

ставляет $1,38 \pm 0,03$ см ($p \leq 0,05$), у девочек ($1,4 \pm 0,04$ см, $p \leq 0,05$) больше, чем у мальчиков ($1,3 \pm 0,04$ см, $p \leq 0,05$); диаметр сигморектального перехода у грудных детей обоих полов составляет $1,6 \pm 0,03$ см ($p \leq 0,05$).

References

1. Koval's'kiy MP, Dibrova VA, Tsema EV. Terminologichni aspekti v suchasniy koloproktologii [Terminological aspects in particular coloproctology]. *Nauk. visn. Nacional'noy med. un-tu im. O.O.Bogomoł'ca*. 2008;16(1):32-40.
2. Kolesnikov LL. Sfinkterologiya: proshloe i nastoyashhee [Sphincterology: past and the present]. *Astrahan. med. zhurn*. 2007;2(2):10-11.
3. Mishalov VD, Chaykov's'kiy YuB, Tverdohlib IV. Pro pravovi zakonodavchi ta etichni normi i vimogi pri vikonanni naukovih morfologichnih doslidzhen' [Elektronniy resurs] [About the legal and ethical norms in performance of morphological researches]. [Internet reference]. *Morfologiya*. 2007;1(2):108-113. <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/Morphology/>.
4. Mehdiyev DI, Fayazov RR, Timerbulatov ShV, i dr. Miniinvazivnye operatsii v hirurgii tolstoy kishki [Miniinvasive operations in surgery of the large intestine]. IV mizhnarodni Pirogov's'ki chitannya, prisv. 200-richchyu M.I.Pirogova. Materialy XXII z'izda hirurgiv Ukraini. Vinnicya, 2010;2:39.
5. Pykov MI, Mazankova LN, Ovechkina NR, i dr. Ekhograficheskoe issledovanie tolstoy kishki u detey [Echographic research of large intestine at children]. *Ul'trazvuk. i funk. diagnostika*. 2006;2:91-95.
6. Sapin MR, Usovich AK. Osnovnye napravleniya nauchnyh issledovaniy po special'nosti anatomii cheloveka v XXI veke [The main directions of scientific researches in human anatomy in the XXI century]. Nauch. organiz. deyatelnosti anat. kafedr v sovr. usloviyah: mater. mezhdunar. nauch.-prakt. konf. rukovoditeley anat. kafedr i in-tov vuzov SNG i Vostochnoy Evropy, posv. 75-letiyu UO VGMU; 3-4 noyabrya 2009. Vitebsk, 2009;243.
7. Tatanashvili DR, Shengelidze VV, Muhashavriya GG. Pervichnaya ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy polyh organov bryushnoy polosti [Primary ultrasonic diagnosis of diseases of hollow abdominal organs]. *Sovr. tehnol. dostizh. v ul'trasonografii: mezhdunar. simp. po ul'trazvuk. diagnostike: tez. dokl; pod red. D.G.Tatishvili. Ul'trazvuk. i funk. diagnostika*. 2002;4:141-142.
8. Tereshchenko SV. Osoblivosti obodovoi kishki lyudini v ontogenezi [Features of the large intestine at people in ontogenesis]. Karpov's'ki chitannya: mater. II Vseukrains'koï nauk. morfol. konf. Dnipropetrov's'k: Porogi, 2005;93.
9. Bharucha AE, Fletcher JG. Recent advances in assessing anorectal structure and functions. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1069-1074.
10. Bretagnol F, Calan L. Surgery treatment of rectal cancer. *J. Chir*. 2006;143(6):366-372.
11. Guarino N, Shima H, Puri P. Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr. Surg. Int*. 2000;16:282-284.
12. Fawcett DW, Bloom W. Intestine: A textbook of histology [12-th ed.]. New York: Chapman & Hill, 1994;637-642.
13. Shafik A, Doss S, Asaad S, et al. Rectosigmoid junction: anatomical, histological, and radiological studies with special reference to a sphincteric function. *Int. J. Colorectal Dis*. 1999;14:237-244.
14. Van Tonder JJ, Boon JM, Becker JHR, et al. Anatomical Considerations on Sudeck's Critical Point and its Relevance to Colorectal Surgery. *Clinical Anatomy*. 2007;20:424-427.
15. Watanade Y, Todani T, Toki A, et al. Desmin-rich bundles in chronic intestinal pseudo-obstruction. *J. Pediatr. Gasstroenterol. Nutr*. 1997;25:432-434.

Particularitățile managementului contemporan la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă

E. Ceban

Department of Urology and Surgical Nephrology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
25, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: emil_ceban@yahoo.com. Manuscript received November 21, 2012; revised December 15, 2012

Contemporary management features in patients with chronic calculous pyelonephritis

Urolithiasis takes an important place in the structure of urological pathology, thanks to its high incidence, frequency of recurrence, and complications it might cause. There are many scientific publications devoted to the study of urinary infection as an etiological factor of urolithiasis. Chronic pyelonephritis has the important etiologic and pathogenic role in the development of urolithiasis, but stone formation as complication is possible in chronic inflammation of the upper and lower urinary tract. In some cases, urinary infection precedes the development of urolithiasis and may serve as a trigger in kidney stone formation. In other cases, it joins to urolithiasis, arising from other infectious causes. The association of metabolic factors and the infection usually formed chemically mixed renal calculi containing phosphates, which in most cases are recurrent. In general, urinary tract infection is detected in 80% of cases of urolithiasis.

Key words: urolithiasis, chronic calculous pyelonephritis.

