

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕРНОВА

Юлия Геннадьевна

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

14.01.23 – урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Неймарк Александр Израилевич
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Момот Андрей Павлович
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1 Острый пиелонефрит. Распространенность. Этиология и патогенез..... | 13 |
| 1.2 Роль маркеров дисфункции эндотелия | 21 |
| 1.3 Роль пресепсина в диагностике воспалительных процессов | 28 |
| 1.4 Изменения в системах гемостаза, мононуклеарных фагоцитов и иммунитета | 31 |
| 1.5 Нарушения микроциркуляции..... | 32 |
| 1.6 Современные методы лечения острого пиелонефрита..... | 33 |
| Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 42 |
| 2.1 Общая характеристика обследованных больных | 42 |
| 2.2 Общеклиническое и дополнительное лабораторное обследование | 51 |
| 2.2.1 Клинико-anamнестические методы | 52 |
| 2.2.2 Лабораторные методы | 52 |
| 2.2.3 Исследование факторов ангиогенеза и факторов повреждения эндотелия | 54 |
| 2.2.4 Определение уровня пресепсина..... | 55 |
| 2.2.5 Определение уровня фибронектина..... | 56 |
| 2.2.6 Исследование системы иммунитета | 56 |
| 2.2.7 Функциональные методы исследования | 57 |
| 2.2.8 Исследование уровня микроциркуляции ткани почек методом лазерной доплеровской флоуметрии..... | 59 |
| 2.3 Методы статистической обработки данных | 65 |
| 2.4 Методы терапии острого пиелонефрита | 67 |
| 2.4.1 Лечение острого серозного пиелонефрита..... | 67 |
| 2.4.2 Лечение пиелонефрита тяжелого течения..... | 68 |

| | |
|---|-----|
| Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 69 |
| 3.1 Влияние стандартной антибактериальной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей, показателей ангиогенеза и факторов повреждения эндотелия, а также на бактериологическую обсемененность мочи у больных группы сравнения..... | 69 |
| 3.2 Влияние комплексной медикаментозной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей, показателей неоангиогенеза, факторов повреждения эндотелия, бактериологической обсемененности мочи у больных первой группы..... | 88 |
| 3.3 Влияние стандартной медикаментозной терапии на изменения клинико-лабораторных показателей, показателей неоангиогенеза, факторов повреждения эндотелия, бактериологической обсемененности мочи у больных второй группы | 108 |
| 3.4 Сравнительный анализ групп обследуемых | 126 |
| 3.5 Ретроспективный анализ использования криопреципитата в составе консервативной терапии гнойного пиелонефрита..... | 137 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 143 |
| ВЫВОДЫ | 154 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 156 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 157 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 159 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 178 |
| Приложение А (справочное). Патент № 2715143 | 178 |
| Приложение Б (справочное). Свидетельство № 2019621073 | 180 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В течение последних лет неуклонно продолжает увеличиваться количество больных гнойными формами острого пиелонефрита. Наблюдения показали, что гнойный пиелонефрит представлен преимущественно в виде карбункулов почки и определяет актуальную проблему для урологии. Наиболее значимыми факторами, провоцирующими рост заболеваемости, являются: увеличение числа резистентных бактериальных штаммов бактерий к наиболее применяемым антибактериальным препаратам, биологическая трансформация микробов [43], анатомические и функциональные особенности почек, снижение активности гуморальных факторов иммунитета [33]. Истинное увеличение частоты встречаемости острых гнойных форм пиелонефритов связано и с улучшением их диагностики за счет применения новых инструментальных методов диагностики патологического процесса [63].

Главным в лечении гнойного пиелонефрита является соблюдение принципа комплексности медицинских мероприятий. Ряд авторов считают обязательным проведение оперативного вмешательства, причем часть из них считают операцию первоочередным мероприятием. Оперативное лечение гнойных форм острого пиелонефрита, как правило, направлено на хирургическую санацию гнойных очагов путем вскрытия и дренирования воспалительного очага, и декомпрессию почек с последующей антибактериальной и дезинтоксикационной терапией [116]. Тактика лечения данных больных формировалась на протяжении многих лет и альтернативы ей не было, так как не было надежных антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протеаз, гипербарической оксигенации и т.д. Кроме того, стоит обратить внимание на то, что в последние годы острые пиелонефриты все чаще стали чаще протекать с атипичным клиническим течением и более тяжело [61]. У множества заболевших имеются сопутствующие

заболевания в тяжёлой форме, такие как ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. [20]. Наличие сопутствующих заболеваний значительно осложняет проведение оперативного лечения, увеличивает риски возникновения тяжелых осложнений и повышает уровень послеоперационной летальности, достигающей, по данным разных авторов 14,5% от общего количества больных острым пиелонефритом [2, 54]. Данные проблемы заставляют искать альтернативу оперативному лечению в случаях, когда нет абсолютных показаний для этого и возможно купирование воспалительного процесса только консервативной терапией.

Стандартные лечебные мероприятия, приводимые на протяжении многих лет, далеко не всегда обеспечивают адекватный терапевтический эффект, что приводит к переходу острого серозного воспалительного процесса в гнойный [23]. Переход серозной формы пиелонефрита в гнойную приводит к образованию в почечной ткани ишемии, тромбозу артериол, активному размножению бактерий, за счет диффузного воспалительного процесса с вовлечением артериальных сосудов. Этот процесс приводит к глубоким гемостазиологическим, микроциркуляторным нарушениям, дисбалансу белкового спектра крови и снижению уровня иммуноглобулинов, а как следствие угнетение иммунного статуса [135].

Инфекционные поражения паренхиматозных органов неизбежно приводят к снижению уровня опсонизирующих белков и прежде всего фибронектина [146]. Последний присутствует в мембранах почек и характеризуется как полифункциональный межклеточный регулятор, обладающий антитромботическими свойствами [93]. Известно, что фибронектин, попав в очаг воспаления, связывается с коллагеном, фибрином, гепарином, ДНК, продуктами распада клеток, бактериями, грибами и вирусами. Фибронектин улучшает и доставку антибиотиков [157]. Данный белок принимает участие в процессе элиминации и адгезии фибрина, продуктов протеолитического расщепления, активированных тромбоцитов и тканевого фактора из кровотока и очага воспаления [77].

Парентеральное введение очищенного фибронектина можно назвать оптимальным вариантом решения проблемы его дефицита при воспалении. Препарат не зарегистрирован в МЗ РФ, учитывая это, в настоящей работе выбор был сделан в пользу криопреципитата. Криопреципитат широко доступен и содержит достаточное количество фибронектина для того, чтобы восполнить дефицит данного вещества. Количество иммуноглобулинов, антитромбина III в криопреципитате положительно влияет на систему гемостаза и гуморальный иммунитет. Этот метод лечения становится доступным любому медицинскому учреждению благодаря малому объёму пакета криопреципитата (1 доза – 20-30 мл), отсутствию групповой принадлежности, обычному внутривенному введению и хорошей переносимости и, что не менее важно, с гарантированием вирусной безопасности, достигаемой современными технологиями производственной трансфузиологии.

Степень разработанности темы исследования

Ранее уже было показано, что использование криопреципитата в комплексе с интенсивной антибактериальной терапией оказывает благоприятное влияние на гнойный пиелонефрит [42].

Применение криопреципитата в составе адекватной и своевременной антибактериальной терапии на сегодняшний день выходит на первый план в лечении гнойных форм пиелонефрита и уросептических процессов [43]. Данные методы терапии позволяют снизить количество развития осложнённых форм пиелонефрита и уменьшить число инвазивных вмешательств.

Опыт использования криопреципитата в лечении гнойных форм пиелонефрита недостаточно освещен в современной литературе. В настоящее время описаны положительные результаты применения криопреципитата при лечении перитонита, пневмонии, ожогов, менингита [35]. Полностью не изучены механизмы положительного влияния криопреципитата на течение гнойно-воспалительных процессов в почках. Не исследовано влияние острого серозного и гнойного воспаления в почках на эндотелий кровеносных сосудов.

Это обусловило необходимость данной работы, которая освещает теоретические аспекты применения криопреципитата и обобщает опыт практического использования данного препарата крови.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения больных острым гнойным пиелонефритом, путем применения тактики терапии, основанной на патогенезе развития заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить влияние серозной стадии острого пиелонефрита на показатели неоангиогенеза, повреждения эндотелия кровеносных сосудов почки, провоспалительных цитокинов в крови и моче, микроциркуляции почек, а также оценить риск возможного развития септического состояния у данной категории больных.

2. Оценить воздействие консервативной терапии острого серозного пиелонефрита на восстановление сосудистых нарушений в почках по данным показателей неоангиогенеза, повреждения эндотелия кровеносных сосудов почки, микроциркуляции почек.

3. Выявить влияние гнойного пиелонефрита на показатели неоангиогенеза, повреждения эндотелия кровеносных сосудов почки, провоспалительных цитокинов в крови и моче, микроциркуляции почек, а также оценить риск возможного развития септического состояния у данной категории пациентов.

4. Провести сравнительный анализ результатов оперативного лечения и консервативной терапии с применением криопреципитата у больных острым гнойным пиелонефритом на состояние сосудистых нарушений в почках по данным динамики восстановления показателей неоангиогенеза, повреждения эндотелия кровеносных сосудов почки, микроциркуляции, а также на возможность устранения признаков уросепсиса.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка влияния серозного воспалительного процесса на неопангиогенез кровеносных сосудов почек. На основании анализа таких показателей, как VEGF A, ang 1 и ang 2, показана опосредованная дестабилизация зрелых структур сосуда и слабый стимулирующий эффект на ангиогенез кровеносных сосудов почек.

Оценено влияние гнойного воспалительного процесса в почках на неопангиогенез, где было установлено усиление ангиогенеза при гнойном расплавлении ткани почки и его стабилизация при регрессии воспаления, особенно это было выражено это в группе на фоне применения криопреципитата.

Впервые проведен анализ повреждения эндотелия кровеносных сосудов и изменение микроциркуляции в почках, за счет внедрения инфекционного агента в сосудистую стенку, при серозном и гнойном воспалительном процессе.

Установлены изменения сосудистой стенки под действием терапии с использованием криопреципитата и оперативного лечения, восстановление поврежденного эндотелия у больных острым пиелонефритом при разных подходах к терапии.

Установлена роль пресепсина для определения объема и эффективности терапии у больных острым пиелонефритом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение криопреципитата в составе комплексной терапии острого гнойного пиелонефрита позволяло ограничить сроки антибиотикотерапии, снизить число открытых операций, сократить длительность временной нетрудоспособности и госпитализации и, соответственно, улучшить качество жизни пациентов.

На фоне медикаментозного лечения гнойного пиелонефрита с использованием криопреципитата происходило восстановление поврежденного эндотелия, нормализация показателей микроциркуляции, иммунного статуса

и цитокинов, стабилизация процессов ангиогенеза и уровня факторов развития септического процесса.

Разработан способ прогнозирования развития гнойного пиелонефрита (патент РФ № 2715143 от 25 февраля 2020), позволяющий в ранние сроки выявить риски возникновения гнойных форм пиелонефрита, за счет развития сосудистых нарушений, связанных с повреждением эндотелия сосудов почек.

Методология и методы исследования

Методологические основы, проведенного исследования, содержат выводы отечественных и зарубежных авторов по данной теме, включая анализ особенностей клинической симптоматики, микроциркуляции в пораженной области, лабораторных показателей ангиогенеза, факторов повреждения эндотелия, факторов прогнозирующих развитие сепсиса. В ходе исследования были решены поставленные нами задачи с помощью методов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с гнойным пиелонефритом в возрасте 20-60 лет на базе КГБУЗ «Городская больница № 11». При анализе полученных данных использовались методы: клинические, лабораторные, инструментальные и статистические. В ходе их применения были исследованы клиничко-лабораторные и микроциркуляторные особенности течения гнойного пиелонефрита.

Положения, выносимые на защиту

– У пациентов с серозным пиелонефритом выявлено умеренное повреждающее действие воспалительного процесса на эндотелий кровеносных сосудов почек с сопутствующим угнетением микроциркуляции.

– Под влиянием консервативной терапии у больных острым серозным пиелонефритом удастся нормализовать показатели ангиогенеза и факторы повреждения эндотелия сосудов. На этом фоне стабилизируется состояние микроциркуляции в почках.

– Развитие гнойного воспаления в почках сопровождается резким усилением ангиогенеза и повреждением эндотелия сосудов почек. Ухудшается микроциркуляция и резко возрастает уровень пресепсина.

– Оперативное лечение у больных острым гнойным пиелонефритом оказывает влияние на состояние неоангиогенеза в почках, однако не вызывает полного восстановления эндотелия почечных сосудов. Воспалительный процесс сохраняется. Это подтверждается измененным уровнем цитокинов, иммуноглобулинов и показателей микроциркуляции.

– Полный регресс гнойного воспаления в почке обусловлен применением криопреципитата в комплексном лечении больных данной группы. На это указывает стабилизация показателей неоангиогенеза и нормализация показателей микроциркуляции. Лечебный эффект криопреципитата связан с его ангиостабилизирующим и эндотелиопротективным действием.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена на основании первичной документации и полностью ей соответствуют. Результаты, полученные автором после проведения ретроспективного анализа, анализа анамнестических, клинико-лабораторных данных первичных пациентов, свидетельствуют о выполнении поставленных ранее задач. Степень достоверности и обоснованность выводов основных научных положений диссертации находится, на высоком уровне, что подтверждается достаточно большим объемом материала – в исследование вошли 1 353 пациента. Было проанализировано достаточное количество отечественной и зарубежной литературы. Выводы объективно и полноценно соответствуют результатам проведенных исследований.

Материалы настоящего исследования докладывались и обсуждались на VI конгрессе урологов Сибири с Международным участием (Белокуриха, 2017); на Неделе науки (секция «Актуальные вопросы урологии и травматологии» (Барнаул, 2017, 2020)); на заседании урологического общества «Аспект» (Москва,

2017); на VII конгрессе урологов Сибири с Международным участием (Кемерово, 2018); в Урологическом обществе (Барнаул, 2018).

Личный вклад автора в исследование

Непосредственное участие автора в разработке темы, определения цели и задач исследования, выборе методов и места проведения, организации и проведении всех уровней исследования, обработке медицинских и статистических данных, анализе и интерпретации полученного материала, написании публикаций по диссертационной теме. Автор самостоятельно осуществляла ретроспективный анализ проводимого ранее лечения больных с использованием криопреципитата, набор групп испытуемых, осмотр пациентов, забор биологического материала, ассистенция на операциях, ведение медицинских историй. Автор самостоятельно формировала регистр данных больных с гнойным пиелонефритом и осуществляла мониторинг больных на протяжении всего периода лечения. Автором подробно изучена и обработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного исследования, выполнен математический анализ данных, сформированы результаты и выводы исследования.

Публикации

В рамках диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских и докторских диссертаций.

Получен патент на изобретение № 2715143 от 25 февраля 2020 года «Способ прогнозирования развития гнойного пиелонефрита» (Приложение А).

Зарегистрирована база данных «Комплексная консервативная терапия больных с острым гнойным пиелонефритом» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621073 от 21.06.2019) (Приложение Б).

Структура и объём диссертации

В состав диссертации вошли следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Данная диссертационная работа представлена на 180 страницах машинописного текста, содержит: 34 таблицы, 8 формул и 41 рисунок, 2 приложения.

Список используемой литературы включает в себя 176 наименований, из них 76 отечественных и 100 иностранных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Острый пиелонефрит. Распространенность.

Этиология и патогенез

Острый пиелонефрит представляет собой бактериальный воспалительный процесс в собирательной системе и паренхиме почки. По мнению Н.А. Лопаткина пиелонефрит это острое неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, включающее в себя поражение чашечно-лоханочной системы, паренхимы почек и межпочечной ткани [20]. В конечной стадии заболевания воспалительный процесс затрагивает кровеносные сосуды и почечные клубочки.

Данные статистики по РФ говорят о увеличении уровня заболеваемости мочевыводящей системы в течение последние 5 лет на 7,6%. Из числа заболевших воспалительный процесс в почках обнаружен более чем у 2,2 млн. [3], что обусловлено ростом вирулентности микроорганизмов и изменением развития инфекционного процесса в почке при нарушенной реактивности организма, подавлением иммунных реакций вследствие антибактериальной терапии, отрицательного влияния экологических и социальных факторов, улучшением диагностики [115].

На основании информации, полученной из различных источников, доля заболевания острым пиелонефритом составляет 14-22% от числа всех заболеваний почек [10]. Пол и возраст являются важными показателями, от которых зависит частота возникновения острого пиелонефрита. Выявляемость пиелонефрита в детском возрасте: мальчики 1%, девочки 3% от всех заболеваний. Во взрослом возрасте в 4-5 раз чаще обнаруживается у женщин, чем у мужчин. Такое соотношение обусловлено особенностями анатомии женской мочеполовой системы. Также риск заболеваемости острым пиелонефритом выше у женщин, имеющих несколько половых партнеров. Частота возникновения пиелонефрита

у мужчин возрастает после 50 лет, за счет заболеваний предстательной железы, приводящих к нарушению уродинамики [115]. Из общего числа заболевших острым пиелонефритом у 17% образуются рубцовые изменения в паренхиме почек, у 10-20% – гипертензия. Смертность среди женского населения составляет 16,5 человек на 1 000 больных острым пиелонефритом, 7,3 на 1 000 среди мужчин [3]

Острый пиелонефрит нередко осложняет течение других урологических заболеваний [125]. У 64% больных острый серозный пиелонефрит переходит в его гнойную форму, а более чем у трети уже при первичной диагностике определяются различные его виды: апостематозный пиелонефрит, карбункул или абсцесс почки. Развитие заболевания протекает с выраженной интоксикацией и сопровождается септическим шоком, при котором смертность 60-92%. Процент нефрэктомий достигает 25-50% среди больных с гнойным процессом. Послеоперационная летальность составляет 18,9-28,7% от числа оперированных по поводу гнойного пиелонефрита [97]. Острый пиелонефрит – заболевание наиболее часто встречаемое в урологии, требующее оказания неотложной медицинской помощи [76]. Известно несколько путей проникновения инфекции в почки – восходящий (уриногенный), гематогенный, контактный или имплантационный. Допускается лимфогенный путь заноса инфекции из брюшной полости в почки.

