a celulelor postoperator, trau-

me, combustii, infarcte, procesele distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice ș.a. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator. Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială are însuși faptul de scădere a numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere [11,12].

O anumită importanță are aprecierea compoziției imunoglobulinelor pentru determinarea regiunilor predominante de afectare (mucoasele conjunctivale, sau țesuturi mai profunde). Procesele inflamatorii pe mucoase deseori decurg predominant cu mărirea cantității de IgA sau în cazurile de scădere a rezistenței organismului cu diminuarea producerii de IgA. În procesul inflamator, legate de contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termeni precoce crește conținutul de IgM, iar apoi crește conținutul de IgG. La contactul repetat cu acest tip de antigen la etape primare de dezvoltare a reacției inflamatorii are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare trebuie de ținut cont de faptul că preparatele imunomodulatorii interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și anumite preparate imunomodulatorii folosite haotic fără indicații precise pot da efectul de imunosupresie [1,9,10,11].

Dereglările semnificative în parenchimul renal în procesele inflamatorii argumentează cercetările și corecția statutului imun la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară.

**Scopul studiului** de a studia imunitatea celulară și cea umorală la pacienții cu urolitiază complicată pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului postoperator și cel antirecidivant.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu litiază renală complicată tratați în clinica de urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2010 – 2014.

**Studiul modificărilor inflamatorii** la pacienții cu litiază renală a cuprins 58 pacienți cu diferite forme de urolitiază tratată chirurgical și 30 de persoane din lotul martor. Ambele grupe au fost omogene după gender și vârstă. Persoanele din lotul martor au fost practic sănătoase. Organizarea studiului astfel permite evidențierea modificărilor patologice specifice pentru urolitiază complicată, care solicită tratamentul chirurgical, în comparație cu persoane sănătoase.

Metodele de laborator speciale au fost utilizate pentru examinare a imunității celulare și umorale, gravității procesului inflamator.

**Evaluarea imunității** la bolnavii cu urolitiază

complicată s-a efectuat la internare înainte de tratament. Pentru aprecierea modificărilor imunității celulare a fost aplicată metoda clasică de formare a rozetelor cu eritrocite de ovine. Au fost apreciați următorii parametri: limfocitele T-active, T-totale, T-morule, T-helper (Th), T-supresor (Ts), indicele Th/Ts, limfocitele B. Imunitatea umorală a fost evaluată prin determinarea cantitativă a IgG, IgA și IgM prin metoda de imunodifuzie în gel (Mancini). Suplimentar, spectrofotometric, a fost determinat nivelul complexelor imune circulante (CIC). Studiul a fost efectuat în laboratorul imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican.

**Statutul inflamator general** a fost evaluat prin examinarea nivelului citokinelor și substanțelor biologice active proinflamatorii: interleukinei 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukinei 2 (IL-2). Aceste substanțe au fost evaluate în serul sangvin prin metoda imunoenzimatică ELISA. Pentru testare au fost utilizați reagenții Companiei „Бектор Бект” (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 t-Student). Datele sunt prezentate după formula Mean  $\pm$  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).

Litiază urinară pe dreapta a fost diagnosticată la 33 (56,9%) pacienți, litiază urinară pe stânga – la 22 (37,9%) pacienți și litiază 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 pacienți cu urolitiază 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/stânga multiplă	33/22 3	56,9/37,9 5,2
Litiază 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 (43,1%). Restul intervențiilor a inclus: ESWL – 21 (36,2%) pacienți, ureteroscopie – 12 (20,7%) pacienți.

Rezultatele studierii imunității obținute în studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