Особенности современного ведения больных хроническим калькулезным пиелонефритом

Мочекаменная болезнь занимает важное место в структуре урологических заболеваний, вследствие своей высокой распространенности, частоте возникновения рецидивов и возможных осложнений. Существует множество научных публикаций, посвященных изучению мочевого инфекции как этиологического фактора уролитиаза. В значительной степени этиологическую и патогенетическую роль в камнеобразовании играет хронический пиелонефрит, однако камнеобразование, как осложнение, возможно и при хроническом воспалении верхних и нижних мочевыводящих путей. Мочевая инфекция в одних случаях предшествует развитию уролитиаза и может служить пусковым механизмом развития мочекаменной болезни. В других случаях она присоединяется к МКБ, возникает вследствие других инфекционных причин. При комбинации причин обменного и инфекционного характера обычно образуются камни смешанного химического состава с присутствием в них фосфатов. В целом мочевую инфекцию выявляют при уролитиазе в 80% случаев.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, хронический калькулезный пиелонефрит.

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].

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 constituie cauza pur „locală” a calculilor fosfați secundari. Acestea includ microflora care sintetizează ureaza: *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Alte microorganisme – *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 lor și o cauză infecțioasă. Nanobacteriile intracelulare, care sunt depistate în calculii sistemului urinar, sunt capabile să formeze și să producă un înveliș cu structură chimică de fosfat, care 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 ale urodinamicii în sistemul calice-bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și, ca rezultat, devine unul din factorii importanți în declanșarea proceselor inflamatorii infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologii, care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi ocupă locuri 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, 92% cazuri (100% în litiază coraliformă) decurg cu fon permanent de atacuri de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa-zisa liti-

ază aseptică sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1, 2]. Veriga patogenetică comună a urolitiazăi o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanți îl constituie pielonefrita cronică, fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [1, 2].

Pielonefrita este o inflamație a țesutului renal și a epiteliului sistemului calice-bazinet de etiologie infecțioasă, însoțită de afectare tubulară și dereglări în patul vascular renal [1, 8]. Patologia de etiologie bacteriană, cel mai frecvent, poate fi declanșată și de alte microorganisme. Un rol important și declanșator din punct de vedere etiologic îl au microorganismele cum ar fi bacteriile, micoplasma, virusurile, ciupercile. Cel mai frecvent sunt implicate *Enterobacter ag.*, *Proteus m.*, *E. coli*, *Pseudomonas aer.*, *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus* [3, 7, 10].

Datele recente ale literaturii occidentale de specialitate demonstrează și identifică o activitate nefropatogenă a microorganismelor, și anume, un tropism asupra parenchimului renal, fenomenul de interacțiune cu adeziune sau tropism al bacteriilor gram negative față de epiteliul urogenital, aceasta din urmă fiind realizată de interacțiunea antigenului microbial cu cel uman [1, 5, 7].

Schimbările locale, determinate de prezența agentului microbial, cu prezența unor circumstanțe cum ar fi flebita, limfostaza, urmate de edemul interstițial, facilitează fixarea microorganismelor, apoi hipoxia țesutului renal mărește durata vieții agentului patogen în parenchimul renal. Unele studii recente au demonstrat faptul că în zonele cu parenchim renal intact, flora bacteriană nu determină manifestări inflamatorii pe motiv că aceasta are efecte bactericide [6].

Cercetările contemporane demonstrează că mecanismele imunologice constituie unul dintre factorii importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [7].

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

Un rol deosebit de important în patogenia PNC îl au procesele de activare a oxidării celulare cu formarea de radicali liberi. Mai mulți autori au demonstrat și faptul că imunosupresia statutului imun are un rol important în patogenia PNC și că aceasta este implicată în cronicizarea procesului [1, 2, 8].

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

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat duce la dezlări impunătoare ale statusului imun, care pot să rezulte, ulterior, în dezvoltarea imunodeficitului local sau să ducă la sensibilizarea organismului cu toxine inflamatorii și la dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare trebuie de ținut cont de faptul că acestea interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și, dacă unele sunt

utilizate haotic, fără indicații precise, pot da efectul de imunosupresie [1, 9, 10].

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

Scopul studiului: a îmbunătăți rezultatele tratamentului postoperator al pacienților cu pielonefrită cronică calculoasă (PNCC).

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu litiază renală coraliformă, tratați în clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „N. Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican, în perioada 2009-2011.

În lotul de studiu au fost incluși 82 de pacienți (bărbați – 40, femei – 42), cu vârsta cuprinsă între 23 și 70 de ani ($46 \pm 8,5$ ani), la care s-au evaluat particularitățile de evoluție și tratament al pielonefritei cronice calculoase, în dependență de activitatea procesului infecțios.

Dintre cei 82 de pacienți investigați, la 64 (78,0%) a fost depistată pielonefrita cronică calculoasă (PNCC) în fază activă

și la 18 (22,0%) – în faza de remisie. Afectarea rinichiului drept s-a depistat la 53 (64,6%) pacienți, iar rinichiul stâng a fost afectat în 29 (35,4%) cazuri.

Toți pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă au fost repartizați randomizat în două loturi de cercetare (fig. 1).

Lotul de control, constituind 22 de pacienți, a administrat terapia tradițională a pilonefritei, conform protocolului național [12, 13], care conține antimicrobiene, antiinflamatorii nesteroidiene, spasmolitice, fitopreparate, analgetice, uroseptice, vitamine.

Lotul de bază, care a inclus 60 de pacienți, pe lângă terapia clasică tradițională au mai administrat preparatul BioR cu Sol. Clexane și tab. Pentilină (Brevet de invenție RM № 520 (13) Y, din 06.12.2011). La necesitate, s-au efectuat examinări speciale și individuale pe fiecare caz aparte (examen biochimic, imunologic, urocultură cu sau fără antibioticogramă etc.)