Факторами, предрасполагающими к развитию заболевания, являются различные по характеру и этиологии нарушения оттока мочи, крово- и лимфообращения [20]. Высоко артериализированный корковый слой почечной паренхимы инфицируется вследствие проникновения инфекции в почку гематогенным путем. Существует мнение, что воспалительный процесс в почке не возникает без предварительного нарушения внутриорганной гемоциркуляции или уродинамики [110]. Этиопатогенез острого не обструктивного пиелонефрита нередко ассоциируется с восходящим уриногенным путем инфицирования почек, с инфицированными рефлюксами ее в лоханочную систему, с повышением внутри лоханочного давления мочи.

Для возникновения острого пиелонефрита необходимо наличие болезнетворного микроорганизма и факторов, способствующих его размножению в макроорганизме. Бактериурия самостоятельно не ведёт к возникновению острого пиелонефрита (бактериурия без нефрита), так как его появление возможно лишь при нарушении функции или повреждении почки [101], а также при наличии общих и местных предрасполагающих факторов.

Основными предрасполагающими факторами развития пиелонефрита являются:

- нарушение пассажа мочи по мочевым путям (обструкция, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, МКБ, ДГП, беременность, нейрогенный мочевой пузырь, врождённые аномалии, нарушение функции тазовых органов и т.д.);
- нарушение общей сопротивляемости организма (иммуносупрессия, иммунодефицит, сахарный диабет и т.д.);
- ятрогенные (инструментальные повреждения и катетеризация мочевого пузыря, операции на мочевыводящих путях и смежных органах);
- очаги хронической, преимущественно, генитальной инфекции [167].

Совокупность двух и более факторов приводит к развитию острого пиелонефрита.

Острый пиелонефрит может быть вызван как грамположительной, так и грамотрицательной флорой. У большинства больных инфицирование происходит из собственной каловой флоры, что является разновидностью аутоинфекции. При исследовании «ДАРМИС» (2011), проводимом на территории России, были получены результаты, указывающие на *Escherichia coli* (условно-патогенный микроорганизм), как на основного возбудителя инфекции мочевыводящих путей [149]. *Escherichia coli* в большом количестве обнаруживается в моче инфицированных больных, и ее экскреция наблюдается у 62,1% пациентов при осложненном и 64,6% при неосложненном пиелонефрите. *Proteus* и *Enterobacter* обнаруживается до 28% больных. Реже встречались: клебсиелла, синегнойная палочка, стафилококки, стрептококки [121]. У многих микроорганизмов

(синегнойная палочка, *Escherichia coli* и др.) развивается в настоящее время устойчивость ко всем антибактериальным препаратам за счет сложной энзимной системы защиты метало-бета-лактамаз [122], преодолеваемой дорогостоящими карбопинемами. ВОЗ предполагает в ближайшем будущем развитие у всех микроорганизмов такой системы защиты при невозможности создания новых антибиотиков, способных преодолеть такого рода защиту за столь короткий срок. Также поддержанию воспалительного процесса в мочеполовых органах способствует снижение иммунобиологической защиты организма к инфекционным агентам [84].

Микробные ассоциации наблюдаются около у 20% больных. Наиболее частое сочетание – кишечная палочка и энтерококк. Грамотрицательной флоре свойственно колонизироваться преимущественно в просвете мочевыводящих путей, стафилококки же и стрептококки, с присущим им тропизмом к почечной паренхиме, распространяются из очагов воспаления гематогенно и вызывают гнойно-воспалительный процесс в межуточном веществе мозгового слоя почки [115]. В работах А.Я. Пытеля в 1969 году было озвучено, что полирезистентные формы микроорганизмов появляются вследствие смены возбудителя инфекционного процесса на протяжении заболевания. Проведённые в дальнейшем исследования участков мочевой системы, нашли различия микробной флоры, хотя они были получены у одного больного [123].

По литературным данным выделяются несколько путей проникновения инфекции в почку и наиболее распространённым является восходящий путь инфекции. Здесь уместно отметить, что частота пиелонефрита у женщин выше, чем у мужчин, и составляет более 80% всех наблюдений [161]. Это объясняется тем, что женская уретра короче, чем мужская, в ней нет антибактериального фактора типа простатической жидкости. Травма уретры при половых контактах, гормональные изменения у женщин, способствующие прилипанию бактерий к слизистой оболочке, также являются причинами более частого возникновения пиелонефрита у женщин. В прилипанию участвуют реснички бактерий и адгезивные бактерии и способствуют колонизации (накоплению) бактерий

в дистальной уретре [79]. В результате инфекционного процесса распространение инфекции происходит за счет отека слизистой, нарушения перистальтических движений стенок мочевых путей, появления остаточной мочи и последующего усиления размножения бактерий.

Развитие цистита и бактериурии происходит таким же путем. Бактериурия в большинстве случаев протекает бессимптомно и может явиться пусковым моментом в возникновении острого пиелонефрита [83].

Важную роль в возникновении острого пиелонефрита отдают пузырно-мочеточниковому рефлюксу, который может быть первичным и вторичным.

Первичный рефлюкс наблюдается при изменениях в области впадения мочеточника в мочевой пузырь. В норме мочеточники впадают в мочевой пузырь, формируя подслизистый тоннель длиной 1-3 см и образуют клапанный механизм, препятствующий рефлюксу. У многих лиц, как женского, так и мужского пола, мочеточник не образует тоннель и впадает в мочевой пузырь под прямым углом, не создавая запирающего механизма. Таким образом, при повышении давления в мочевом пузыре моча легко проникает в мочеточник, а оттуда в почку. Подобный путь возникновения пиелонефрита наблюдается чаще у женщин, поскольку они более склонны к инфицированию нижних мочевых путей.

Вторичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс возникает у людей с нормальным или почти нормальным пузырно-мочеточниковым соустьем и обусловлен отеком подслизистого и слизистого слоя мочевого пузыря с нарушенной его сократимостью и повышенным внутрипузырным давлением [90].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс может возникать на фоне высокого и низкого давления в мочевом пузыре, причём последний вариант возникает чаще и обусловлен большим числом причин, поэтому является наиболее опасным [165].

При проникновении в мочеточник происходит распространение инфекции уриногенно по просвету вверх и по стенке мочеточника. Достигнув лоханки и чашечек инфекционный агент провоцирует отек слизистой и сужение лоханочно-мочеточникового сегмента с нарушением сократительной способности мочеточника и относительным застоем мочи. Проводником для инфекционного

начала служит субэпителиальная ткань мочеточников, представляющая непрерывный слой, соединяющийся с межуточной тканью почки [91].

Исследования с культурой *Escherichia coli* показали, что относительно малое число подтипов ее обнаруживается при инфекциях мочевыводящих путей, человеческий кишечник способен колонизировать *Escherichia coli* в гораздо большем количестве. Распространение этого микроорганизма в мочевыводящих путях связано с наличием ворсинок у некоторых штаммов. Ворсинки связываются с белком в слизистой нижнего мочевого тракта и не удаляются с током мочи. Если им удастся подняться по мочеиспускательному каналу в мочевой пузырь, то бактериям, не обладающим такими ворсинками, не удастся закрепиться и они удаляются с током мочи. Некоторые штаммы *Escherichia coli*, которым удалось подняться вверх против тока мочи, изменяют свою клеточную поверхность и запускается экспрессия Р-ворсинок. Они позволяют кишечной палочке прикрепляться к Р-антигену группы крови, который обнаруживается на клетках почечных лоханок.

Бактерии также могут секретировать вязкие субстанции на своей поверхности. Данные субстанции увеличивают прилипание бактерий к стенкам мочевыводящих путей неспецифическим способом [88].

Артериальная гипоксия коры почки возникает за счет тесной связи сосудов почек и иннервации верхних мочевых путей и на прямую зависит от длительности ухудшения уродинамики. Нарушенное кровообращение в почке приводит к развитию гипоксии верхней трети мочеточника и чашечно-лоханочной системы, дискинезии и дистонии верхних мочевыводящих путей, так как их питание осуществляется системой магистральных почечных сосудов, таким образом, формируется замкнутый круг [115].

В дальнейшем, при восходящем пиелонефрите инфекция проникает в общий кровоток путём лоханочно-почечных рефлюксов и далее вновь попадает в почку, вернувшись по артериальной системе, как и при гематогенном пути проникновения инфекции.

Следует отметить, что иногда отдельно выделяется, характерный для правой почки, лимфогенный путь распространения инфекции, так как нет разделения между лимфатической системой правого мочеточника и лоханкой с лимфатической системой восходящей ободочной кишки. Данным процесс способствует проникновению бактерий из толстого кишечника напрямую в почку. Заболевание, как правило, вызывают постоянные обитатели толстого кишечника – грамотрицательные патогенные микробы [155].

Инфекция из кишечника попадает сначала в кровоток, потом в почку. Ряд авторов считает, что лимфатическая система почки, не может служить путём проникновения инфекции в почку, т.к. является естественным дренажем [128].

Большую роль в возникновении пиелонефрита отводят нарушению венозного оттока вызванного сдавлением почечной вены растянутой лоханкой. За счёт венозного стаза наступает полнокровие почки, что приводит к увеличению концентрации бактерий, в частности, в венозных капиллярах и проникновению инфекции в межпочечную ткань [123]. При попадании бактерий в кровеносное русло и лимфатические пути из очагов инфекции (кариозные зубы, миндалины, уши, кожа, гениталии, мочевые пути и т.д.), запускаются процессы фагоцитоза, в результате которых происходит гибель микроорганизмов и их распад.

Параллельно с размножением бактерий происходит накопление в крови эндотоксинов, попадающих через пиеловенозные рефлюксы.

Вместо форникального рефлюкса, при условии продолжительной окклюзии мочевых путей, образуется каликовенозный шунт, через который моча с насыщенной микробной флорой, эндотоксинами и гноем попадает непосредственно в кровь, даже при незначительном повышении внутри лоханочного давления. Это обеспечивает бактериемию и токсемию, вследствие которых, развивается озноб, гипертермия, интоксикация [133]. При отсутствии адекватной защитной реакции организма происходит снижение артериального давления и состояние трактуется как уросепсис [85].

Выведение экзотоксинов и продуктов распада веществ приводит к повреждению мембраны почечных клубочковой, увеличивая ее проницаемость

для микробной флоры. Небольшое число микробных тел не приводит к нарушению гомеостаза. При не прекращающемся поступлении микробов в кровеносное русло, повреждённая мембрана почечного клубочка способна пропускать неповреждённые бактерии в просвет извитых канальцев, это обуславливает бактериурию при гематогенном пути проникновения инфекции.

В изотоничной первичной моче извитого канальца первого порядка при высокой концентрации глюкозы и аминокислот возникает бурное размножение микробов. При попадании в извитой каналец второго порядка микробы лишаются питательных веществ за счёт реабсорбции глюкозы и аминокислот и начинают массивную агрессию против клеток канальцевого эпителия. Клетки гибнут, базальная мембрана разрывается во многих местах, и инфицированная моча изливается в межуточную ткань [172].

Эти этапы развития гнойного пиелонефрита универсальны для развития апостематозного пиелонефрита и карбункула почки.

Затем, в зависимости от общих и местных защитных реакций организма и достаточной вирулентности микробной флоры, может возникнуть или не возникнуть нагноение первичных перитубулярных инфильтратов.

При нагноении первичных перитубулярных инфильтратов гнойники располагаются в поверхностных слоях почки, практически подкапсульно - мелкие и достаточно много, что обусловлено массивной инвазией инфекции через клубочки и поверхностным расположением извитых канальцев второго порядка. Таким образом формируется апостематозный пиелонефрит.

При отсутствии нагноения первичных перитубулярных инфильтратов возникает диффузный воспалительный процесс в межуточной ткани (острый тубулоинтерстициальный нефрит). При отсутствии адекватной терапии, этот этап служит отправной точкой в развитии карбункула почки [107].

В результате диффузного воспалительного процесса в межуточной ткани, который вовлекает в процесс стенки внутриорганных артерий, возникают

явления эластофиброза, и, как финал, тромбоз артериол с полным прекращением кровотока.

В дальнейшем микробы ишемизированного участка получают благоприятные условия для размножения с последующим формированием отграниченного конусовидного участка гнойно-некротического распада ткани почки – карбункула [1].

При затянувшемся течении, когда первоначальные очаги гнойно-некротического распада отграничиваются лейкоцитарным валом и фиброзной капсулой, а в дальнейшем подвергаются гнойному расплавлению, формируется абсцесс почки. Процесс приобретает хроническое необратимое течение, требующее оперативного лечения.

Таким образом, патогенез и этиология гнойного пиелонефрита достаточно изучены, однако недостаточно известно влияние гнойного пиелонефрита на эндотелий сосудов почки и его восстановление после перенесенного воспалительного процесса.

1.2 Роль маркеров дисфункции эндотелия

Эндотелий – это внутренняя выстилка сосудов общей площадью около 900 кв. м, общим весом около 1 кг и состоящая приблизительно из $1,6 \times 10^{13}$ клеток. Эндотелиоциты в составе эндотелия выполняют различные функции и рассматриваются З.А. Лупинской (2003), как огромная эндокринная железа, имеющая выраженную метаболическую активность [81]. Эндотелий, находясь в непосредственном контакте с кровью получает сигналы:

- гуморальным путем, воздействуя циркулирующими веществами крови на рецепторы, находящиеся на люминальной поверхности эндотелия;
- сдвигом напряжения кровотока в случае изменения линейной скорости;

– взаимодействием клеток крови с чувствительными структурами эндотелиоцитов.

В почках расположено около 30% всей эндотелиальной выстилки сосудов организма [154]. В эндотелии сосудов продуцируются:

– вазоактивные гормоны (тромбоксан, эндотелин, простагландин, NO);
– факторы коагуляции и воспаления, обеспечивающие эндотелию участие в воспалении и в процессах регуляции функции почек [169]. Дисфункция эндотелия определяется как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование различных биологически активных веществ [145].

В основу эндотелиальной дисфункции положено генерализованное повреждение гомеостаза и дисбаланс эндотелий-продуцирующих факторов сокращения (эндотелин-1, ангиотензин, оксиданты), а также расслабления сосудов (NO) [170]. Последующие процессы в стенке сосудов зависят от степени дисбаланса и возможностей эндотелиоцитов противостоять ему [50].

Распространение возбудителей инфекции гематогенным путем, невозможно без повреждения сосудистого русла [109]. При накоплении антигенов, активизируется реакция «антиген – антитело» между антителами больного и инфекционным антигеном. Реакции протекают на поверхности эндотелия внутренних стенок артериол, венул и капилляров и приводят к их дисфункции. Поврежденные клетки эндотелия запускают процесс локального тромбообразования, снижая антитромботический потенциал и стимулируют продукцию тканевого фактора, что способствует усилению агрегации тромбоцитов и генерации тромбина, а также стимулируют свертывание крови. Повышение чувствительности нейтрофилов к фактору, активирующему тромбоциты с помощью селектинов принимают участие в высвобождении протеаз и оксидантов, усиливающих повреждение эндотелия [127].

Повреждение цитокинами эндотелия сосудов микроциркуляторного русла ухудшает синтез компонентов гликокаликса, повышает проницаемость плазменных белков в интерстиций сосудистой стенки, вплоть до их «утечки»,

приводит к стазу и формированию микротромбов, в результате чего нарушается перфузия тканей и развивается органная дисфункция [148].

Острый воспалительный процесс и появление трансцеллюлярных каналов и пространств между эндотелиоцитами приводят к системному повышению проницаемости стенки ковеностных сосудов для макромолекул [13, 27]. Далее повреждающее действие на эндотелий происходит за счет активации системы комплемента, коагуляции и фибринолиза. В связи с этим системной воспалительной реакции присуща высокая микрососудистая проницаемость для белка, приводящая к лейкоцитозу и лихорадке. При нормальных условиях чрезваскулярная утечка альбумина в интерстиций сосудистой стенки составляет около 4-5% внутрисосудистого пула в час, но при наличии септического процесса она может достигать 20%. Депонирование альбумина в тканях происходит на фоне функциональной недостаточности лимфатической системы, а развивающаяся гипоальбуминемия сама вызывает увеличение сосудистой проницаемости, создавая замкнутый круг [92].

Функциональная недостаточность эндотелия – это критический момент в развитии системой воспалительной реакции. По степени нарушения функций эндотелия можно определять раннее начало развития системной воспалительной реакции при острой хирургической патологии [124].

Повышение концентрации в плазме крови самого изученного маркера эндотелиальной дисфункции – vWF происходит вследствие повреждения эндотелия сосудов разными факторами, включая инфекционное воспаление [156] и часто сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови.