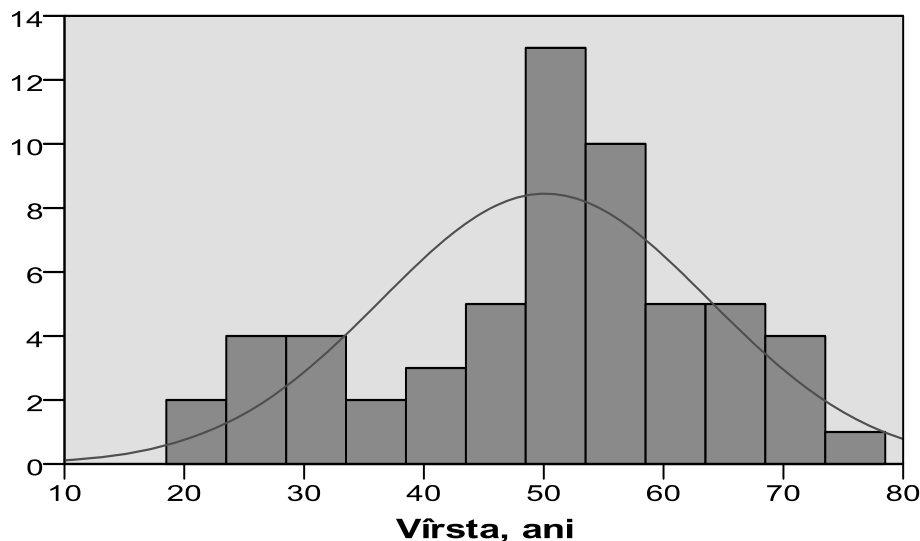


Figura 1. Distribuția pacienților conform vârstei

Tabelul 2

**Indicii stării imunității celulare și umorale la pacienți cu urolitiază complicată**

Indicii (%)	Lotul martor n=30	Lotul de studiu n=58	p
T total	65,3±1,6	53,5±1,2	p<0,001
T active	27,6 ± 0,5	18,2±0,7	p<0,001
T morule	27,0 ± 3,0	17,6±0,8	p<0,001
T supresori	12,3±1,5	19,2±1,4	p<0,01
T helperi	44,0±2,0	34,5±1,6	p<0,001
B limfocite	14,0±0,7	10,8±0,3	p<0,001
Ig G, g/l	12,4±0,3	9,68±0,32	p<0,001
Ig A, g/l	2,7±0,15	1,2±0,03	p<0,001
Ig M, g/l	1,8±0,07	3,96±0,02	p<0,001
iL-1β, pg/ml	24,6±1,5	68,6±1,5	p<0,001
iL-2, pg/ml	2,4±0,12	3,6±0,36	p<0,01

După cum este demonstrat în Tabelul 2 la pacienții în faza activă a pielonefritei cronice calculoase sa depistat o micșorare semnificativă a T-limfocitelor în comparație cu indicii normali (de la 65,3±1,6 până la 53,5±1,2%, p<0,001) în majoritate din contul T-helperi (de la 44±2,0 până la 34,5±1,6%, p<0,001). Creșterea numărului de T-supresori tot a fost semnificativă (de la 12,3±1,5 până la 19,2±1,4%, p<0,01).

Conținutul B limfocitelor sa micșorat de 1,3 ori în comparație cu norma (de la 14,0±0,7 până la 10,8±0,3%, p<0,001), IgA – de 2,3 ori (de la 2,7±0,15 până la 1,2±0,03 g/l, p<0,001), IgG – de 1,3 ori (de la 12,4±0,3 până la 9,68±0,32 g/l, p<0,001) cu o creștere a valorilor în plasmă a nivelului Ig M (de la 1,8±0,07 până la 3,96±0,02 g/l, p<0,001). Indicii obținuți ale interleucinei-1β depășeau valorile normale cu 2,7 ori, fiind statistic semnificativ (de la 24,6±1,5 până la 68,6±1,5, p<0,001), pe când valorile interleucinei-2 – numai de 1,5 ori (de la 2,4±0,12 până la 3,6±0,36, p<0,01).

Din acest motiv, rezultatele obținute în studiu nostru asupra pacienților cu urolitiază complicată ne atestă prezența imunodeficienței severe, cu o incapacitate funcțională a celulelor T și B care fundamentează concluzia de a administra în tratamentul pielonefritei cronice calculoase nu numai antibiotice, dar și terapie imunomodulatorie eficace.

Studiile efectuate au permis să demonstreze faptul că litiaza renală decurge cu schimbări semnificative al imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii în serul sanguin reflectă o stare de inflamație cronică. Aceste modificări fiind mai exprimate la nivel celular și umoral al imunității. Aprecierea statusului imun la această catego-

rie de pacienți permite aprecierea tacticii medicamentose da tratament în perioada pre- și postoperatorie. Dereglările statutului imun este urmată de reducerea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, interleucinelor 1β și 2 care necesită suplimentar la terapia de bază cu antibiotice și o terapie imunomodulatorie eficace contemporană.

### Concluzii

1) Litiaza renală decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului. Aceste modificări fiind mai exprimate la nivel celular și umoral al imunității.

2) Aprecierea statusului imun la această categorie de pacienți permite aprecierea tacticii medicamentose de tratament în perioada pre- și 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., Akpınar 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](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:S65–S70.
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. Tratamentul multimodal al nefrolitiazii complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău. 2014. 314 p.
12. Ceban E., Isac N., Galescu A., Banov P. 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.