Tratamentul a fost administrat conform următoarei scheme: terapia tradițională pentru pielonefrita cronică calculoasă [11, 12, 14] + administrarea adăugătoare a preparatelor: Sol. BioR 0,5% – 1 ml/intramuscular, concomitent cu Sol. Clexane 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, soluție injectabilă subcutan, timp de

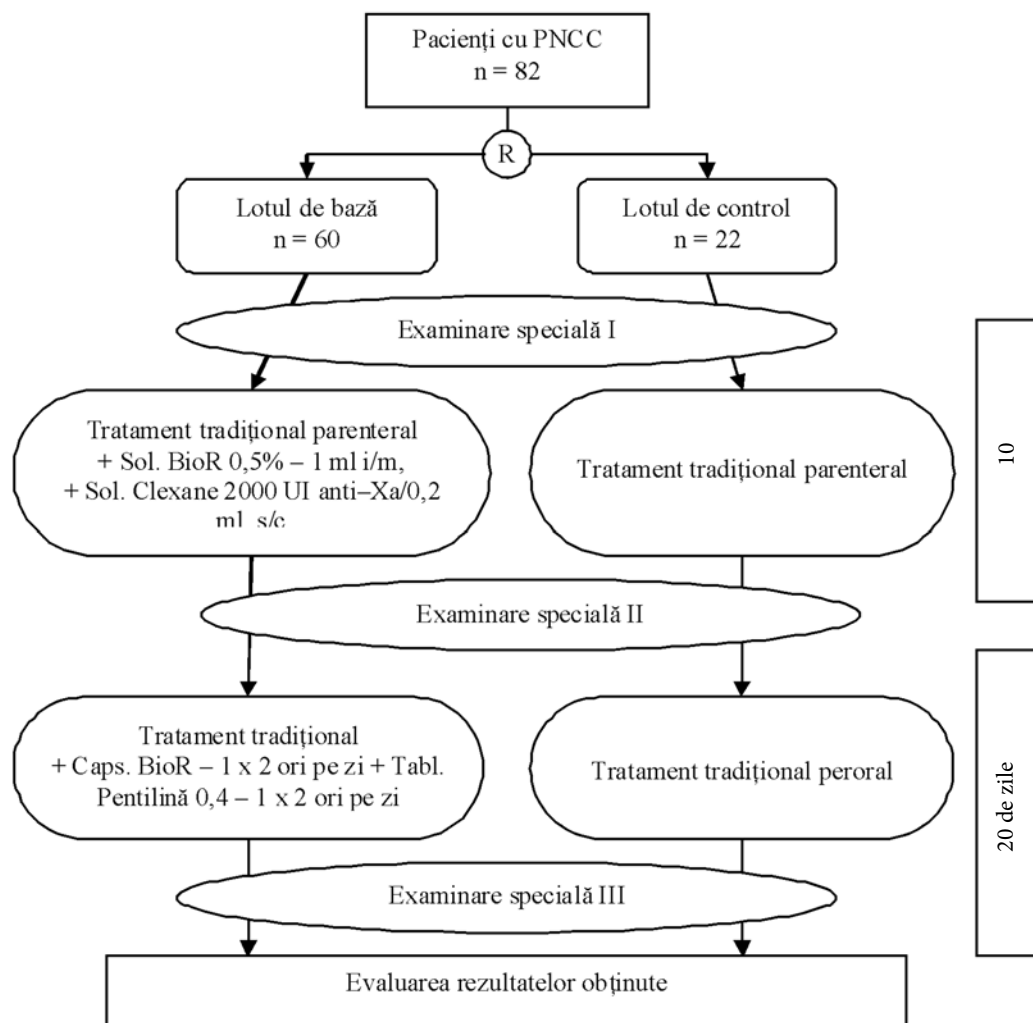


Fig. 1. Design-ul studiului.

Notă: R – randomizare, PNCC – pielonefrita cronică calculoasă, i/m – intramuscular, s/c – subcutan.

10 zile, fiind continuat cu Capsule BioR – câte 1 capsulă de 2 ori pe zi cu Tab. Pentilină 400 mg – 1 tab. de 2 ori pe zi, timp de 20 de zile.

Conform rezultatelor obținute, în grupul de cercetare, rezolvarea calculilor a fost repartizată în modul următor: la 23 (28,0%) pacienți s-a aplicat litotriția extracorporeală; la 46 (56,1%) pacienți calculii au fost înlăturați prin intervenții deschise, la 15 (18,3%) cazuri – efectuată nefrolitotomia, la 31 (37,8%) cazuri – pielolitotomia; la 3 (3,7%) – ureterosopia retrogradă, și la 10 (12,2%) – terapie litocinetică cu administrarea preparatelor medicamentoase.