Анализ описанных ранее процессов регуляции активности эндотелиоцитов и развития нарушений функции эндотелия позволяет констатировать их многостадийность [175]:

I стадия – компенсаторная, определяется усиленной продукцией клеток эндотелия за счет возросших требований сосудистой системы;

II стадия – промежуточная, характеризуется нарушением секреции факторов, отвечающих за координацию межклеточного взаимодействия, тонус сосудистой стенки, систему гемостаза. На этой стадии повреждается естественная барьерная функция эндотелия и усиливается его проницаемость для всех возможных компонентов плазмы крови, таких, как моноциты, цитокины, эндотелин-1 и др.;

III стадия – декомпенсаторная или стадия структурно-метаболического истощения эндотелия. На этой стадии происходит десквамация и разрушение эндотелиальных клеток с замедлением их регенерации. Повреждение эндотелия происходит на фоне продукции NO и NOS. Синтез NO происходит под действием eNOS и nNOS, а образование iNOS, провоцирует интерлейкин (ИЛ-1), интерферон γ , ФНО- α и липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов [139]. NO выполняет большое количество действий, как вторичный мессенджер [136]. Основным условием для синтеза множества активных форм кислорода является оксидативный стресс (перитонит) при котором угнетается продукция eNOS и замедляется образование NO, ответственного за вазодилатацию [102]. Дисбаланс, при котором происходит усиление вазоконстрикторных механизмов вызывает 1000-кратное увеличение синтеза NO относительно eNOS и активацию iNO. Таким образом, eNOS стимулирует образование NO, а при усиленной потребности в нем сменяется на iNOS [100], выделяемый различными клетками [99]. Образованный NO не оказывает вазодилатирующего эффекта [171], а при его накоплении увеличивается синтез провоспалительных простагландинов и активных форм кислорода. В будущем несколько путей развития событий в зависимости от присоединения NO к химической группе и образования стабильных метаболитов NO (нитрат (NO_3^-), нитрит (NO_2^-), S-нитрозотиол, 3-нитротирозин).

В это время активация роста сосудов происходит на фоне повреждения тканей и оксидативного стресса (перитонит) при участии эндотелия. Главный фактор развития ангиогенеза – повышение проницаемости эндотелия за счет действия NO. После повышения проницаемости эндотелия, цитокины

и ангиогенные факторы стимулирует разрастание поврежденных эндотелиальных клеток с последующим их «созреванием», дифференцировкой вновь образованного сосуда или его ремоделированием с переходом в более стабильное состояние [129]. При продолжительной адаптации тканей в условиях оксидативного стресса необходимо усиление ангиогенеза. Повышение продукции цитокинов при низком уровне микроциркуляции в свою очередь приводит к поражению эндотелия сосудов и стимуляции системного внутрисосудистого воспаления [12, 13]. Снижение уровня защиты эндотелия [142] происходит под действием ONOO-, образованного при соединении супероксидного O₂- и NO [45]. В это время O₂- и NO оказывают протективное действие на клетки, защищая их от повреждения за счет наличия собственных антиоксидантных систем [87]. В нормальных условиях, O₂- быстро выводится СОД, а NO переходит из тканей в эритроциты [141] и под действием оксигемоглобина преобразуется в нитрат. Синтез NO происходит в короткие сроки и в больших объемах, за счет короткого (менее 1 секунды) периода полувыведения. После синтеза NO незамедлительно вступает в реакцию с O₂-. Увеличение продукции NO и O₂- приводит к повышению синтеза ONOO-, этот процесс называется «треугольник дьявола». «Традиционные» же антиоксиданты взаимодействуют с метаболитами кислорода только в острой стадии повреждения эндотелия [141].

Обращает на себя внимание процесс синтеза большого количества специфических рецепторов или молекул клеточной адгезии и биологически активных веществ в эндотелии сосудов. vWF, являющийся сложным мультимерным адгезивным гликопротеином, синтезируемым мегакариоцитами входит в их число [12, 144]. Его основная физиологическая роль заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к поврежденной эндотелиальной выстилке кровеносных сосудов и стабилизации VIII фактора плазмы крови, предотвращающего его инактивацию протеазами плазмы крови. В патологических условиях vWF координирует продукцию фибрина и усиливает тромбирование в месте повреждения сосудов. vWF гораздо быстрее и в большем количестве секретруется из тромбоцитов и эндотелиальных клеток. vWF может выступать,

как реактант острой фазы воспаления [22]. Определение его концентрации более достоверно для выявления повреждения эндотелия, чем С-реактивного белка, так как vWF наиболее специфичен при демонстрации дисфункции эндотелия сосудов. Оценка его уровня в крови определяет причину и степень тяжести заболевания. Процессы нарушения коагуляции и фибринолиза с развитием тромбообразованием приводят к дисфункции эндотелия. Ввиду этого vWF опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным клеткам и способствует образованию субэндокардиальной соединительной ткани [87]. Известный коагуляционный каскад запускается агрегацией и адгезией тромбоцитов на поврежденной стенке кровеносных сосудов. Каждой субъединице vWF присущи свои виды связи с гепарином, коллагеном, гликопротеинами и фактором VIII.

Таким образом, фактор Виллебранда отвечает, прежде всего, за обеспечение микроциркуляторного гемостаза. Для усиления этого процесса vWF связывается с первичным матриксом во время воздействия на субэндокардиальный матрикс стенки кровеносных сосудов. На образование тромбоцитарной пробки влияет скорость связывания vWF с тромбоцитами. Показано, что сцеплению тромбоцитов и vWF способствуют рецепторы IIb/IIIa гликопротеина, после активирования тромбоцитов [159]. В целом, повышенное содержание vWF косвенным образом указывает на прогрессирование дисфункции эндотелия.

В последнее время все чаще появляются работы об универсальности пускового механизма при развитии сепсиса [12, 57]. Атрибутное условие системной воспалительной реакции – нарушение структуры и функционирования эндотелиоцитов на уровне посткапиллярных венул и, как следствие, нарушение микроциркуляции во всех органах в разной степени [118].

Продукция цитокинов и адгезивных молекул, а также повреждение эндотелия сосудов стимулируют экссудативно-деструктивный воспалительный процесс [168], повышение концентрации белков острой фазы воспаления [130] с включением каскадного механизма свертывания крови [44]. Дисфункция эндотелия представляется, как неадекватная (увеличенная или сниженная) продукция различных биологически активных веществ в эндотелии [78].

В основу эндотелиальной дисфункции положено генерализованное повреждение механизмов гомеостаза с дисбалансом, продуцируемых эндотелием, показателей вазодилатации (NO) и вазоконстрикции (в том числе эндотелин-1) [164].

Дальнейшие события в стенке сосудов зависят от степени дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему [58].

Для анализа функционирования эндотелия оценивается концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови, синтезируемого в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, гепатоцитах, эпителиоцитах молочных желез, мезангиальных клетках почек, нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, клетках Сертоли. В нормальных условиях эндотелин-1 оказывает вазодилатирующее действие на сосуды за счет выделения оксида азота и простаглицина, при увеличении его концентрации повышается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов [108], мезангиальных клеток, фибробластов, эндотелиоцитов. Также он усиливает выработку коллагена, синтез фибрина гладкомышечными клетками сосудов, фибронектина мезангиальными клетками. У взрослого человека в норме содержится 0,1-1,0 фмоль/мл эндотелина-1 в сыворотке крови [47].

По глубине нарушения функций эндотелия сосудов можно судить о раннем развитии СВР, в частности при острой хирургической патологии [7, 36].

Чрезмерное образование активных форм кислорода может привести к дестабилизации мембран самих фагоцитирующих клеток, оксидантному повреждению окружающих тканей и эндотелия [41].

Повышение активации лейкоцитов провоцирует развитие органной дисфункции эндотелия. Активные формы нейтрофилов увеличивают адгезию и транспорт лейкоцитов через эндотелиальный слой, продукцию вазоактивных продуктов, образование «пробок» в капиллярах, сжатие и деформацию капилляров отёком интерстициальной ткани, снижают уровень микроциркуляции. Повышение активности лейкоцитов способствует повреждению эндотелия сосудов с высвобождением цитотоксических медиаторов, активных форм

кислорода, простаноидов, лизосомальных ферментов [160]. Образование генераций свободных радикалов и секреция протеаз оказывают негативное влияние на реологические свойства, усиливают агрегацию и уменьшают деформируемость эритроцитов, делая это через активированные полиморфноядерные лейкоциты [80], что способствует механическому повреждению эндотелия сосудов.

Непрямой иммунофлюоресцентный и биохимический анализ крови обнаружили индуцирующее действие адгезированных нейтрофилов на разрушение комплекса эндотелиальных кадгеринов и утрату их латеральной соединяющей функции [86]. Прилипание лейкоцитов к эндотелиальному слою способствует росту проницаемости сосудистой стенки [153].

Перемещение и адгезия лейкоцитов зависят от продолжительности ишемии [120]. При длительной ишемии образуются микроагрегаты лейкоцитов с формированием локального, взаимосвязанного с продукцией тканевого фактора [143]. Это все приводит к развитию ишемии в очаге воспаления.

Все ранее изложенное привело нас к необходимости разработки патогенетической терапии с вектором на поврежденный эндотелий и нарушение кровотока в зоне воспаления.

1.3 Роль пресепсина в диагностике воспалительных процессов

В последние годы пристальное внимание уделяется новому маркеру синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса – пресепсину. Его впервые представили ученые медицинского университета Иватэ еще в 2005 г. [111]. Пресепсин (P-SEP, или CD14) описан, как высокоэффективный маркер септического процесса [19].

CD14 – поверхностный мембранный гликопротеин моноцитов/макрофагов. Также он выступает в роли рецептора для комплекса

липополисахаридсвязывающего белка (LPS-LPB) и непосредственно липополисахарида. На сегодняшний день в литературы описаны 2 формы CD14: растворимая (sCD14) и мембранная (mCD14). Образованный комплекс LPS-LPBP-CD14 циркулирует в крови и расщепляется катепсином D, и другими протеазами плазмы до высвобождения N-терминального фрагмента молекулы sCD14-subtype (sCD14-ST) молекулярной массой 13 кДа - P-SEP [104].

Пресепсину в последнее время уделяется особое внимание из-за его высокой специфичности, чувствительности и малым промежутком временем реакции до появления в крови в сравнении с другими маркерами сепсиса.

По результатам исследований выяснилось, что уровень P-SEP значительно повышается у больных с воспалительными инфекциями [166]. E. Spanuth и соавт. (2011) изучали концентрацию P-SEP у больных приемного отделения и выявили ее повышение в несколько раз при развитии тяжелого сепсиса нежели у септических пациентов при средней степени тяжести [103]. Содержание P-SEP прямо пропорционально шкалам оценки тяжести сепсиса APACHE II и SOFA. Его чувствительность для диагностики сепсиса приблизилась к 91,9%, несколько меньше у PCT – 89,9%, интерлейкина-6 (ИЛ-6) – 88,9%, культуры крови – 35,4% [166]. Таким образом P-SEP является перспективным маркером для диагностики сепсиса.

Определение концентрации P-SEP в крови позволяет в ранние сроки определить начало септического процесса, определить его тяжести и прогноз течения заболевания. В ходе проводимого ранее исследования ALBIOS оценивалось содержание P-SEP и PCT у 100 пациентов с тяжелым течением сепсиса и септическим шоком. Содержание P-SEP превышало уровень PCT в период оценки прогноза (AUC 0,69 и 0,56; $p=0,07$) [150].

В литературе описано еще одно интересное исследование, во время которого сравнивался уровень P-SEP в группах выживших и умерших пациентов больных сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком, где выявились существенные различия. В сравнении с ИЛ-6, СРБ и PCT уровень P-SEP был точнее всех для оценки риска смерти в течение 30 дней от начала сепсиса [137].

Ключевыми принципами терапии сепсиса являются: наиболее ранняя диагностика инфекционного очага, раннее начало интенсивной (в течение 1 ч) антибактериальной терапии. При этом определение уровня P-SEP проводится на аппарате PATHFAST (Япония) и занимает 21 мин, исследование может проводиться в цельной крови с гепарином или этилендиаминтетраацетатом и в сыворотке крови.

Уровень P-SEP повышается при системных инфекциях и сепсисе, вызванных грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями. Чувствительность P-SEP к инфекциям, подтвержденным гемокультурами, составляет около 100%. При сравнении чувствительности P-SEP, PCT и ИЛ-6 к грамположительной бактериальной флоре составляет 95,5; 95,5 и 100% и 77,8; 86,1 и 88,9% соответственно при грамотрицательной микрофлоре [150]. Таким образом, чувствительность P-SEP к грамположительной и грамотрицательной бактериальной инфекцией существенно не различается. Однако, при развитии вирусной инфекции или локальном воспалительном процессе, уровень P-SEP оставался неизменным.

Уровень P-SEP в случае развития сепсиса повышается раньше и быстрее (в течение 1,5-2,0 ч) остальных маркеров сепсиса, таких как прокальцитонин и С-реактивный белок острой фазы воспаления. Время полувыведения P-SEP в крови составляет около 0,5-1,0 ч. В связи с этим он надежно и быстро отражает степень эффективности терапии и дает возможность оперативного принятия клинических решений [140].

Достаточно много данных о диагностической роли пресепсина приводится в разных областях медицины, но в урологии он практически не используется, хотя является перспективным и надежным маркером септического воспаления. Вследствие этого одной из наших задач явилось внедрение определения уровня пресепсина в урологическую практику для оценки тяжести состояния пациентов уже в раннем воспалительном периоде и в ходе терапии, что, в свою очередь, может сократить и госпитализации, и количество оперативных вмешательств.

1.4 Изменения в системах гемостаза, мононуклеарных фагоцитов и иммунитета

На проникновение и распространение инфекционного агента макроорганизм немедленно включает множество механизмов защиты, мобилизации органов и систем. Наиболее важными являются система мононуклеарных фагоцитов (СМФ), иммунная система (ИС) и система гемостаза (СГ). J. Fine (1964) выдвинул гипотезу о влиянии септицемии – если она длится достаточно долго, то наряду с другими функциями организма нарушает дезинтоксикационную функцию ретикулоэндотелиальной системы (систему мононуклеарных фагоцитов) [174].

Иммуноглобулины имеют множество функций, основными из которых являются:

1. Нейтрализация токсинов вырабатываемых бактериями (IgG).
2. Активация комплемента (терминальные компоненты комплемента пробивают дыры на поверхности клеточной стенки и приводят к «осмотической» смерти, IgM и IgG), защита слизистых оболочек (подавление адгезии патогенов к поверхности слизистой оболочке, IgA).
3. Изменение формы бактерий и другого поглощаемого материала (IgM).
4. Иммобилизация бактерий (нарушение подвижности).
5. Опсонизация бактерий (напрямую или опосредованно путём активации комплемента, IgG).
6. Антителозависимая клеточная опосредованная цитотоксичность, вызванная разрушением микроорганизмов за счет высвобождения токсических субстанций – перфоринов [94].

Дефицит иммуноглобулинов может быть связан с гипоглобулинемией и подавлением выработки В-клеток в костном мозге [119].

Исследование уровня и баланса цитокинов является важным моментом для раскрытия механизмов активации иммунного реагирования в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний.

Цитокины представляют собой биологически активные вещества, продуцируемые клетками иммунной системы и влияющие на формирование иммунного ответа с обеспечением межклеточной кооперации [24]. Они, также могут выступать в качестве индукторов острой фазы воспаления [31] и использоваться при диагностике множества заболеваний, в том числе и при патологии почек [158], так как синтезируются транзиторно.

Увеличение продукции таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α у больных пиелонефритом выступают критериями активности воспалительного процесса [38].

J.F. Vermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejarazu (2007) [89] выразили свое мнение о необходимости оценки уровня цитокинов в крови у больных с воспалительными заболеваниями, тем более что продукция некоторых, к примеру, фактора некроза опухоли (ФНО- α) возрастает лишь при остром воспалительном процессе. Показано, что уровень ИЛ-8 в моче прямо пропорционально зависит от активности воспалительного процесса в мочевыделительной системе [38].

1.5 Нарушения микроциркуляции

Достаточно большая роль в развитии и поддержании воспаления в почках играет расстройство кровообращения. При уменьшении скорости кровотока происходит задержка и внедрение бактерий в ткань почки, поражая, в первую очередь, интерстиций мозгового вещества почек, формируя благоприятный фон (высокая концентрация аммония и осмолярность) для инвазии бактериальной флоры [66]. При гистологическом анализе тканей с нарушенной

микроциркуляцией определяются тромбы в венозных сосудах, стаз в капиллярах, нарушение проницаемости стенок сосудов, что приводит к усиленному проникновению и размножению бактерий в интерстициальной ткани почек [69].

Нарушение микроциркуляции приводит также к формированию гипоксии и метаболическому ацидозу в тканях почки с последующим угнетением обменных процессов, накоплением и циркуляцией в крови протеолитических ферментов и биологически активных веществ, образованных при гибели бактерий, разрушении лейкоцитов и тучных клеток [16]. Повышение уровня биологически активных веществ в крови приводит к альтерации эндотелия сосудистой стенки, дальнейшему усилению адгезии и агрегации форменных элементов крови с формированием микротромбов, депонированием и гемоконцентрацией в зоне воспаления [105]. Ухудшение микроциркуляции приводит к уменьшению скорости биохимических реакций в тканях и ослаблению клеточных функций [73].