Rezultate și discuții

Schimbările parametrilor clinici și biochimici ai sângelui la pacienții cu PNCC în faza activă și remisie sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Schimbările parametrilor clinici generali și biochimici ai sângelui la pacienții cu PNCC în faza activă și remisie ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Faza pielonefritei cronice calculoase	
		Faza activă	Faza remisie
Eritrocite ($\times 10^{12}/l$)	4,5-5,0	4,4 \pm 1,7	5,4 \pm 1,6
Hemoglobină (g/l)	130-160	139 \pm 8,3	144 \pm 10,2
Leucocite ($\times 10^9/l$)	4,0-9,8	14,3 \pm 1,7*	6,9 \pm 1,3
Nesegmentate (%)	1-5	9,8 \pm 1,4*	3,4 \pm 1,9
Limfocite (%)	18-32	7,7 \pm 0,9*	21 \pm 2,8
VSH (mm/oră)	2-15	25,75 \pm 4,3*	7,2 \pm 2,8
Creatinină (mkmol/l)	46-105	54 \pm 3,2	52,8 \pm 5,2
Uree (mmol/l)	2,5-8,3	5,6 \pm 1,4	4,7 \pm 1,7
Potasiu (mmol/l)	3,5-5,5	4,1 \pm 0,4	4,2 \pm 0,3
Sodiu (mmol/l)	132-152	141 \pm 5,9	138 \pm 4,8

* – p < 0,05, diferența veridic semnificativă comparativ cu valorile normale

Nivelul ureei, creatininei, sodiului și al potasiului s-a situat în limitele valorilor normale atât la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă în faza de acutizare, cât și la pacienții în faza de remisie a maladiei.

Creșterea semnificativă a numărului de leucocite în ser, VSH, cu devierea formulei leucocitare și, în același timp, cu scăderea numărului de limfocite a demonstrat prezența procesului infecțios în rinichi, care a fost confirmat prin probe paraclinice. Particularitățile decurgerii procesului clinic al pielonefritei cronice calculoase în dependență de faza procesului inflamator sunt elucidate în tabelul 2.

Faza activă a pielonefritei cronice calculoase a decurs cu simptome de intoxicație pronunțată a organismului (tab. 2), manifestată prin creșterea temperaturii corpului care a fost prezentă în 100% cazuri în lotul studiat, slăbiciuni generale

cu adinamie – 96,9% cazuri, frisoane au fost înregistrate la 59 de pacienți (92,2%), cefaleea a predominat la 85,9%, greață pacienții au acuzat în 92,2% cazuri, vomă – în 59,3% cazuri. Bacteriuria și leucocituria s-au înregistrat la toți pacienții cu fază activă a procesului inflamator cronic (100%), fiind urmat de simptomul tamponamentului lombar pozitiv la majoritatea pacienților monitorizați (96,9%).

Tabelul 2

Schimbările în sedimentul urinei și particularitățile clinice ale PNCC în dependență de fazele procesului inflamator

Simptomele bolii și schimbările în sedimentul urinei	Faza PNCC	
	Activă 64 (78%)	Remisie 18 (22%)
Dureri lombare	61 (95,3)	2 (8)
Cefalee	55 (85,9)	3 (12)
Greață	59 (92,2)	1 (4)
Vomă	38 (59,4)	-
Slăbiciuni cu adinamie	62 (96,9)	2 (8)
Frisoane	59 (92,2)	-
Transpirații	58 (90,6)	-
Creșterea temperaturii	64 (100)	-
Sete	60 (93,8)	-
Disurie	34 (53,1)	-
Simptom al tamponamentului pozitiv	62 (96,9)	-
Leucociturie	64 (100)	-
Eritrociturie	26 (40,6)	-
Bacteriurie	64 (100)	-

Tabelul 3

Schimbările valorilor sumarului de urină la pacienții cu PNCC, în faza acutizare și remisie ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Faza PNCC	
		Activă	Remisie
Diureza 24 de ore, ml	1200-1800	1530 \pm 150	1650 \pm 120
Lucocite (câmp vedere)	1-5	124 \pm 20,7*	1-5
Eritrocite (c/v)	0-4	32 \pm 4*	0-4
Proteine (g/l)	Nu se determină sau mai mic de 0,033	1,9 \pm 0,7*	Nu se determină sau mai mic de 0,033
Densitatea urinei	1015-1025	1018 \pm 3	1020 \pm 3
Bacteriurie (c/v)	Nu se determină sau < 20 de microorganisme	25,7 \pm 4,2*	Nu se determină sau < 20 de microorganisme

* – p < 0,05, diferența veridic semnificativă comparativ cu valorile normale.

Nici la un pacient din lotul de studiu, chiar nici la cei cu faza activă a PNCC, nu au fost depistate semne de IRC, fapt demonstrat prin valori normale ale indicilor din tabelul 1 și 3.

În faza activă a procesului inflamator diureza și densitatea urinei nu se schimbă față de valorile normale. Valoarea numărului de leucocite, eritrocite (mai puțin), proteinuria, bacteriuria au avut valori crescute față de normă.

Bacteriuria cu titrul mai mare de 10^5 UFC/ml (Unități de Formare a Coloniilor) s-a depistat la toți cei 82 de pacienți incluși în studiu. Rezultatele diferitor cercetări care caracterizează valorile bacteriuriei în faza activă a pielonefritei acute sunt destul de controversate. E. Kasc (1957) consideră că bacteriuria adevărată este atunci când se depistează 100000 de bacterii în 1 ml de urină, valoarea minimală – de 10000 la 50000 la 1 ml de urină, valoare înaltă – mai mult de 50000.

H. A. Лопаткин (2009) în clasificarea pielonefritelor acute subliniază faptul că faza acută a pielonefritei corespunde unei bacteriurii mai mari de 10^5 UFC/ml de urină.

Spectrul depistării microflorei la toți pacienții cercetați cu urolitiază în clinica de urologie (fig. 2) a fost foarte diferit și a semnalat următoarele rezultate: cel mai frecvent agent patogen declanșator al pielonefritei acute a fost *Escherichia coli* – 42 (29,6%), *Proteus spp.* – 21 (14,8%) și diferite combinații de bacterii – 28 (19,7%).