1.6 Современные методы лечения острого пиелонефрита

От правильности выбора метода терапии зависят результаты лечения острого пиелонефрита, а именно от своевременности дренирования почки и адекватности назначаемого лечения. Как правило, в начале терапии антибактериальные препараты подбираются эмпирически, поэтому важно правильно подобрать один антибактериальный препарат широкого спектра действия или рациональную их комбинацию. Не менее важен подбор доз и способа введения. Не менее важно максимально раннее начало антибактериальной терапии острого пиелонефрита. Перед эмпирической терапией, по мнению Н.В. Белобородовой и соавт. (1999), должны стоять определенные цели. Терапия должна быть клинически и экономически эффективной. Во время лечения пиелонефрита, важно создавать максимальную концентрацию антибактериальных средств в ткани почки, что

обусловлено первоочередным поражением межпочечной ткани при воспалении. При назначении антибактериальных препаратов нужно учитывать их действие на так называемые «проблемные» микроорганизмы и возможность накапливающийся в почках в необходимой концентрации. В связи с этим назначение при остром пиелонефрите нитрофурантоинов, нефторированных хинолонов, нитроксолина, тетрациклинов, хлорамфеникола ошибочно, так как их концентрация в крови и тканях почки ниже значений МПК основных возбудителей заболевания [113]. Также для эмпирической монотерапии, в связи с высокой резистентностью (>20%) основного возбудителя пиелонефрита – кишечной палочки, не должны быть рекомендованы цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефазолин), аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), аминогликозиды (амикацин, гентамицин) [98].

В практической деятельности используются различные схемы и алгоритмы антибактериальной терапии острого пиелонефрита.

Наиболее актуальной проблемой на сегодняшний день для терапии больных острым серозным, а, особенно гнойно-деструктивным пиелонефритом, является резистентность к антибактериальным препаратам. Необоснованная и нерационально назначенная антибактериальная терапия приводит к переходу воспалительного процесса в хроническую стадию и нарушает иммунную регуляцию, случаи повторного использования антибиотика одной группы, приводят к развитию устойчивости штаммов к АБ [34]. В разных регионах России в 2013 году было проведено многоцентровое исследование, которое показало высокий уровень устойчивости *E. coli* к ципрофлоксацину – 4%, ампициллину (37%), амоксициллину/клавуланату – 3%, ко-тримоксазолу (21%), к норфлоксацину, цефуроксиму – 2% [72].

Без своевременного и адекватного восстановления уродинамики в почке вылечить острый обструктивный пиелонефрит невозможно. Однако, даже при восстановленном оттоке мочи из почки возникают проблемы, связанные с формированием биопленки на оставшихся конкрементах в случае невозможности их удаления или фрагментах конкремента. Наличие дренажных систем,

без которых антибиотикотерапия неэффективна, провоцирует возникновение «катетер-ассоциированной» инфекции [5, 61], так образуется замкнутый круг, осложняющий лечение обтурационного пиелонефрита. Вследствие развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам, происходит удлинение периода антибактериальной терапии, за счет подбора и смены антибактериального препарата, увеличение сроков госпитализации и затрат на лечение.

Таких последствий, как развитие резистентности штаммов возбудителей к антибиотикам, проявления токсичности лекарств, можно избежать при назначении рациональной тактики антибиотикотерапии и правильном подходе к лечению. Рациональным с настоящее время считается назначение фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения [55]. Некоторые ситуации требуют использования карбапенемов для стартовой эмпирической терапии острого гнойного пиелонефрита [59].

Первичная оценка эффективности терапии проводится через 48-72 часа терапии. В случае отсутствия эффекта или недостаточной эффективности терапии проводится коррекция лечения. В момент времени, когда результаты микробиологического исследования не готовы, антибактериальная терапия подбирается также эмпирически. Замена цефалоспоринов I поколения проводится на цефалоспорины II или III поколения в сочетании с аминогликозидами. При неэффективности применения цефалоспоринов III поколения в комплексе с аминогликозидами назначаются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или карбапенема (меропинем, имипенем). Этиотропную терапию назначают после получения данных микробиологического исследования [75].

Длительность антибактериальной терапии острого серозного пиелонефрита составляет 10-14 дней, гнойного пиелонефрита – 14-20 дней. Решение о прекращении антибактериальной терапии принимается при нормализации клинической картины, анализов крови и мочи. У пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство по поводу острого гнойного пиелонефрита, антибактериальная терапия проводится до закрытия

нефростомического свища. Амбулаторное назначение антибактериальных препаратов проводится с учетом результатов антибиотикограммы [9].

Первичный гнойный пиелонефрит (единичный карбункул) возможно, лечить консервативно, в случае отсутствия ретенции чашечно-лоханочной системы. Вторичный гнойный пиелонефрит (апостематоз + карбункулы) лечится оперативно. Лечение проводится в объеме люмботомия, ревизия почки, нефростомия (при необходимости), декапсуляция и рассечение или иссечение карбункулов. При наличии единичных абсцессов почки возможно проведение чрезкожной пункции и дренирования абсцессов под УЗ-контролем. Наличие множественных абсцессов почки является показанием для операции в объеме люмботомия, ревизия почки, нефростомия (при необходимости), декапсуляция и рассечение или иссечение абсцессов с возможной нефрэктомией [116]. При этом цель операции – приостановить прогрессирование гнойно-деструктивного процесса в пораженной почке и предотвратить его возникновение в здоровой контралатеральной почке.

Антибактериальная терапия:

Антибактериальная терапия проводится в течение продолжительного времени. При серозном пиелонефрите имеют место быть короткие курсы терапии по 7-10 дней. Лечение неосложненного пиелонефрита легкой и средней степени достигает 10-14 дней.

К антибактериальным препаратам первого ряда при устойчивости *Escherichia coli* <10% относятся системные фторхинолоны [97], что определено их высокой биодоступностью, возможностью парентерального и перорального применения, широким спектром антибактериальной активности, высокой проникающей способностью в паренхиму почек и мочу [74]. Наиболее предпочтительны из числа фторхинолонов: левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин. При назначении в повышенных дозах оригинальных препаратов или высококачественных генериков, терапия неосложненного пиелонефрита сокращается с 7-10 дней до 5 (уровень доказательности 1b, степень рекомендации B) [95]. При всем прочем генерики должны оказывать доказанную

терапевтическую эффективность и обладать медленным высвобождением активного вещества. Сопутствующие заболевания, структурно-функциональные нарушения мочевых путей ослабляют защитные механизмы макроорганизма и приводят к риску развития осложненных инфекций мочевыводящих путей и неэффективности терапии. Показано, что успех в лечении такого серьезного осложнения, как калькулезный пиелонефрит, зависит от правильности выбора препаратов для эмпирической терапии [114].

В лечении гнойного пиелонефрита используются АБ широкого спектра действия с низкой устойчивостью к основным возбудителям инфекции [85]. Пациентам с гнойным пиелонефритом антибиотикотерапия изначально подбирается эмпирически, но только после дренирования мочевых путей и гнойных очагов в почке. Оптимально проведение деэскалационной терапии [33]. Назначение карбапенемов при деэскалационной терапии проводится с оценкой факторов риска осложнений: контакт пациента с медицинскими учреждениями; использование антибиотиков ранее; характеристика самих пациентов. Эмпирическая терапия проводится с учетом чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам и активности возбудителей в конкретном стационаре. Преимуществом для начальной эмпирической терапии осложненных инфекций мочевыводящих путей обладают следующие препараты [132]: защищенные аминопенициллины (Амоксицилин + Клавулоновая кислота); фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин); цефалоспорины II-III поколения (Цефураксим, Цефиксим, Цефтриаксон); аминогликозиды (Амикацин, Гентамицин); карбапенемы первой группы (эртапенем) [116]. Допустимы комбинации аминогликозидов защищенными пенициллинами или фторхинолонами, или цефалоспоринами. При выявлении грибковой флоры – амфотерицин В, флуконазол. Современные клинические рекомендации по терапии острого пиелонефрита предусматривают [56]:

1. Взаимодействие детских и взрослых урологов поликлиник при обследовании и лечении пациентов, страдающих пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей.

2. Профилактика рецидивирования инфекций мочевыводящих путей за счет адекватности лечения урогенитальных инфекций.
3. Необходимость подбора лечения для конкретного больного гнойным пиелонефритом.
4. В случае наличия единичного карбункула при необструктивном остром гнойном пиелонефрите показана консервативная терапия.
5. Лечение калькулезного пиелонефрита невозможно без восстановления уродинамики. Оптимальным методом дренирования мочевых путей является чрескожная пункционная нефростомия, через которую можно будет удалять конкременты.
6. Антибиотики для лечения калькулезного пиелонефрита должны обладать высокой способностью проникать в биопленки и в паренхиму почек в большой концентрации. Все это подходит под описание фторхинолонов, но увеличение устойчивости к ним у *Escherichia coli* не позволяет активно их использовать для эмпирической терапии. Ввиду этого при наиболее тяжелых гнойно-деструктивных формах острого калькулезного пиелонефрита предпочтение отдается карбапенемам второй группы (имипенем+ циластатин, меропенем, дорипенем).
7. Для максимальной эффективности избавления пациента от атаки пиелонефрита нужно полностью удалить конкременты из мочевых путей и, тем самым, профилактировать рецидив камнеобразования.

Выводы: антибиотики фторхинолонового ряда являются препаратами первой линии в лечении острого пиелонефрита, за счет хорошей проникающей способности и создания высоких концентраций препарата в тканях почек, а также обладающих высокой бактерицидной активностью в отношении основных видов возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Для максимальной эффективности нужно использовать оригинальные препараты или генерики высокого качества с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам.

Ю.М. Есилевский (2007) рекомендует дополнительно использовать реополиглюкин, курантил, эскузан, трентал (пентоксифиллин), венорутон (троксевазин) для коррекции гемодинамических расстройств.

Иммунотерапия:

Использование иммунобиотерапии для лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей оказывает стимулирующее влияние на продукцию эндогенного интерферона и Т-лимфоцитов, увеличивает уровень IgA в моче. Препаратом данной групп является Уро-ваксом (лиофилизированный лизат *Escherichia coli*). Принимать препарат нужно один раз в день одну капсулу натощак или за 30 мин до еды ежедневно в течение 3 мес., далее в течение 10 дней каждого месяца до 6 мес. [71]

Озонотерапия:

Озон способен разрушать и выводить различные токсические вещества за счет окислительных способностей [68].

Озонотерапия при остром пиелонефрите нормализует парциальное давление углекислого газа и кислорода венозной крови пациентов, снижает концентрацию лактата и бикарбоната до нормы (после 3-5 сеансов). Проведение курса озонотерапии в общей дозе от 0,9 до 6 мг способствовало купированию острого пиелонефрита, улучшению реологических свойств крови к концу лечения [29]. Также неуклонно уменьшался до нормы уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в моче, нормализовывалась концентрация щелочной фосфатазы, снижалась эндогенная интоксикация, что указывало на высокую эффективность озонотерапии в лечении острого пиелонефрита.

Применение криопреципитата:

Ключевой момент патогенеза гнойно-воспалительного процесса это тромбообразование и нарушение микроциркуляции. Спазмы артерий и десквамация эндотелия вызывают гипоксию за счет морфофункциональных нарушений микроциркуляторного русла уже в ранние сроки. Для гипоксии характерн сброс артериальной крови через артериоло-венулярные шунты

в венозную систему и расширение пре-, посткапилляров и венул с замедлением в них кровотока [17]. В связи с этим скорость кровотока в тканях замедляется, это приводит к образованию агрегантов форменных элементов крови (сладж-синдром) с пристеночным отложением фибрина, стазу и гемолизу эритроцитов в просвете мелких сосудов. В сосудах мелкого и среднего калибра в слизистой и подслизистой оболочках формируются преимущественно фибриновые тромбы [65]. Цитокиновое повреждение эндотелия микрососудов приводит к нарушению производства компонентов гликокаликса, повышению проницаемости – «утечке» белков плазмы в интерстициальную ткань, стазу, микротромбозу, с развитием тяжелых нарушений тканевой перфузии и развитием органной дисфункции [51, 60].

Повышение системной проницаемости сосудистой стенки для макромолекул при остром воспалении возникают за счет образования трансклеточных каналов и пространств между эндотелиоцитами с использованием медиаторы воспаления [14]. В дальнейшем, по имеющимся данным, активация фибринолиза, свертывания крови и системы комплемента провоцировала органическое повреждение эндотелия.

Увеличение общей проницаемости микрососудов для белка является характерной особенностью синдрома системных воспалительных реакций, таких как лейкоцитоз и лихорадка. Транспорт альбумина в интерстиций при септических процессах увеличивается до 20% в час от внутрисосудистого пула, когда оно норме всего 4-5%. В этом случае происходит нарушение функционирования лимфатической системы, приводящее к нарушению отложения альбумина в тканях и вследствие этого, развивающаяся гипоальбуминемия самостоятельно вызывает увеличение проницаемости сосудистой стенки [152], создавая порочный круг.

Для устранения вышеописанных нарушений необходим препарат, способный оказывать разнообразные действия, а именно, гемостатическое, регенераторное, противовоспалительное и иммуномодулирующие и будет хорошо совместим

биологически с организмом человека. Под такое описание подходит криопреципитат [173] содержащий достаточное количество фибронектина.

Среди молекул медиаторов, вовлеченных в сложный механизм иммунного воспаления в почке, важную роль в настоящее время отводят фибронектину [106], оказывающему стимулирующее влияние на фагоцитоз и «респираторный взрыв» макрофагов. Фибронектин будучи универсальным опсоном во многом определяет и моделирует фагоцитарное действие ретикуло-эндотелиальной системы в элиминации дегенерирующих тканей и в защите от локальной инфекции. За счет хемотаксического действия фибронектина происходит скопление фибробластов в области воспаления. Помимо фагоцитоза, фибронектин участвует в свертывании крови, фибринолизе, репарации тканей, восстановлении микроциркуляции и регуляции клеточных взаимодействий [67, 112]. Основная функция фибронектина плазмы крови - опсоническая. Во время острого течения воспалительного процесса фибронектин участвует в обезвреживании и элиминации вирусов, эндо- и экзогенных патологических микрочастиц, стимулировании фагоцитоза. Фибронектин также выступает маркером острой фазы воспаления [113].

Сильная опсонизирующая функция фибронектина осуществляется за счет связывания бактериальных агентов в месте внедрения и в крови, характеризуя опсонизирующую способность плазмы крови. Фибронектин способен усиливать миграцию фагоцитов, участвует в инактивации токсинов и участвует в репаративных процессах [113]. Содержащийся в плазме, фибронектин является своего рода катализатором поглощения в фагоцитарных реакциях. Он образуется во многих клетках – нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, тромбоцитах, фибробластах, гепатоцитах и в эндотелии сосудов.

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно считать оправданным использование ФК в составе комплексной консервативной терапии острого воспалительного процесса. Наша задача заключалась в оценке эффективности данной терапии.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач с 2016 по 2019 гг. на кафедре урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии на базе КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» проведено проспективное рандомизированное, контролируемое, когорное исследование. За этот период были обследованы и пролечены 153 пациента в возрасте от 20 до 60 лет (19 мужчин, 134 женщины) с диагнозом острый серозный или гнойный пиелонефрит. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 14 от 18.11.2016), все участники подписали информированное согласие.

Все исследуемые пациенты поступали в приемный покой дежурного урологического стационара по службе скорой медицинской помощи или в экстренном порядке при направлении с поликлиники по месту жительства.

Все пациенты были разделены на группы в соответствии с диагнозом. Среди больных с гнойной формой пиелонефрита (94 пациента) определялось две группы, а также набрана группа сравнения (44 пациента). В первую группу вошли 47 пациентов (7 мужчин, 40 женщин) с тяжелым течением пиелонефрита. Пациенты этой группы получали традиционную консервативную терапию, но на фоне её неэффективности были прооперированы. Во вторую группу вошли 47 больных (6 мужчин, 41 женщина) с тяжелым течением пиелонефрита в комплекс терапии этих пациентов был добавлен криопреципитат. В группу сравнения вошли 44 пациента (8 мужчин, 36 женщин) с более легким течением пиелонефрита без риска развития гнойного процесса и уросепсиса. Пациенты этой группы получали стандартную консервативную терапию. Пациенты первой и второй групп не отличались друг от друга по тяжести течения заболевания,

проведенной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Больные отбирались рандомизированно.

Пациенты, у которых консервативная терапия без использования криопреципитата была достаточно эффективной и оперативное лечение не потребовалось, были исключены из исследования. Как правило, это пациенты первой группы в количестве восьми больных. Имелись и больные в количестве 3-х пациентов, которым терапия с использованием криопреципитата не оказала должного клинического эффекта, им было проведено оперативное лечение. Они также были исключены из исследования.

Рандомизация взятых в исследование пациентов проводилась с помощью генератора случайных чисел программы «Random Microsoft Excel» [28].

Наряду с этим была выделена группа сравнения больных, отличающихся легким, серозным течением пиелонефрита (n=44 пациента), получавших только стандартную консервативную терапию. Также была набрана группа контроля – 15 практически здоровых человек.

Все выделенные когорты были сопоставимы по возрасту, полу и этнической принадлежности.

При поступлении пациенты первой и второй групп предъявляли жалобы на выраженную слабость, тошноту, недомогание, озноб, боли в поясничных областях (иногда с двух сторон). Боли носили преимущественно постоянный ноющий характер, иногда с иррадиацией в подвздошную область и низ живота с соответствующей стороны. Боли, как правило, усиливались преимущественно в вечернее и ночное время. Прием обезболивающих и спазмолитических средств давал лишь кратковременный эффект или не давал его вовсе.

Повышение температуры отмечалось больными с первых часов заболевания. Общая гипертермия сразу устанавливалась на высоком уровне (39-40° С). Температура тела в течение дня сохранялась на высоком уровне и значительно повышалась по вечерам. По утрам и в дневные часы температура снижалась до субфебрильных, реже до нормальных цифр.

Характерным симптомом острого пиелонефрита являлись потрясающие ознобы на высоте температуры. Вначале заболевания они проявлялись лишь по вечерам, а при развитии воспалительного процесса, в любое время суток. После озноба температура тела снижалась редко, а иногда наоборот повышалась. Параллельно больные жаловались на резкую слабость, потливость, недомогание, гиподинамию, сухость во рту, иногда тошноту, рвоту.

Дизурия, позывы на мочеиспускание и учащённое мочеиспускание присутствовали более чем в половине случаев острого пиелонефрита.

При поступлении в дежурный стационар определялось 2-7 дней от начала заболевания. Иногда заболевание возникало без видимых причин, однако, чаще всего ему предшествовало переохлаждение, переутомление, интеркуррентная инфекция. У женщин момент переохлаждения сопровождался кратковременной дизурией. В некоторых случаях отмечалось стремительное развитие воспалительного процесса (в течение нескольких часов) от начала заболевания и до формирования карбункула почки. Усиление симптомов интоксикации приводило нередко к стойкому повышению температуры, интенсивным болям в области почек, частым ознобам, тошноте, рвоте, выраженной слабости и недомоганию.

При сборе анамнеза было отмечено снижение иммунитета и явления авитаминоза, которые выражались в переутомлении, длительной слабости, недомогании. Факт переохлаждения присутствовал почти в 80% случаев. У ряда наблюдаемых больных за 1-2 недели до заболевания диагностировались отхождение мелких конкрементов, острое респираторно-вирусное заболевание, ангина, острый цистит. В числе хронических воспалительных заболеваний сальпингоофорит, эндометрит, фурункулёз, рожистое воспаление, простатит, кариозные зубы и т.д.

Все больные с гнойным пиелонефритом первой и второй групп поступали в стационар в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии с явлениями общей интоксикации и обезвоживанием. У пациентов группы сравнения состояние при поступлении оценивалось как средней тяжести. Кожные покровы в результате

ознобов и потоотделения становились влажными, бледными, липкими, а при усугублении процесса сухими. Движение в крупных суставах и мышечные сокращения были болезненными. Частота дыхательных движений 20-22 в минуту. Функция сердечно-сосудистой системы в результате интоксикации резко ухудшалась. Появлялась нестабильность артериального давления с тенденцией к артериальной гипотонии. Как следствие этого возникала тахикардия 90-120 ударов в минуту и выше. Систолическое артериальное давление находилось в пределах 90-130 мм рт. ст., при снижении ниже 90 мм рт. ст. состояние расценивалось как септический шок. Язык становился сухим, обложенным белым налётом. Гастроинтестинальные симптомы – тошнота, рвота возникали вследствие паралитической кишечной непроходимости. Пальпация живота примерно в половине случаев была болезненной, что обуславливалось атоничным кишечником, который при затяжном течении воспалительного процесса может являться естественным «внутренним абсцессом» за счёт бурного размножения условно-патогенной флоры.

При локальном осмотре поясничной области почти у половины больных был выявлен сколиоз позвоночника в сторону поражения почки по данным обзорной рентгенограммы, асимметрия, ригидность мышц. У большинства больных наблюдались щадящие дыхательные движения (экскурсия грудной клетки) так же на стороне поражения. При пальпаторном осмотре области почек была выявлена болезненность в проекции поражённой области, иногда и по соответствующему флангу живота, костовертebrальном углу и ощущалась как тупая, ноющая болезненность. Также выявлялось напряжение мышц поясничной области и передней брюшной стенки различной степени выраженности. Пальпация поражённой почки давала выраженную болезненность при апостематозном пиелонефрите и карбункуле почки. При абсцессах почки наблюдалось снижение болевой реакции и появлялась возможность пальпации бугристой поверхности почки. Симптом поколачивания был положительным на соответствующей стороне.

При поступлении пациенты группы сравнения предъявляли жалобы на умеренное недомогание, боли в поясничной области (с одной стороны, редко с двух сторон), которые носили преимущественно постоянный ноющий характер. Боли усиливались в вечернее и ночное время. Прием обезболивающих и спазмолитических средств давал временный эффект.

Дизурия, позывы на мочеиспускание и учащённое мочеиспускание присутствовали у большинства больных.

В момент поступления в дежурный стационар от начала заболевания проходило от 1 до 3 дней. Иногда заболевание возникало без видимых причин, однако, чаще всего ему предшествовало переохлаждение, переутомление, интеркуррентная инфекция. У женщин момент переохлаждения сопровождался кратковременной дизурией.

При сборе анамнеза переохлаждение присутствовало в 90% случаев. При пальпации почек определялась болезненность в поражённой области и характеризовалась как тупая, ноющая. Пальпация поражённой почки умеренно болезненна. Симптом поколачивания на соответствующей стороне чаще всего был положительным.

Все больные без исключения прошли клиническое обследование, которое включало в себя общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимические анализы крови, исследование уровня иммуноглобулинов и цитокинов, определение концентрации пресепсина, эндотелеина-1, фактора Виллебранда, фибронектина, VEGF А, ангиопоэтина 1 и 2, УЗИ почек с доплерографией, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), обзорная и внутривенная урография, при необходимости КТ и МРТ почек. Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1.

I этап – клиничко – анамнестический анализ данных пациента, проведение общеклинического обследования, постановка предварительного диагноза

II этап - проведение функциональных, рентгенологических методов обследования и дополнительных лабораторных анализов, постановка окончательного диагноза

III этап – рандомизация пациентов по группам и начало терапии соответственно группе



IV – оценка эффективности терапии и сосудистых изменений на фоне терапии

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в первую и вторую группу обследованных больных:

- пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет;
- отсутствие заболеваний крови и сердечно-сосудистой системы;

- отсутствие гнойно-воспалительных процессов вне почек;
- наличие признаков гнойного воспалительного процесса в почках (карбункул почки, апостематозный пиелонефрит) по данным обследований.

Критерии исключения из первой и второй группы обследованных больных:

- беременность;
- ВИЧ инфекция, гепатит В, С и иные иммунодефицитные состояния;
- вторичный пиелонефрит;
- абсцесс почки, поскольку это абсолютное показание к оперативному лечению;
- нефроптозия в анамнезе;
- аномалии развития мочевыделительной системы.

Критерии включения в группу сравнения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет;
- отсутствие гнойно-воспалительных процессов вне мочевыделительной системы;
- отсутствие гнойного воспалительного процесса в почках (карбункул почки, апостематозный пиелонефрит) по данным обследований;
- неосложненное течение первичного пиелонефрита.

Критерии исключения из группы сравнения:

- беременность;
- ВИЧ инфекция, гепатит В, С и иные иммунодефицитные состояния;
- вторичный пиелонефрит;
- нефроптозия в анамнезе;
- аномалии развития мочевыделительной системы.

Основные жалобы на момент обращения

На рисунке 2 представлены ведущие признаки заболевания у обследованных пациентов первой и второй групп наблюдения.

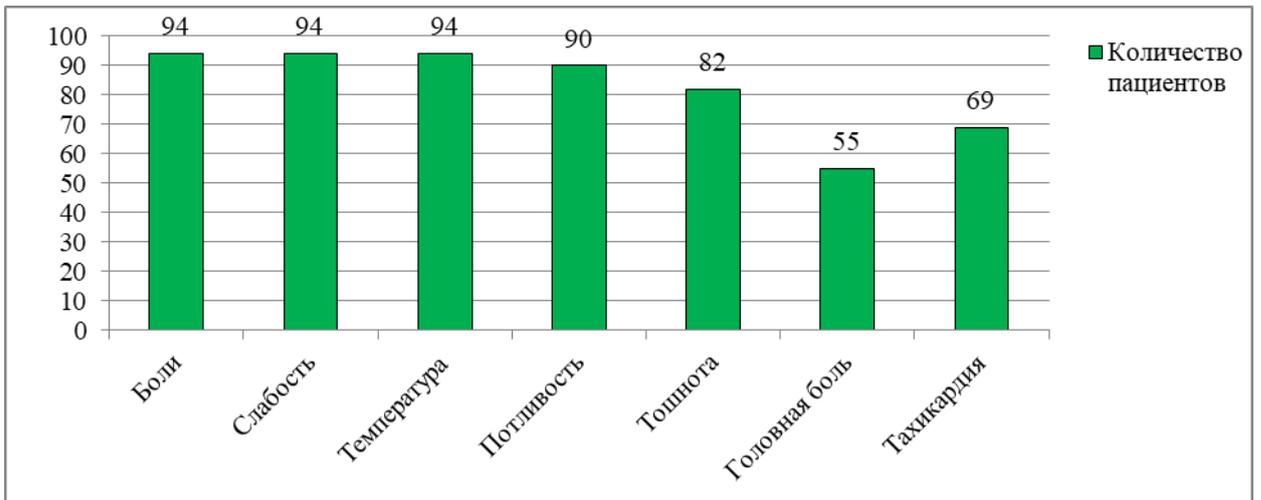


Рисунок 2 – Ведущие симптомы заболевания у пациентов первой и второй групп наблюдения

На рисунке 3 представлены основные клинические симптомы заболевания у обследованных пациентов группы сравнения.

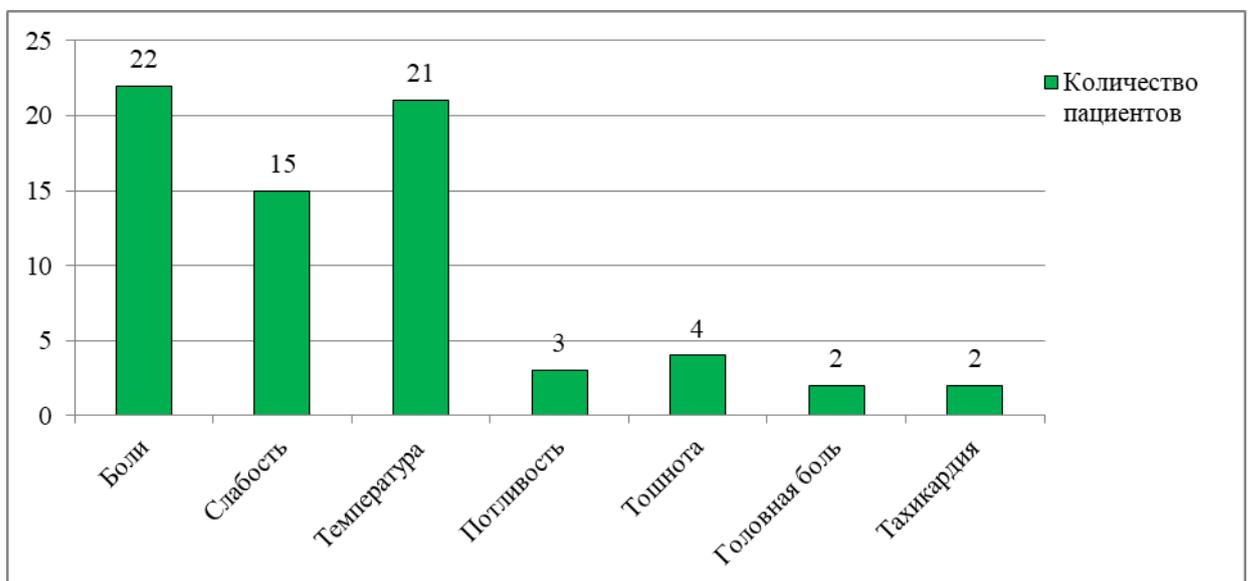


Рисунок 3 – Ведущие симптомы заболевания у пациентов в группе сравнения

Информация о динамике роста заболеваемости острым гнойным пиелонефритом по годам проведенного исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика заболеваемости острым гнойными пиелонефритами в 2016-2019 годы

| Год | Количество больных острым пиелонефритом всего | Прирост за последний год | Из них гнойных пиелонефритов | Прирост за последний год |
|------|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 2016 | 52 | 1 | 28 | 3 |
| 2018 | 56 | 2 | 35 | 4 |

Из них оперативному лечению в 2016 году подверглись 21, а в 2018 году 12 больных по поводу апостематозного пиелонефрита, карбункула и абсцесса почки. С применением криопреципитата количество оперированных больных с гнойными формами пиелонефрита значительно снизилось и составило 12 больных, причём в 4 случаях речь шла об абсцессе почек. Таким образом, соотношение количество оперативных вмешательств снизилось с 21 до 12, что в 1,75 раз меньше, чем в предыдущие годы (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика оперированных больных острым гнойным пиелонефритом в 2016-2019 годах

| Год | Апостематозный пиелонефрит | Карбункул почки | Абсцесс почки |
|------|----------------------------|-----------------|---------------|
| 2016 | 5 | 9 | 7 |
| 2018 | 2 | 6 | 4 |

Среди наблюдаемых больных было 102 женщины (86,4%) и 16 мужчин (13,6%). Возраст колебался от 20 до 60 лет. На рисунке 4 можно видеть, что преимущественную часть обследованных женщины в возрасте до 30 лет – 85 больных, что составляет 72% от общего количества обследованных пациентов.

Разделение больных острым пиелонефритом по возрасту и полу представлено на рисунке 4.

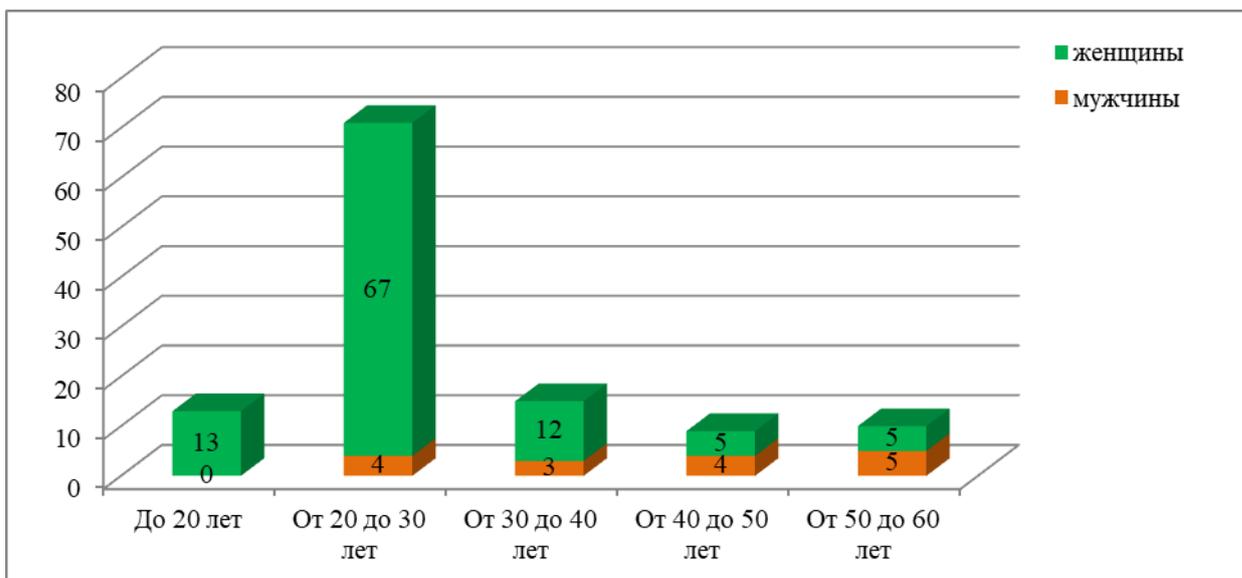


Рисунок 4 – Разделение больных по возрасту и полу

В исследуемые группы входили только больные с первичным пиелонефритом, функция почек у которых на экскреторных урограммах была сохранена.

2.2 Общеклиническое и дополнительное лабораторное обследование

Всем пациентам, при поступлении в дежурный стационар, проводилось обследование по следующему плану:

- беседа с больным, особое внимание уделялось сбору анамнеза заболевания и выявлению сопутствующих патологий;
- осмотр и пальпация пациента, с акцентированием внимания на органах мочевого выделения;
- стандартное лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ВИЧ, RW, группа крови, бактериологическое исследование мочи);
- ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек с доплерографией;
- обзорная и внутривенная урография;

- лазерная доплеровская флоуметрия;
- дополнительно, с учетом поставленных задач, производился забор крови для определения ряда факторов, характеризующих ангиогенез (VEGF A, ang 1, ang 2), повреждения эндотелия (ADMA, эндотелин-1, фактор Виллебранда), уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG), цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ- 1, ИЛ-8) в крови и моче, определение маркеров тяжести воспалительного процесса (пресепсин, фибронектин)

При возникновении диагностических затруднений проводилось МРТ, КТ с контрастированием.

Все пациенты проходили единый комплекс обследования для подтверждения диагноза пиелонефрита, что позволило получить репрезентативные результаты.

2.2.1 Клинико-anamнестические методы

У всех больных был досконально собран анамнез заболевания с четким определением давности и степени тяжести заболевания, детализация жалоб, проведен общемедицинский осмотр, осмотр поясничной области, выполнялась поверхностная и глубокая пальпация почек, у мужчин дополнительно проводилось ректальное пальцевое исследование с целью исключения воспаления простаты.

2.2.2 Лабораторные методы

Общий анализ крови и мочи выполнялся в условиях лаборатории КГБУЗ «Городская больница № 11» г. Барнаула. В анализе крови оценивался уровень

лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы, гемоглобин и скорость оседания эритроцитов.

Осадок мочи изучался микроскопическим методом. Особое диагностическое значение при его анализе, помимо лейкоцитов, имели клетки Штернгеймера-Мальбина, цилиндры, эритроциты, а также эпителиальные клетки.

Нахождение активных форм лейкоцитов в моче свидетельствовало об интенсивности воспалительного процесса.