Rezultatele uroculturii și cercetarea sensibilității microbiene la preparate antibacteriene vorbesc despre o rezistență a microorganismelor recoltate din urina pacienților litiazici la preparatele antimicrobiene moderne, cele de rutină. În contextul acestui studiu s-a constatat rezistență chiar și la antibioticele apărute recent pe piață.

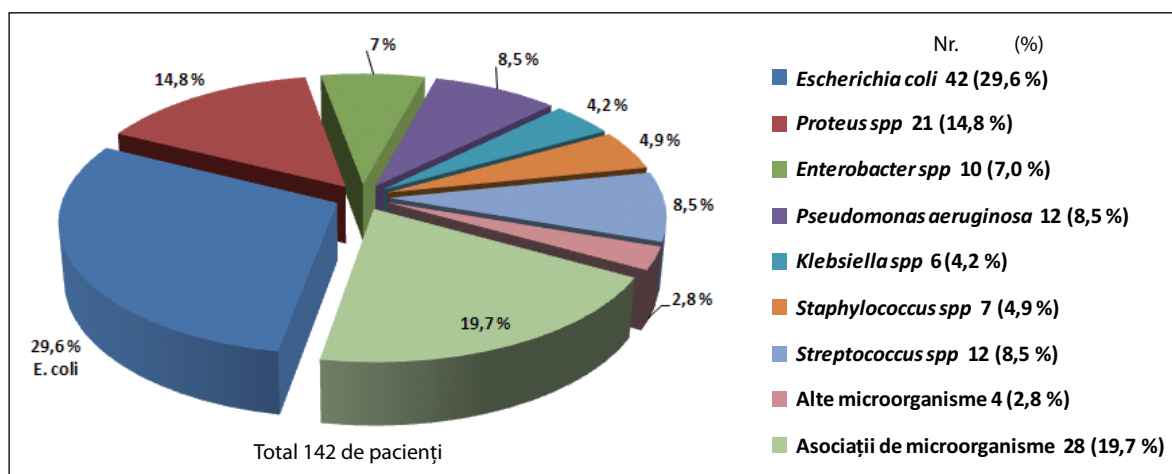


Fig. 2. Ponderea microflorei depistate în urină la pacienții cu litiază urinară (n = 142).

Tabelul 4

Indicii stării imunității celulare și umorale la pacienți înainte de tratament, imediat după și peste 1 lună de tratament (M ± μ)

Indicii (%)	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control
T total	65,3 ± 1,6	53,5 ± 1,2	54,2 ± 1,3	60,4 ± 1,6*	64,4 ± 1,2	58,7 ± 1,1**	64,1 ± 1,3
T active	27,6 ± 0,5	18,2 ± 0,7	20,4 ± 1,9	22,0 ± 0,7	20,7 ± 1,4	25,9 ± 0,5	23,8 ± 1,2
T morule	27 ± 3	17,6 ± 0,8	19,0 ± 1,8	22,4 ± 0,8	20,6 ± 1,5	29,0 ± 0,6	25,8 ± 1,9
T supresori	12,3 ± 1,5	19,2 ± 1,4	20,0 ± 1,6	22,2 ± 1,7	24,0 ± 2,3	19,2 ± 1,4	21,7 ± 1,5
T helperi	44,0 ± 2,0	34,5 ± 1,6	33,9 ± 1,4	44,2 ± 1,8	40,3 ± 1,4	43,8 ± 1,6*	38,8 ± 1,6
B limfocite	14,0 ± 0,7	10,8 ± 0,3	10,1 ± 0,4	14,1 ± 0,2	12,8 ± 0,2	13,9 ± 0,3***	12,0 ± 0,1
Ig G	12,4 ± 0,3	9,68 ± 0,32	9,73 ± 0,46	11,0 ± 0,8	10,2 ± 0,3	11,4 ± 0,4***	9,9 ± 0,14
Ig A	2,7 ± 0,15	1,2 ± 0,03	1,3 ± 0,06	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,5 ± 0,13*	2,0 ± 0,19
Ig M	1,8 ± 0,07	3,96 ± 0,02	3,88 ± 0,04	1,8 ± 0,02***	2,1 ± 0,05	1,8 ± 0,19**	2,4 ± 0,08
iL-1β	24,6 ± 1,5	68,6 ± 1,5	67,9 ± 1,2	25,2 ± 1,2*	30,5 ± 2,2	27,0 ± 1,9***	42,7 ± 1,8
iL-2	2,4 ± 0,12	3,6 ± 0,36	3,5 ± 0,45	2,5 ± 0,24	2,9 ± 0,21	2,56 ± 0,10*	3,2 ± 0,17

* – p < 0,05; **-p < 0,01; ***-0,001 – diferența veridic semnificativă comparativ cu lotul de control.

În studiile actuale [14] se constată că agenții cei mai frecvenți în declanșarea pielonefritelor acute în 58,4 % cazuri sunt *Escherichia coli*, *Enterobacter*, și doar în 5,9% cazuri s-au depistat diferite tipuri de *Proteus* – de la 4,0 până la 4,9%, *Klebsiella* – 4,0%, *Stafilococcus* – în 2% cazuri.

La evaluarea modificărilor bacteriologice în faza activă a PNCC s-a demonstrat că în 30% cazuri de acutizare a procesului inflamator a fost implicat *Staphylococcus epidermidis*, 25% – *Staphylococcus saprophyticus*, iar *Enterobacter faecium*, care nu se supune tratamentului antibacterian modern s-a depistat la 30% din numărul total de pacienți.