Унифицированное определение содержания форменных элементов в 1 мл мочи методом Нечипоренко было произведено с помощью счетной камеры Горяева. Лейкоциты и эритроциты подсчитывали отдельно во всей камере. Далее производили расчет количества клеток в 1 мл мочи. В условиях физиологической нормы 1 мл мочи содержит до 4 000 лейкоцитов, до 1 000 эритроцитов, цилиндры в норме отсутствуют.

Бактериологическое исследование мочи выполняли на базе КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» путем секторальных посевов мочи. Определялась степень бактериурии, а именно количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл мочи. Чашки Петри с посевами бактерий инкубировались при 37° С в течение 24 часов, после чего производился подсчет количества колоний, выросших в разных секторах. Степень бактериурии определялась на основании общепринятой таблицы.

Далее колонии бактерий сеяли в пробирки со скошенным агаром. Уже выделенную чистую культуру идентифицировали с определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Если степень бактериурии не превышала 10 000 КОЕ/мл мочи, анализ расценивался как сомнительный. Диагностическое значение имела бактериурия равная и выше 100 000 КОЕ/мл.

Чувствительность бактериальной флоры к антибактериальным средствам устанавливали путем ее серийных разведений в жидкой питательной среде.

Для определения разновидности микрофлоры использовали полуавтоматическую систему «АТВ-EXPRESS», изготовленную для идентификации

энтеробактерий французской фирмой «BIOMERIEUX». Технология исследования предусматривает использование мультимикротестовых стрипов ID32 E: для стрептококков – RapidID32 STREP, для стафилококков – ID32 STAPH, для неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – ID32 GN.

При определении тех или иных анализов в плазме крови или ее сыворотке взятие венозной крови производилось из локтевой вены с помощью пробирок VACUETTE, содержащих буферный раствор цитрата натрия в соотношении 9:1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Кровь центрифугировалась при 1 400 g в течение 15 минут при комнатной температуре. До начала иммуноферментного исследования плазму хранили в низкотемпературном холодильнике «MDF-192 Ultra low temperature freezer» (фирмы «Sanyo») при температуре -40° C на срок от одного дня до одного месяца.

2.2.3 Исследование факторов ангиогенеза и факторов повреждения эндотелия

Исследования проводились в условиях иммунологической лаборатории КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11».

В ходе работы использовались следующие наборы реагентов: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF A) ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2 «Human Angiopoietin-1, Quantikine ELISA Kit» и «Human Angiopoietin-2, Quantikine ELISA Kit» производства фирмы «Bender Medsystems».

Наряду с этим определялось содержание маркеров дисфункции эндотелия - эндотелина-1 (Endothelin (1-21), фирмы «Biomedica»), фактора Виллебранда (vWFAg, фирмы «Siemens»), а также ассиметричный диметиларгинин (ADMA) фирмы «BCM Diagnostics» в плазме крови. В первом случае использовался микропланшетный ридер «Bio-Rad 680», во втором – автоматический коагулометр «Sysmex CA-1500».

Для определения нормативных значений изучаемых в работе маркеров эндотелиопатии соответствующие исследования (по эндотелину-1, ADMA и фактору Виллебранда) были проведены у 15 практически здоровых доноров в возрасте 20-35 лет. Единицы измерения ADMA – нанogramм на миллилитр (нг/мл), эндотелина-1 - пикограммы на миллилитр (пг/мл), фактора Виллебранда – микрограммы на миллилитр (мкг/мл) или % от нормы.

Кроме того учитывалось, что концентрация эндотелина-1 в плазме крови человека в норме составляет 0,1-1,0 фмоль/мл или не выявляется [15]. С другой стороны, концентрация фактора Виллебранда в условиях физиологической нормы составляет примерно 10 мкг/мл (см. Инструкцию к Набору для количественного определения фактора Виллебранда методом иммуноферментного анализа).

2.2.4 Определение уровня пресепсина

Содержание в плазме крови пресепсина определялось с использованием тест-системы «PATHFAST» на иммунохемилюминесцентном анализаторе (фирмы «Mitsubishi Chemical Medience Corporation»). Выявляемая концентрация пресепсина определялась в пикограммах вещества на 1 мл плазмы. В соответствии с интерпретацией результатов определения уровня показателей пресепсина показано, что его содержание составляет по данным изготовителя использованной тест-системы:

- <200 пг/мл – развитие сепсиса исключено (чувствительность – 96%, специфичность – 81,5%, превалентность – 30%);
- 200-299 пг/мл – системная воспалительная реакция маловероятна;
- 300-499 пг/мл – системный воспалительный ответ возможен;
- 500-999 пг/мл – умеренный риск развития системной воспалительной реакции (тяжелого сепсиса), риск неблагоприятного исхода воспаления;

– ≥ 1000 пг/мл – высокий риск развития системной воспалительной реакции (тяжелого сепсиса/септического шока). Высокий риск смертности в течение 30 дней.

2.2.5 Определение уровня фибронектина

Количественное определение фибронектина в плазме крови человека осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Данное исследование рекомендуется при диагностике и оценке прогноза течения острых и хронических воспалительных заболеваний, сепсиса, коллагеноза [8]. У лиц в возрасте от 20 до 50 лет уровень фибронектина в норме находится в пределах 323 ± 76 мкг/мл. Для определения уровня фибронектина использовались наборы фирмы «Иммунотех», Россия.

2.2.6 Исследование системы иммунитета

Анализ показателей иммунного статуса проводился в лаборатории КГБУЗ «Городская больница № 11, г. Барнаула». Определялось содержание основных иммуноглобулинов, таких как IgM, IgG и IgA методом ИФА с помощью набора реактивов «Иммуноскрин – М, А, G – ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

В состав набора реагентов «Иммуноскрин – G, А, М – ИФА-Бест» входят, по информации фирмы-изготовителя, моноклональные антитела с высокой специфичностью соответствующие IgM, IgG и IgA без перекрестного связывания с нецелевыми иммуноглобулинами или альбуминами, а также три вида стрипов с различной специфичностью закрепленных к ним антител к тяжелым цепям IgM,

IgG или IgA. Исследование состояло из двух этапов. Первый – калибровка образцов с установленными концентрациями IgM, IgG и IgA и их инкубация в лунках. Второй – обработка, связывающихся в лунках иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA с конъюгатом МКАТ к легким цепям иммуноглобулинов. Далее цветной реакцией с использованием хромогена – тетраметилбензидина происходит выявление образовавшихся иммунных комплексов «иммобилизованных МКАТ – соответствующих иммуноглобулинов – конъюгату». Окрашивание иммунных комплексов в желтый цвет осуществляется пропорционально концентрациям IgM, IgG, IgA в анализируемых образцах. Концентрация IgM, IgG, IgA рассчитывалась по калибровочным графикам, после измерения оптической плотности раствора в лунках.

Определение уровня ИЛ-8 в моче имеет диагностическое значение лишь при инфекциях мочевыводящих путей, где отмечается его увеличение более чем в 10 раз и позволяет оценить степень интенсивности воспалительного процесса.

Анализ содержания интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, ФНО- α в сыворотке крови и интерлейкина-8 в моче происходил при помощи тест-системы иммуноферментного анализа «Интерлейкин-8-ИФА»; «Интерлейкин-1 β -ИФА»; «Альфа-ФНО-ИФА»; «Интерлейкин-6-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2011). Основой метода анализа является твердофазная иммуноферментная реакция в «сэндвич» – варианте с использованием моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α .

2.2.7 Функциональные методы исследования

В соответствии с поставленными задачами проводилась обзорная и экскреторная урография, а также ультразвуковое исследование почек.

Всем больным производилась обзорная урография, которая даёт возможность выявлять тени подозрительные на конкремент и тем самым

заподозрить обтурационный пиелонефрит. Данный вид урографии даёт возможность оценить увеличение объёма поражённой почки, а также установить нечёткость или отсутствие контура прямой поясничной мышцы, «ореол разряжения» вокруг контура почки, образованного вследствие отёка околопочечной клетчатки, признаки сколиоза в сторону поражения. При карбункуле почки на обзорном снимке может быть видно очаговое выпячивание контура почки.

Экскреторная урограмма позволяет оценить функцию поражённой почки. Функция чаще является сниженной, но без признаков нарушения оттока мочи из почки.

При ультразвуковом исследовании почек эхографически можно судить о морфологии почки, её размерах, о структуре почечной ткани, контурах, состоянии чашечно-лоханочной системы, конкрементах, участке поражения и кровотоке в нём и во всей почке в целом.

Отметим, что для острого гнойного пиелонефрита характерно увеличение почки, умеренное расширение чашечно-лоханочной системы и её деформация, а также нечёткость контуров и конусовидные гипоэхогенные участки паренхимы, соответствующие карбункулу почки. Одновременно, с помощью цветного доплеровского картирования (ЦДК), а также энергетического доплеровского картирования (ЭК) оценивался кровоток в поражённой и здоровой почке вплоть до сосудов коры (а. arcuata).

Для обследования больных и дифференциальной диагностики острого гнойного пиелонефрита ультразвуковые исследования и цветное доплеровское картирование производились на аппаратах «SonolineVersaPro» Siemens.

На МРТ больные направлялись в КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края». Исследования КТ проводились в условиях КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11».

2.2.8 Исследование уровня микроциркуляции ткани почек методом лазерной доплеровской флоуметрии

Как известно, лазерная доплеровская флоуметрия является непрямым (косвенным) методом определения уровня микроциркуляции крови в органах, он неинвазивен и абсолютно безопасен, но при этом ему свойственна высокая чувствительность микрогемодинамических отклонений в сосудистом русле. Микроциркуляция – это ток крови преимущественно на уровне терминальных артериол, прекапиллярных сфинктеров, капилляров и посткапиллярных венул. Микроциркуляция равна произведению среднеквадратичной величины скорости движения эритроцитов по капиллярному руслу на показатель гематокрита [162].

Метод основывался на лазерном зондировании органов с последующим анализом отраженного излучения от тканей органов с учетом данных скорости движения эритроцитов, доплеровского сдвига, частоты отраженного сигнала. В ходе исследования регистрируется тока крови по микроциркуляторному руслу – флоуметрия [163].

В области, подвергаемой исследованию, могут содержаться артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы, поэтому отражаемый сигнал имеет постоянную и переменную составляющую. Постоянный сигнал – это отраженное излучение от неподвижных структур. Переменный сигнал отражается от движущихся частиц, как например, эритроциты. В отличие от других методов ЛДФ измеряет непосредственно доставку крови в ткани [39].

Результаты флоуметрии представляются в форме графиков амплитуды, которая пропорциональна количеству эритроцитов и их скорости движения [32].

Под амплитудой понимается отражение излучения от группы эритроцитов, находящихся движение с различной скоростью и в разном количестве в артериолах, капиллярах, венулах и артериоло-венулярных анастомозах. В связи с этими метод ЛДФ основан на алгоритме усреднения. Итогом является показатель

– средний доплеровский сдвиг частоты всех эритроцитов в совокупности, попавших в анализируемую область [30].

ЛДФ-грамма представляет собой график записи изменений перфузии на протяжении всего периода исследования.

Для оценки уровня микроциркуляции в тканях почек применялся аппарат ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) с программным обеспечением ЛДФ. Исследование длится на протяжении 1-2 мин с использованием световодного зонд с инфракрасным спектром облучения. Длина волны составляла 1,15 мкм и толщина исследуемого слоя приблизительно – 1,8 мм (рисунок 5).

Лазерная доплеровская флоуметрия используется для косвенного анализа уровня микроциркуляции по точкам проекции различных органов на коже, что подтверждается патентом на изобретение (патент РФ № 2338465 от 20.11.2008).

Анализ производился с биологически активных точек проекции почек на коже в поясничной области, имеющих точную локализацию и интенсивное кровоснабжение [49].

На рисунке 5 представлен лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-02.



Рисунок 5 – Лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-02, вид спереди

На рисунке 6 изображен базовый световодный зонд для чрезкожных исследований микроциркуляции, состоящий из насадки для измерения, жесткой

части светопроводимого зонда, гибкого участка и конечной его части, подключаемой к передней панели анализатора.



Рисунок 6 – Базовый световодный зонд для чрезкожных исследований микроциркуляции

Установка зонд производилась в точках проекции почек (рисунок 7): одна – в позвоночной области, вторая точка – в боковой области у свободного края XII ребра.

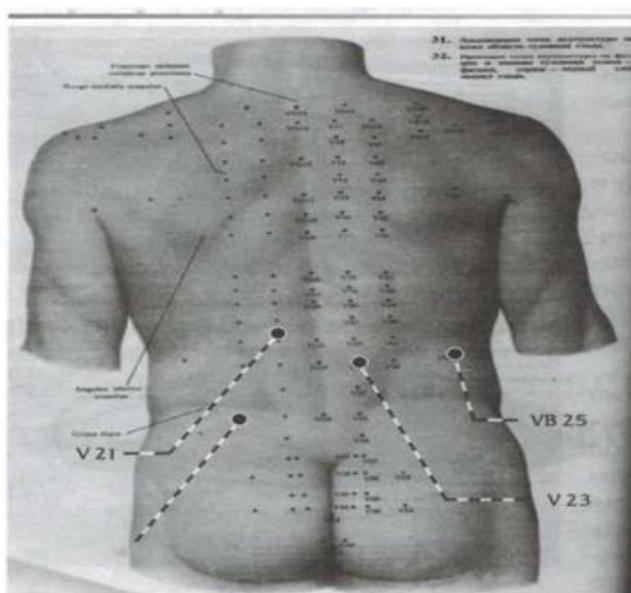


Рисунок 7 – Точки проекции почек на коже

Условия проведения исследования:

1. Исследование должно выполняться при одинаковом температурном режиме в помещении (21-24° С).
2. За 15 минут до начала исследования пациент должен находиться в спокойном состоянии.
3. Накануне исследования запрещается курить и принимать пищу или напитки, влияющие состояние микроциркуляции.
4. Анализируемая область оголяется.
5. Диагностику нужно проводить в одно и то же время.

Исследование включает в себя два этапа.

Первый этап: оценка уровня базального кровотока проводится на основании усредненных значений изменения перфузии: M , σ , K_v , анализ осцилляции кровотока. Обработка результатов производится с использованием компьютерной программы.

M – показатель среднего потока крови в пределах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции. Определяется в перфузионных единицах (перф. ед.). Уменьшение данного показателя указывает на уменьшение перфузии анализируемого участка, его увеличение, на усиление перфузии или венозном застое в микроциркуляторном русле, вызванном ослаблением сосудистого тонуса.

σ – среднее квадратическое отклонение. Указывает на статистически достоверные колебания скорости эритроцитов. Измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.).

K_v (%) – коэффициент вариации микроциркуляции. Определяет соотношение перфузии ткани и величины ее изменчивости по формуле (1):

$$K_v = \sigma / M \times 100\% , \quad (1)$$

Чем выше K_v , тем интенсивней микроциркуляция и стимуляция различных механизмов контроля (нейрогенный, миогенный тонус) при практически неменяющейся величине M .

Показатели M , σ , K_v дают общую характеристику микроциркуляции крови.

На втором этапе исследования определяется амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний перфузии по уровню амплитуд колебаний микрокровотока в определённых частотных диапазонах.

Доплерограмма строится из нескольких компонентов с разными частотами и количественно оценивается амплитуда каждого из этих компонентов, формирующих общий сигнал. Каждая ритмическая компонента ЛДФ-граммы определяется двумя показателями – частотой – F и амплитудой – A .

На микроциркуляторном уровне выявляются различные виды колебательных процессов с присущими им частотами и амплитудами [25]: медленные ритмы (LF), быстрые ритмы (HF), пульсовые колебания (CF).

Уровень микроциркуляции контролируется активным (нейрогенные, эндотелиальные, миогенные пути регуляции просвета и тонуса сосудов) и пассивным (присасывающее действие «дыхательного насоса» от вен и пульсовая волна от артерий) факторами.

Под сосудистым тонусом понимается «общее сокращение сосуда» [37].

Нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных резистентных микрососудов имеет связь с адренорецепторами (в основном α_1), расположенными на мембранах гладкомышечных клеток и считается по формуле (2):

$$\text{НТ} = \sigma \times P_{\text{cp}} / A_n \times M, \quad (2)$$

где σ – среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (переменная составляющая перфузии тканей);

P_{cp} – среднее артериальное давление в сосудах;

A_n – наибольший уровень амплитуды колебаний перфузии в границах нейрогенного диапазона;

M – среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции (постоянная составляющая перфузии тканей).

Миогенный тонус (МТ) преартериол и прекапиллярных сфинктеров считается по формуле (3):

$$MT = \sigma \times P_{cp} / A_m \times M, \quad (3)$$

где σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции (переменная перфузии тканей);

P_{cp} – среднеартериальное давление в сосудах;

A_m – амплитуда осцилляции в границах миогенного диапазона;

M – среднеарифметическое значение уровня микроциркуляции (постоянная перфузии тканей).

Показатель шунтирования (ПШ) определяется по формуле (4):

$$ПШ = MT / NT, \quad (4)$$

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) определяет колебания кровотока и их взаимосвязь во всех областях частотного спектра. Расчет производится по формуле (5):

$$ИЭМ = A_{max\ LF} / (A_{max\ HF} + A_{max\ CF}), \quad (5)$$

где $A_{max\ LF}$ – амплитуда медленных колебаний;

$A_{max\ CF}$ – амплитуда кардиальных колебаний;

$A_{max\ HF}$ – амплитуда быстрых колебаний.

На рисунке 8 представлена ЛДФ-грамма практически здорового человека.

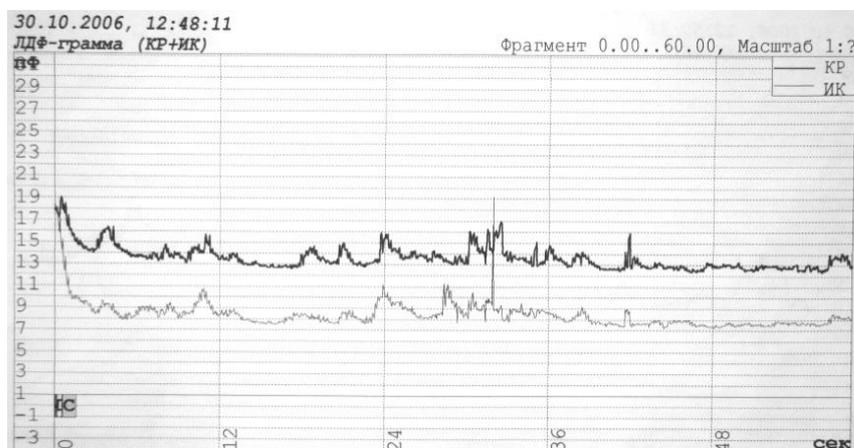


Рисунок 8 – ЛДФ-грамма микроциркуляции здорового человека в определенных точках проекции почек (базальный кровоток)

Установленный уровень кровотока у здоровых людей в точках проекции почек на коже был принят за физиологическую норму микроциркуляторного кровотока в почках.

У здоровых женщин в системе микроциркуляторного русла в области проекции почек определяются преимущественно медленные колебания амплитуды при уровне показателя микроциркуляции в границах средних значений, миогенный тонус преобладает над нейрогенным, вазомоторная активность на среднем уровне, пульсовые колебания среднеамплитудные.

2.3 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка, полученных в ходе проведенных исследований, данных производилась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ «Microsoft Excel 2007» и программы Statistica 10.0.

При анализе данных производилось вычисление основных числовых показателей, таких как:

– среднее арифметическое значение (M) по формуле (6):

$$M = \frac{\sum(x_i m_i)}{n}, \quad (6)$$

где x_i – числовое значение вариационного ряда;

n – общее число наблюдений.

– среднеквадратичное отклонение (δ) по формуле (7):

$$\delta = \pm \sqrt{\frac{d^2}{n-1}}, \quad (7)$$

где $d^2 = \sum (x_i - M)^2 n_i$ – сумма квадратов отклонения от средней величины;

n – общее число наблюдений.

Ошибка средней арифметической величины (m) вычислялась для каждой группы отдельно по формуле (8):

$$m\Delta = \frac{\delta}{\sqrt{n}}, \quad (8)$$

Нормальность распределения признака в генеральной совокупности вычисляли по критерию Шапиро-Уилкса. Сравнительный анализ выборок осуществлялся параметрическими и непараметрическими критериями оценки. Для вычисления равенства и неравенства исследуемых дисперсий использовали F-критерий. Для оценки связанных выборок при нормальном распределении и равенстве выборочных дисперсий применяли парный t-критерий Стьюдента.

Достоверность различий анализируемых показателей в случае анализировали по t - критерию Стьюдента.

В случае неравенства дисперсий и ненормальности их распределения степень достоверности исследования вычисляли с использованием непараметрических методов. Для сравнительного анализа среднего показателя в связанных выборках (до и после лечения) применялся T-критерий Вилкоксона ($p < 0,05$). Оценка достоверности различий среднего уровня количественных показателей анализируемых групп (для независимых выборок), производилась по методу U-критерия Манна-Уитни. При сравнительном анализе качественных признаков в связанных между собой выборках применялся Q-критерий Кохрена.

В диссертационных таблицах показатели показаны в виде $\bar{X} \pm m$, где \bar{X} – выборочное среднеарифметическое, m – стандартная ошибка среднего значения и вероятности различий (p) для отдельных средних показателей.

Критический уровень статистической достоверности для проверки нулевой гипотезы использовали равный 0,05. Двусторонние варианты критериев были использованы во всех случаях.

2.4 Методы терапии острого пиелонефрита

Подбор антибактериальной терапии основывался на данных посева мочи на флору с учетом чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам [43]. Терапия проводилась в течение всего периода пребывания в стационаре и 10 дней после выписки из стационара на амбулаторном долечивании при консультации уролога в поликлинике по месту проживания.

2.4.1 Лечение острого серозного пиелонефрита

Контроль эффективности проводимого лечения происходил через 48-72 часа и корректировался на основании результатов бактериологических анализов мочи и крови. Длительность терапии острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести составляла 10-14 дней применения антибактериальных препаратов.

- Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки 5 дней парентерально, далее 5-7 дней перорально.
- Дротаверин 40 мг 3 раза в день 10 дней.
- Цистон 2 таблетки 3 раза в день до 10 дней.
- Баралгин 500 мг внутримышечно однократно при болях.
- Парацетамол 500 мг однократно при повышении температуры тела выше 38° С.

2.4.2 Лечение пиелонефрита тяжелого течения

С первых часов поступления больного в дежурный стационар ему назначается стартовая эмпирическая терапия с парентеральным путем введения.

– Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки 7-9 дней парентерально, далее 5-7 дней перорально.

– Цефтриаксон 2,0 гр 2 раза в день внутривенно 5-6 дней.

– Дротаверин 40 мг 3 раза в день 10 дней.

– Цистон или Канефрон по 2 таблетки 3 раза в день до 10 дней.

– Кеторол 30 мг 1 мл 2-3 раза в день внутримышечно 2-3 дня, при его неэффективности использовался Трамадол 50 мг 1 мл однократно внутримышечно, далее Ревалгин 500 мг 5мл при болях однократно внутримышечно или внутривенно.

– Пентоксифиллин 5% 2 мл внутривенно, растворённый в 200-500 мл хлорида натрия 0,9% или глюкозы 5%. Длительность лечения 5-7 дней (не рекомендуются в первые 2-3 недели после операции).

– Парацетамол 500 мг однократно при повышении температуры тела выше 38° С.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние стандартной антибактериальной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей, показателей ангиогенеза и факторов повреждения эндотелия, а также на бактериологическую обсемененность мочи у больных группы сравнения

Пациенты группы сравнения – 44 пациента, страдающие острым пиелонефритом в стадии серозного воспаления, получали комплексное лечение, включающее в себя: антибактериальную терапию (ципрофлоксацин, цефтриаксон, амикацин до 10 дней). Лечение базировалось на данных посевов мочи на бактериальную флору и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Также в комплекс терапии включались спазмолитические (дротаверин, папаверин 40 мг 3 раза в день, в течение 7 дней) и противоболевые (анальгин 200 мг, парацетамол 500 мг × 2 раза в день при болях) препараты. После выписки из стационара, пациентам назначалась фитотерапия на 10 дней, включающая «Канефрон» по 2 таблетки 3 раза в день.

До и во время лечения (на 9 сутки) больным проводилось комплексное обследование: анализ данных анамнеза заболевания, жалоб больных, общий и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, мочевая кислота, белок в сыворотке крови), общеклинический анализ крови мочи и определялась степень бактериурии и чувствительность микробной флоры мочи к антибактериальным препаратам, осуществлялось рентгенологическое обследование (обзорная, внутривенная урография) и ультразвуковое исследование почек с доплерографией, лазерная доплеровская флоуметрия, исследовались показатели факторов ангиогенеза, повреждения эндотелия, состояния иммунного статуса, цитокинов, пресепсина и фибронектина. Данные клинических проявлений заболевания оценивались по субъективным ощущениям.

Из рисунка 9 видно, что до лечения болевые симптомы в поясничной области имелись у 42 (95,5%) больных группы сравнения. Болевые ощущения купировались у 38 (86,4%) пациентов на 9 сутки терапии. У 6 (13,6%) больных боли в поясничной области сохранялись вплоть до конца лечения. Снизилось количество пациентов с жалобами на общую слабость с 25 (56,8%) до 7 (15,9%) больных, потливость с 6 (13,6%) до 2 (4,5%) больных. Купировалась головная боль, субфебрильная температура тахикардия, тошнота у всех больных, имевших данную симптоматику. Общее состояние больных улучшалось на 7-8 сутки. К 10 суткам больные на основании клинических и лабораторных данных были готовы к выписке из урологического стационара.

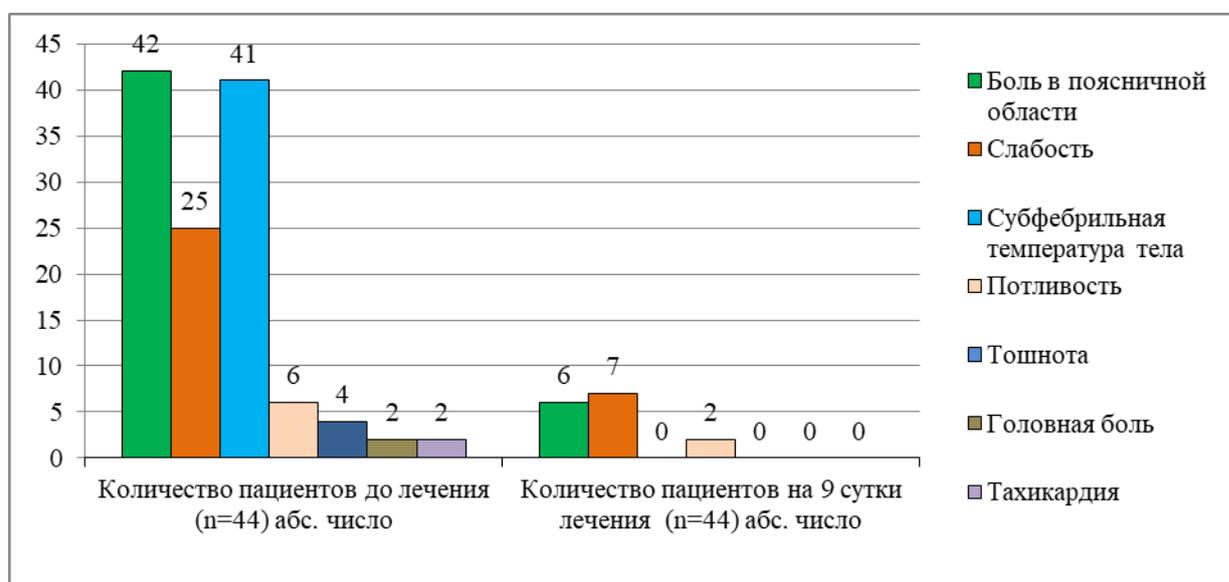


Рисунок 9 – Динамика изменения клинической симптоматики в группе сравнения у больных острым серозным пиелонефритом (n=44)

Достоверность различий данных до лечения и на 9 сутки по показателям: боль в поясничной области, субфебрильная температура тела, тошнота, головная боль, тахикардия составила $<0,001$, слабость – $=0,021$, потливость – $=0,637$.

По данным общеклинического анализа крови до лечения у пациентов группы сравнения (таблица 3 – определено повышение СОЭ у 97,3% больных до 20,0 мм/ч и лейкоцитоз у 99% до $12,3 \times 10^9$ /л. К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови снижался в среднем до $8,8 \times 10^9$ /л. Показатель СОЭ снизился до 12,5 мм/ч.

Таблица 3 – Показатели периферической крови у больных острым пиелонефритом в группе сравнения ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | До лечения (n=44) $\bar{X} \pm m$ | 9 сутки лечения (n=44) $\bar{X} \pm m$ | Достоверность различий, p |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------|
| Гемоглобин, г/л | 138,6±2,6 | 139,0±2,5 | =0,198 |
| СОЭ, мм/ч | 20,0±1,1 | 12,5±0,4 | <0,001 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 11,2±0,2 | 8,8±0,14 | <0,001 |

По данным биохимического анализа крови у пациентов данной группы отклонений значений от нормальных величин найдено не было.

При оценке общего анализа мочи у пациентов группы сравнения до проведения терапии определялась клинически значимая лейкоцитурия, а в анализе мочи по Нечипоренко определялось более 2 000 лейкоцитов в 1 мл мочи с подсчетом количества активных форм лейкоцитов у всех (100%) больных. Через 9 дней терапии количество лейкоцитов в общем анализе мочи снижалось статистически значимо, в анализе мочи, произведенном по методу Нечипоренко, определялось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов в 1 мл мочи и уменьшение активных лейкоцитов, но не до уровня контрольных значений. Соответствующие данные расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика показателей анализа мочи в группе сравнения у больных острым серозным пиелонефрита ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Группа сравнения (n=44) $\bar{X} \pm m$ | | Достоверность различий, p |
|---------------------------------|--|----------------|------------------------------|
| | до лечения | 9 день лечения | |
| Лейкоциты в поле зрения | 70,7±3,7 | 22,8±2,5 | <0,001 |
| Лейкоциты в 1 мл мочи в тысячах | 6,5±0,3 | 2,5±0,2 | <0,001 |
| Активные лейкоциты | 575,9±40,1 | 282,5±19,2 | <0,001 |

В ходе бактериологического исследования проб мочи у пациентов в группе сравнения стерильных посевов не определялось, всегда был выявлен тот или иной уроштамм бактерий. Все микроорганизмы, выявленные при анализе, были сгруппированы по удельному весу следующим образом (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика уровня возбудителей острого пиелонефрита в посевах мочи у больных группы сравнения

| Вид возбудителя | Количество больных, абс. (%) (n=44) | |
|----------------------------|--|----------------|
| | до лечения | 9 день лечения |
| Escherichia coli | 11 (45,8) | 2 (8,4) |
| | p=0,004 | |
| Enterococcus fecalis | 3 (12,5) | 2 (8,4) |
| | p=0,637 | |
| Staphylococcus epidermalis | 3 (12,5) | 1 (4,2) |
| | p=0,297 | |
| Klebsiella | 2 (8,3) | 0 |
| | p=0,149 | |
| Enterobacter | 2 (8,3) | 1 (4,2) |
| | p=0,551 | |
| Proteus | 1 (4,1) | 0 |
| | p=0,313 | |
| Микробные ассоциации | 1 (4,1) | 1 (4,1) |
| | p=1,000 | |
| Стерильный посев | 0 | 17 (70,8) |
| | p<0,001 | |
| Всего: | 24 (100%) | 24 (100%) |

В 23 (95,7%) случаях в посевах мочи выявлялась монокультура. Микробные ассоциации, представленные кишечной палочкой и протеем, определялись лишь в одном (4,3%) случае. На первом месте из числа выявленных уропатогенов

расположились грамотрицательные бактерии – кишечная палочка в 11 (45,8%) случаях. На втором месте оказалась грамположительная флора – энтерококк фекальный у 3 (12,5%) пациентов и стафилококк эпидермальный – у 3 (12,5%) больных. Несколько меньше в посевах определялись: клебсиелла и энтеробактер – по 2 (8,4%) случая. Протей выделен в 1 посевах мочи.

Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов группы сравнения показал, что прослеживается положительная динамика деконтаминации, но частота стерильных посевов у больных группы сравнения составила лишь 17 (70,8%). Наиболее эффективной терапия оказалась в отношении кишечной палочки, клебсиеллы и протей. Снизился в 2 раза в бактериологических посевах мочи уровень стафилококка, кишечной палочки в 5,5 раза, энтеробактерий в 2 раза. Менее эффективные результаты были получены при лечении микробных ассоциаций – рост возбудителей сохранялся в контрольном бактериологическом посевах мочи.

Изменения уровня базального кровотока в области проекции почек в группе сравнения до и после проведения комплексной терапии отображены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика значений базального кровотока в области проекции почек в группе сравнения до и после проведения комплексной консервативно терапии ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Зона проекции почек V 21(23) | | | Зона проекции почек VB 25 | | |
|------------|--------------------------------------|--|---|--------------------------------------|--|---|
| | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=44) (p ₁) | после лечения (n=44) (p ₂) | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=44) (p ₁) | после лечения (n=44) (p ₂) |
| М, пф. ед. | 20,6±1,3 | 10,8±0,5 p _{к-1} =0,022 | 13,7±0,8 p ₁₋₂ =0,004 p _{к-2} =0,016 | 9,20±0,66 | 4,09±0,57 p _{к-1} =0,040 | 6,36±0,87 p ₁₋₂ =0,015 p _{к-2} =0,065 |
| σ, пф. ед. | 2,36±0,21 | 1,31±0,19 p _{к-1} =0,016 | 1,63±0,11 p ₁₋₂ =0,086 p _{к-2} =0,011 | 2,83±0,40 | 1,43±0,11 p _{к-1} =0,010 | 1,67±0,11 p ₁₋₂ =0,043 p _{к-2} =0,012 |

Продолжение таблицы 6

| Показатели | Зона проекции почек V 21(23) | | | Зона проекции почек VB 25 | | |
|---|--------------------------------------|--|---|--------------------------------------|--|---|
| | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=44) (p ₁) | после лечения (n=44) (p ₂) | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=44) (p ₁) | после лечения (n=44) (p ₂) |
| Kv, % | 11,3±0,72 | 12,5±1,5 p _{к-1} =0,100 | 10,2±1,0 p ₁₋₂ =0,101 p _{к-2} =0,086 | 30,6±1,3 | 31,4±1,8 p _{к-1} =0,090 | 25,1±1,5 p ₁₋₂ =0,014 p _{к-2} =0,086 |
| ИЭМ, % | 0,93±0,13 | 0,23±0,03 p _{к-1} =0,003 | 0,54±0,11 p ₁₋₂ =0,020 p _{к-2} =0,086 | 1,16±0,10 | 0,41±0,02 p _{к-1} =0,010 | 0,68±0,13 p ₁₋₂ =0,009 p _{к-2} =0,042 |
| MT, отн. ед. | 1,23±0,06 | 0,86±0,05 p _{к-1} =0,016 | 1,01±0,06 p ₁₋₂ =0,086 p _{к-2} =0,025 | 1,22±0,07 | 0,69±0,09 p _{к-1} =0,021 | 1,03±0,04 p ₁₋₂ =0,086 p _{к-2} =0,090 |
| НТ, отн. ед. | 0,65±0,04 | 1,08±0,04 p _{к-1} =0,022 | 0,74±0,05 p ₁₋₂ =0,045 p _{к-2} =0,017 | 0,55±0,04 | 0,84±0,07 p _{к-1} =0,047 | 0,76±0,06 p ₁₋₂ =0,086 p _{к-2} =0,045 |
| ПШ, отн. ед. | 1,87±0,04 | 0,77±0,04 p _{к-1} =0,010 | 1,14±0,02 p ₁₋₂ =0,002 p _{к-2} =0,046 | 2,27±0,07 | 0,87±0,04 p _{к-1} =0,022 | 1,13±0,05 p ₁₋₂ =0,018 p _{к-2} =0,002 |
| Примечание – М – показатель среднего потока крови в пределах времени регистрации; σ – среднее квадратическое отклонение; Kv (%) – коэффициент вариации микроциркуляции; ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции; НТ – нейрогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования; МТ – миогенный тонус. | | | | | | |

У пациентов в группе сравнения до начала терапии определялся пониженный показатель шунтирования, индекс эффективности микроциркуляции, средний поток крови, миогенный тонус и колебания скорости движения эритроцитов, а нейрогенный тонус, напротив, был повышен при сравнении с контрольной группой.