Rezultatele obținute la analiza spectrului de microorganisme în urină, în faza activă și remisie a pielonefritei cronice calculoase confirmă, că acest spectru se schimbă în timp, în dependență de faza maladiei, având un spectru microbial la declanșarea litiazei, modificându-se pe parcurs, în dependență de activitatea procesului inflamator și conținutul chimic al calculilor, durata lor de persistență și dereglările cronice de hemo- și urodinamică. Mulți autori subliniază faptul că este necesară o supraveghere în dinamică a schimbării sensibilității microorganismelor față de antibiotice.

În studiul dat, cercetarea spectrului și titrului microorganismelor s-a apreciat până, la necesitate – la trei zile și la sfârșitul terapiei antibacteriene la ambele loturi. Eșecul tratamentului în infecțiile căilor urinare se demonstrează prin faptul alegerii incorecte a terapiei antibacteriene inițiale.

Eficacitatea terapiei antibacteriene crește pe fon de preparate imunomodulatoare. Totodată, activarea imunității la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă poate provoca niște efecte nedorite: activarea hemostazei vascular – trombocitare și accelerarea proceselor de formare a radicalilor liberi cu efect nefavorabil asupra organelor și sistemelor.

Din aceste motive, am ajuns la concluzia că este necesară administrarea complexă, adică terapia antimicrobială cu BioR-ul, în combinație cu preparate anticoagulante tip Clexane. Anume această combinație este capabilă, din punctul nostru de vedere, să blocheze mecanismele patogenetice de dezvoltare a PNCC, și corespunde cu principiile generale

de tratament al proceselor inflamatorii ale căilor urinare în litiaza urinară.

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 ale țesuturilor și celulelor postoperator, traume, combustii, infarctele, procese distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice etc. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator.

Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială o are însuși faptul scăderii numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere. Această reacție este evidentă încă până la apariția simptomelor clinice.

O anumită importanță o 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, legat de contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termeni precoce crește conținutul de IgM, iar mai apoi crește conținutul de IgG. În caz de contact repetat cu acest tip de antigen, la etapele primare de dezvoltare a reacției inflamatorii, are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

Cercetarea statusului imunității celulare și umorale la pacienții cu fază activă a PNCC a demonstrat schimbări ale indicilor generali.

După cum se vede în tabelul 4, la pacienții cu faza activă a pielonefritei cronice calculoase s-a depistat o micșorare semnificativă a T-limfocitelor, în comparație cu indicii normali (de la $65,3 \pm 1,6$ până la $53,5 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), în majoritate din contul T-helperilor (de la $44 \pm 2,0$ până la $34,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$). Creșterea numărului de T-supresori, de asemenea,

Tabelul 5

Indicii hemostazei în dependență de faza procesului inflamator la pacienții cu PNCC în faza activă imediat peste 10 zile și 1 lună de la tratament ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control
Timp. Coag. Lee-White	$8,4 \pm 2,7$	$3,2 \pm 1,16$	$4,3 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,4$	$7,2 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,4$
Trombocite	320 ± 75	425 ± 21	412 ± 35	328 ± 38	360 ± 45	335 ± 28	387 ± 29
Fibrinogen	$3,6 \pm 0,82$	$6,5 \pm 0,34$	$5,2 \pm 0,78$	$3,2 \pm 0,21^{**}$	$4,6 \pm 0,37$	$3,5 \pm 0,34^*$	$4,9 \pm 0,54$
Ind. protrombină	101 ± 9	$118 \pm 5,2$	$115 \pm 6,7$	$96 \pm 4,1$	$105 \pm 4,3$	$97 \pm 2,8^{***}$	$110 \pm 2,6$
TTPA	52 ± 7	$35 \pm 2,6$	$36 \pm 3,2$	$52 \pm 5,0$	$47 \pm 4,5$	$51 \pm 1,8^*$	$44 \pm 2,1$
Activ. fibrinolitică	$15 \pm 4,6$	$7,0 \pm 1,8$	$7,2 \pm 2,2$	$15,2 \pm 3,5$	$12,3 \pm 1,3$	$14,5 \pm 0,8^{***}$	$10,3 \pm 0,7$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $0,001$ – diferența veridic semnificativă, comparativ cu lotul de control.

a fost semnificativă (de la $12,3 \pm 1,5$ până la $19,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$). Conținutul B-limfocitelor s-a redus de 1,3 ori, în comparație cu norma (de la $14,0 \pm 0,7$ până la $10,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), IgA – de 2,3 ori (de la $2,7 \pm 0,15$ până la $1,2 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,001$), IgG – de 1,3 ori (de la $12,4 \pm 0,3$ până la $9,68 \pm 0,32$ g/l, $p < 0,001$) cu o creștere a valorilor în plasmă a nivelului IgM (de la $1,8 \pm 0,07$ până la $3,96 \pm 0,02$ g/l, $p < 0,001$).

Indicii obținuți ai iL-1 β depășeau valorile normale de 2,7 ori, fiind statistic semnificative (de la $24,6 \pm 1,5$ până la $68,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), pe când valorile iL-2 – numai de 1,5 ori (de la $2,4 \pm 0,12$ până la $3,6 \pm 0,36$, $p < 0,01$).

Din acest motiv, rezultatele obținute în studiul nostru asupra pacienților litiazici în faza activă a PNCC atestă prezența imunodificienței severe, cu o incapacitate funcțională a celulelor T și B, care sugerează necesitatea administrării nu numai a antibioticelor în cadrul tratamentului PNCC, dar și a imunomoduloarelor eficiente.

Faza activă a PNCC a decurs pe fon de creștere semnificativă a coagulabilității sanguine, care s-a manifestat prin reducerea timpului de coagulare după Lee-White, timpului de tromboplastină parțial activată (TTPA) și activitatea fibrinolitice, în același timp cu creșterea valorilor fibrinogenului. Timpul de coagulare după Lee-White s-a micșorat, în comparație cu norma de la $8,4 \pm 2,7$ până la $3,2 \pm 1,1$ ($p > 0,05$), timpul de tromboplastină parțial activată – de la $52 \pm 7,0$ până la $35 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), activitatea fibrinolitice de la $15 \pm 4,6$ până la $7 \pm 1,8$ ($p > 0,05$). Valorile fibrinogenului au crescut de la $3,6 \pm 0,82$ până la $6,5 \pm 0,34$ g/l ($p < 0,01$). Dar și valorile trombocitelor și indicii protrombinei au fost crescute în comparație cu valorile normale (tab. 5).

Datele obținute demonstrează clar necesitatea folosirii în practică a preparatelor, care scad coagulabilitatea sângelui și care-i ameliorează proprietățile reologice. După părerea noastră, aceste preparate sunt anticoagulante cu masă moleculară mică cum ar fi Clexanul, care este capabil să influențeze asupra hemostazei și microcirculației în țesutul renal.

În rezultatul cercetărilor efectuate la pacienții cu PNCC, se pot relata următoarele:

În etiologia procesului inflamator-infecțios al sistemului renouretal predomină agenții patogeni: *Escherichia coli*, *Proteus spp.* și *Klebsiella*.

Dereglarea statutului imun este urmată de reducerea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, interleukinelor 1 β și 2, care necesită suplimentar la terapia de bază tratament cu antibiotice și imunomoduloare eficiente contemporane.

În faza activă a procesului inflamator s-au constatat dereglări hemostatice, cu activarea hemostazei vasculo-trombocitare, cu scăderea locală a vascularizării și afectarea parenchimului renal.

Metodele terapeutice conservative actuale în terapia PNCC sunt aplicate nu numai în tratamentul formelor de acutizare a inflamației, dar și pentru prevenirea sau reducerea recidivelor în forme latente.

În legătură cu datele obținute în studiu, s-a constatat că preparatul BioR va fi eficient și la pacienții cu fază acută a

PNCC, care în faza de remisie va avea și efecte profilactice față de recidivarea procesului inflamator.

În ultimii ani, tot mai des în literatura de specialitate se discută despre surplusul de iL-2 și 1 β la pacienții cu procese inflamatorii, care indică o stare de hipercoagulabilitate sanguină cu reducerea timpului de coagulare, recalcificarea plasmei, timpului de tromboplastină parțial activată, timpului protrombinic și încetinirea fibrinolizei.

Rezultatele administrării preparatului BioR în alte patologii infecțio-inflamatorii cum ar fi TBC, hepatita virală C, chlamidioza, sepsisul cronic dau argumente pro pentru utilizarea acestui remediu mai larg, aceasta fiind determinată de activarea eficientă a imunității celulare și umorale.

Totodată, activarea imunității la pacienții cu procese inflamatorii acute duce la schimbări nedorite privind activarea sistemului de coagulare vascular trombocitar cu activarea mecanismului de formare a radicalilor liberi, care acționează negativ asupra funcției diferitor organe și sisteme.

Preparatul Clexane (enoxaparină de sodiu) este un anticoagulant cu efect direct și rapid, cu activitate anti-Xa (100 ME/ml) înaltă și activitate antitrombocitară slabă. La administrare în doze recomandate, enoxaparina de sodiu nu acționează asupra timpului de coagulare, timpului de tromboplastină parțial activată, nu are efect asupra agregării trombocitare și nici a legării fibrinogenului de trombocite. La administrare subcutanată preparatul se absoarbe rapid și complet cu o biodisponibilitate sub 100%. Perioada de înjumătățire este de 4 ore, la administrare în priză unică, și 7 ore la administrare repetată. Activitatea anti factor-Xa se determină după 24 de ore de la administrare.

Rezultatele metodei noi de tratament în PNCC sunt elucidate în tabelul 4 și 5.

În faza de remisie a PNCC după tratament, indicele T-limfocitelor în lotul de bază s-a mărit de 1,2 față de lotul de control, la care s-a mărit de 1,1 ori, în comparație cu indicii anteriori. După 1 lună de la tratament, indicele T-limfocitelor în lotul de bază a rămas neschimbat față de lotul de control, unde indicii respectivi s-au redus semnificativ față de indicii anteriori (tab. 4).

Valorile T-helperilor în lotul de bază, în comparație cu indicii precedenți, s-au mărit de aproximativ 1,3 ori. Peste 1 lună, ei au rămas măriți în comparație cu nivelul precedent de ~1,3 ori. Așadar, în baza celor relatate mai sus, în pofida tendinței ne semnificative de reducere, acest indice s-a păstrat la valori normale.

În lotul de control, de asemenea, a fost notată creșterea ne semnificativă a indicelui T-helperi peste 1 lună de la inițierea tratamentului.

Indicele T-supresor în lotul de bază, după tratament a crescut până la $24,0 \pm 2,3\%$, iar în lotul de control – până la $22,2 \pm 1,7\%$. La 1 lună, în lotul de bază, indicele a coborât la $19,2 \pm 1,4\%$, la grupul de control – la $21,7 \pm 1,5\%$.

În lotul de control, valorile B-limfocitelor, determinate la a 10 zi de tratament, s-au mărit până la $12,8 \pm 0,2\%$ și s-au menținut la același nivel până la 1 lună de supraveghere a pacienților.

Schimbările cele mai semnificative au fost observate în lotul de bază, unde s-a constatat o creștere a valorilor limfocitelor B de la $10,8 \pm 0,3$ până la $14,1 \pm 0,2\%$, care după 1 lună au scăzut nesemnificativ (până la $13,9 \pm 0,3\%$).

O dinamică pozitivă s-a observat la indicii imunoglobulinelor și interleukinelor după tratament, mai ales în lotul de bază. O creștere semnificativă s-a constatat pentru IgA și, invers, o cădere a valorii IgM.

Valoarea IgA s-a mărit în lotul de control de la $1,2 \pm 0,03\%$ până la $2,1 \pm 0,2\%$, iar peste 1 lună a constituit $2,0 \pm 0,3\%$. În lotul de bază valoarea IgA s-a mărit de două ori la 10 zile de tratament, cu o creștere peste 1 lună până la $2,5 \pm 0,07\%$.

Valoarea IgG în lotul de control a crescut de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $10,2 \pm 0,3\%$ și a continuat să crească în decurs de 1 lună. În lotul de bază, de asemenea, a fost observată creșterea conținutului IgG de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $11,4 \pm 0,4\%$, dar mai semnificativă.

Valoarea IgM s-a redus în lotul de control aproximativ de două ori și peste 1 lună a rămas la $2,4 \pm 0,08\%$. În lotul de control, scăderea valorilor IgM a fost mult mai semnificativă și a rămas practic neschimbată pe parcurs de 1 lună.

Indicii valorilor interleukinei iL-1 β au crescut semnificativ peste valoarea normală de aproximativ două ori în faza acută a pielonefritei, la ambele grupuri și la a 10 zi, valorile au revenit, practic, la normal. Dar pe parcurs de 1 lună, valoarea iL-1 β în lotul de bază, comparativ cu lotul de control s-a schimbat nesemnificativ și valorile au fost aproape de cele normale. Schimbări asemănătoare s-au observat și la evaluarea valorilor iL-2.

În acest context, la administrarea preparatului BioR, în PNCC la pacienții din lotul de bază s-a observat efectul imunomodulator de durată și exprimat statistic semnificativ față de lotul de control.

La pacienți, în faza activă a PNCC, s-au observat tendințe spre hipercoagulare, care s-au manifestat prin scăderea semnificativă a timpului de coagulare, a timpului de tromboplastină parțial activată și activității fibrinolitice, dar și o creștere a valorii fibrinogenului. Combinația administrării preparatului BioR cu Clexane la pacienții din lotul de bază, a influențat semnificativ asupra hemostazei. După terapia dată, la acești pacienți s-a mărit semnificativ ($p < 0,05$) timpul de coagulare a sângelui, s-a micșorat valoarea fibrinogenului și a crescut activitatea fibrinolică și a TTPA (tab. 5).

Indicii de coagulabilitate după Lee-White la 10 zile și la 1 lună de tratament s-au mărit, și au fost aproape de 2 ori mai ridicati în lotul de bază, în comparație cu lotul de control.

Cantitatea trombocitelor în sânge, la pacienții din ambele loturi, s-a redus semnificativ, în comparație cu indicele precedent (înainte de tratament), în special, în lotul de control: de la 425 ± 21 până la 328 ± 38 și, respectiv, 335 ± 28 peste 1 lună.

Fibrinogenul și indicele protrombinic s-a micșorat aproape de 2 și 1,2 ori în lotul de bază. S-a observat și creșterea indicelui

TTPA și a activității fibrinolitice la toți pacienții, dar pe fond de tratament cu BioR și Clexane la pacienții din lotul de bază acești indici au fost semnificativ mai mari.

În baza celor relatate, utilizarea în schema de tratament a acestor pacienți, administrarea preparatului BioR și Clexane a dus la normalizarea valorilor hemostazei și imunității celulare și umorale.

Concluzii

În baza studiului efectuat, considerăm că implementarea și aplicarea metodei propuse de tratament în PNCC îmbunătățește activarea imunității celulare și restabilirea imunității umorale, proprietățile reologice ale sângelui și, ca rezultat, se ameliorează circulația sanguină în rinichiul afectat. În acest context, rezultatele obținute confirmă prioritatea terapiei combinate în PNCC cu BioR și Clexane, în comparație cu terapia tradițională.

Este important de subliniat faptul că terapia antibacteriană este obligatorie și se administrează în concordanță cu rezultatul sensibilității la antibiotice.

References

- Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edn. Basel: S. Karger AG, 2009.
- Lopatkin NA. Rukovodstvo po urologii [Guide to urology]. M.: Medicina, 1998;1:155-265;2:693-762.
- Tanago Je, Makanincha Dzh. Urologiya po Donal'du Smitu [Urology according to Donald Smith]. Moskva: Praktika, 2005;287-325.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Working Party on Lithiasis, Health Care Office, European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol.* 2001;40:362-371.
- Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R. Litiiza urinară (Noțiuni generale) [Urolithiasis (General information)]. In: Tratat de Urologie [Manual of urology] (sub red. Sinescu I., Gluck G.). București: Editura Medicală, 2009;1025-1089.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52(6):1610-31.
- Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur. Urol.* 1998;33(1):1-7.
- Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. Mochekamennaya bolezni' [Urolithic illness]. SPb.: Piter, 2000;346.
- Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. *Health Publications.* 2008;57-84.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309-23.
- Urolitiiza la adult. Protocol Clinic Național [Urolithiasis at adults. National clinical protocols]. Chisinau, 2009 (http://www.ms.gov.md/_files/6157-PCN-88%2520UA.pdf)
- Pielonefrita cronică la adult. Protocol Clinic Național [Chronic pyelonephritis at adults. National clinical protocols]. Chisinau, 2009 (http://www.ms.gov.md/_files/6158-PCN-89%2520PC.pdf)
- Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-13.