По результатам рентгенологических и ультразвуковых исследований мочевыводящей системы отклонений не было выявлено.

Отмеченные ранее изменения определяют функциональное уменьшение интенсивности перфузии, и, как следствие, снижение микроциркуляции в почках по типу ишемии. Усиление выраженности функционирования активных механизмов контроля микроциркуляции, коэффициента вариации свидетельствуют о наличии воспалительной реакции в почечной паренхиме.

На основании данных проведенного исследования сделан вывод, что в результате проведенной стандартной антибактериальной терапии, у пациентов группы сравнения обнаружено статистически значимое повышение показателя перфузии в точках V 21(23), VB 25. В частности, индекс эффективности микроциркуляции и среднее квадратичное отклонение незначительно возросли, повысился показатель шунтирования. Можно отметить, что в результате происходит активация миогенного тонуса и подавление нейрогенного тонуса, однако эти показатели, так и не достигли контрольного уровня у практически здоровых людей.

Исследование влияния стандартной медикаментозной терапии, на динамику показателей иммунитета у больных острым пиелонефритом дало следующие результаты, представленные в таблице 7 и на рисунке 10:

Таблица 7 – Уровень иммуноглобулинов у больных острым пиелонефритом группы сравнения (мг/мл) ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | до лечения (p ₁) | после лечения (p ₂) |
| Иммуноглобулин G, мг/мл | 12,43±0,17 | 16,91±0,80 p _{к-1} <0,001 | 15,52±0,82 p _{к-2} =0,002 |
| Иммуноглобулин A, мг/мл | 2,79±0,36 | 1,91±0,18 p _{к-1} =0,003 | 2,04±0,15 p _{к-2} =0,006 |
| Иммуноглобулин M, мг/мл | 0,96±0,09 | 1,87±0,09 p _{к-1} =0,017 | 1,70±0,08 p _{к-2} <0,001 |

Статистически достоверное увеличение концентрации IgM и IgG и снижение содержания IgA в сыворотке крови у пациентов с диагнозом острый

пиелонефрит при поступлении в дежурный стационар говорит о нарушении противoinфекционной устойчивости и гуморального иммунитета, а также о активном развитии воспалительного процесса в мочевыводящей системе.

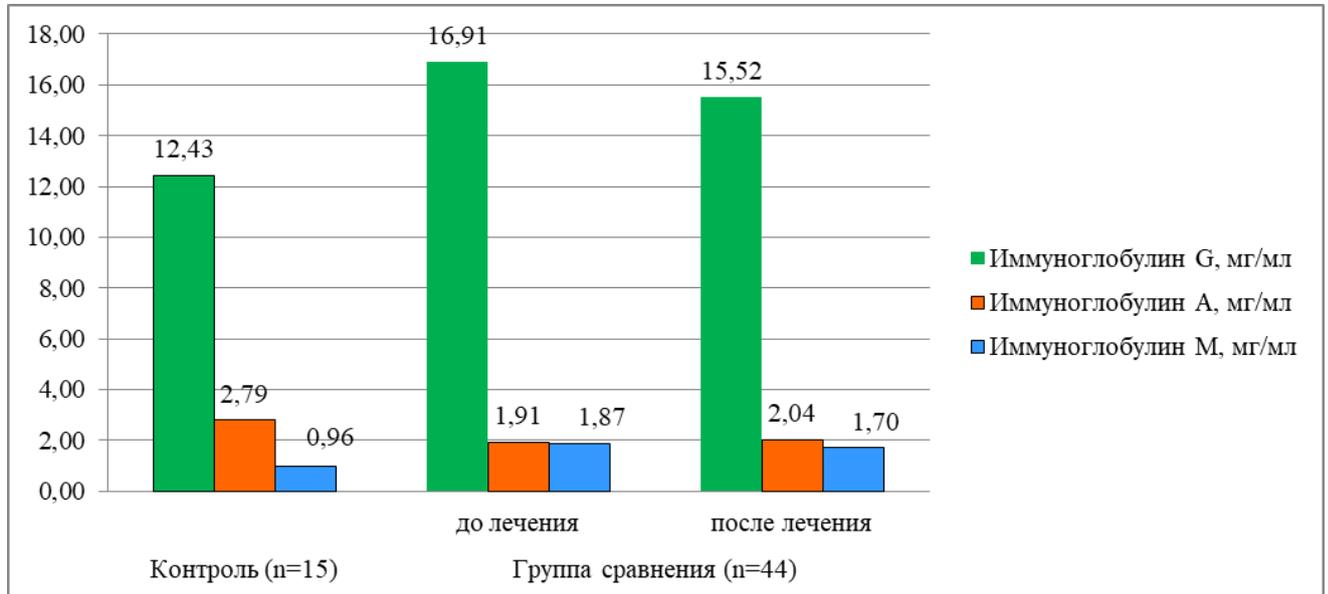


Рисунок 10 – Уровень иммуноглобулинов у больных острым пиелонефритом группы сравнения

Проведенные исследования выявили, что у пациентов группы сравнения после курса традиционного комплексного лечения концентрация иммуноглобулина М и G в сыворотке крови понизилось, а иммуноглобулин А незначительно повысился, но не до контрольных величин, что указывает на не полное купирование воспалительного процесса.

Анализ цитокинового профиля в группе сравнения (таблица 8, рисунок 11) свидетельствовал о статистически достоверном увеличении активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови больных, что подтверждает наличие активного воспалительного процесса. Исследование уровня цитокина ИЛ-8 в моче определило его повышение в 2-3 раза за счет повреждающего действия инфекционного агента на эпителиальную выстилку мочевыводящих путей.

Таблица 8 – Уровень цитокинов у больных острым пиелонефритом группы сравнения ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (стандартная медикаментозная терапия) (n=44) | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| | | до лечения (p ₁) | после лечения (p ₂) |
| Интерлейкин-1β, пг/мл | 7,12±0,52 | 16,90±1,46 ×2,37 p _{к-1} =0,001 | 12,62±1,17 p _{к-2} =0,004 p ₁₋₂ =0,035 |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 6,33±0,34 | 19,15±1,12 ×3,02 p _{к-1} =0,003 | 14,43±0,80 p _{к-2} =0,002 p ₁₋₂ =0,008 |
| ФНО-α, пг/мл | 2,8±0,24 | 7,58±0,57 ×2,70 p _{к-1} =0,002 | 6,80±0,34 p _{к-2} <0,001 p ₁₋₂ <0,001 |
| Интерлейкин-8 в моче, пг/мл | 7,51± 0,66 | 19,18±1,9 ×2,55 p _{к-1} =0,002 | 16,96 ±1,06 p _{к-2} =0,005 p ₁₋₂ <0,001 |

На основании повышенного уровня ИЛ-8 и ИЛ -6, сделан вывод о активном течении воспалительного процесса в системе мочевого выведения.

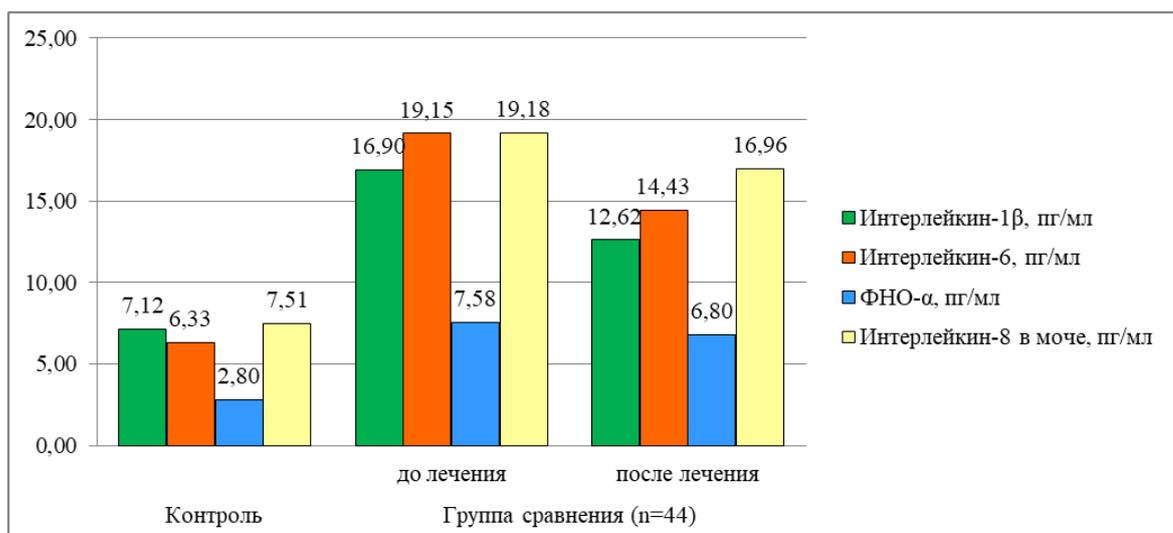


Рисунок 11 – Уровень цитокинов у больных острым пиелонефритом группы сравнения

В следствие проведенного комплекса терапевтических мероприятий отмечалось значительно снижение концентрации следующих провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови и ИЛ-8 в моче, но так как показатели не достигли контрольных значений, это указывает на частичную нормализация уровня цитокинов и сохраняющийся воспалительный процесс в мочевыводящей системе.

При изучении влияния стандартной консервативной терапии на динамику показателей ангиогенеза у больных острым серозным пиелонефритом были получены следующие результаты (таблица 9, рисунки 12-14).

Таблица 9 – Динамика концентрации показателей ангиогенеза у больных острым пиелонефритом группы сравнения (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| VEGF A, пг/мл | 462,74 (34,48-575,06) | 638,23 (129,74-1146,72) p _{к-1} =0,08 p _{к-2} =1,00 | 642,02 (139,66-1144,38) p ₁₋₂ =0,67 |
| Ангиопоэтин 1, пг/мл | 33110,35 (7017,41-38691,45) | 25056,73 (12394,72-37718,74) p _{к-1} =0,23 p _{к-2} =0,16 | 25817,47 (14974,26-36660,68) p ₁₋₂ =0,16 |
| Ангиопоэтин 2, пг/мл | 1729,72 (595,51-3283,41) | 3933,01 (1230,53-6635,49) p _{к-1} =0,01 p _{к-2} =0,01 | 3498,85 (766,02-6231,67) p ₁₋₂ =0,16 |

Из представленных данных следует, что при поступлении у больных данной группы имело место повышение VEGF A и уменьшение ангиопоэтина 1, но статистически не значимо – что указывает на вероятное усиление ангиогенеза на фоне серозного воспаления.

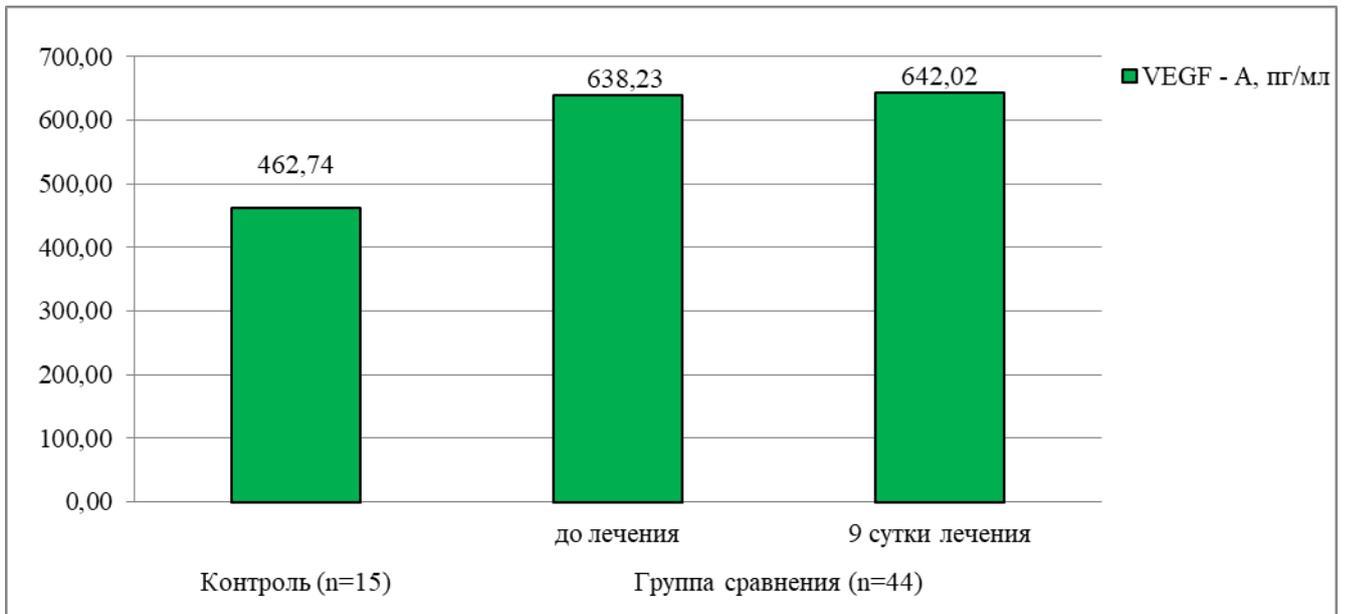


Рисунок 12 – Динамика концентрации VEGF А у больных острым пиелонефритом группы сравнения

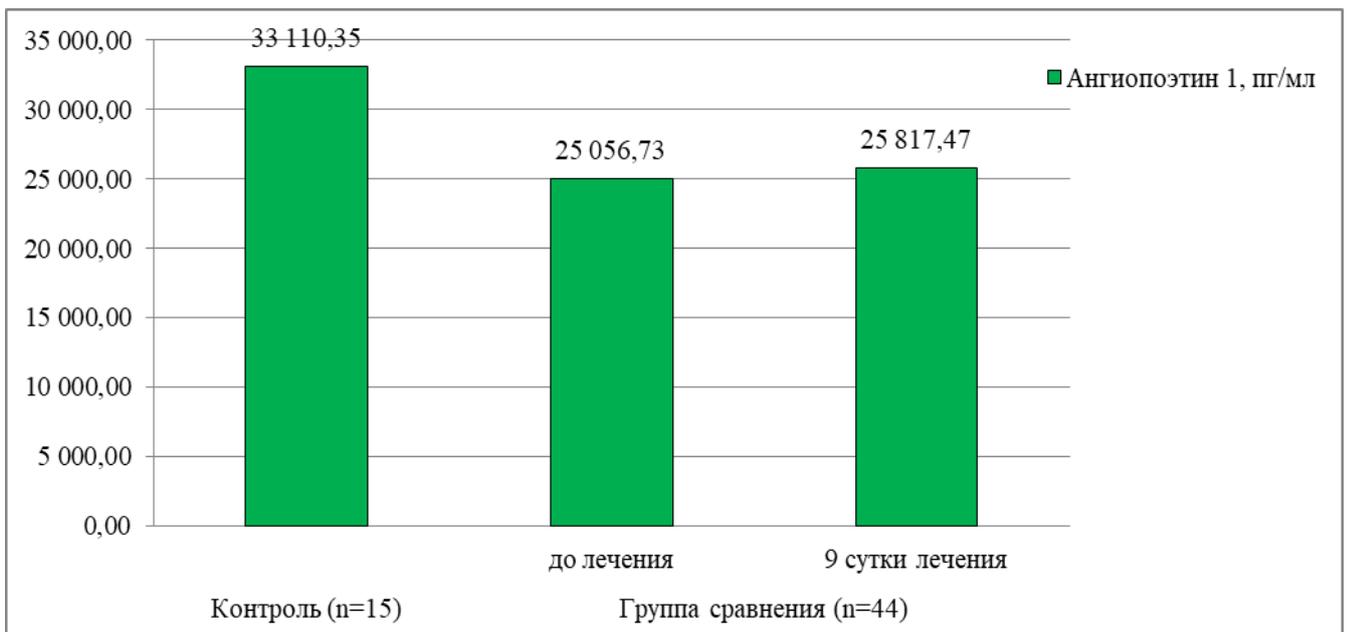


Рисунок 13 – Динамика концентрации ангиопоэтина 1 у больных острым пиелонефритом группы сравнения

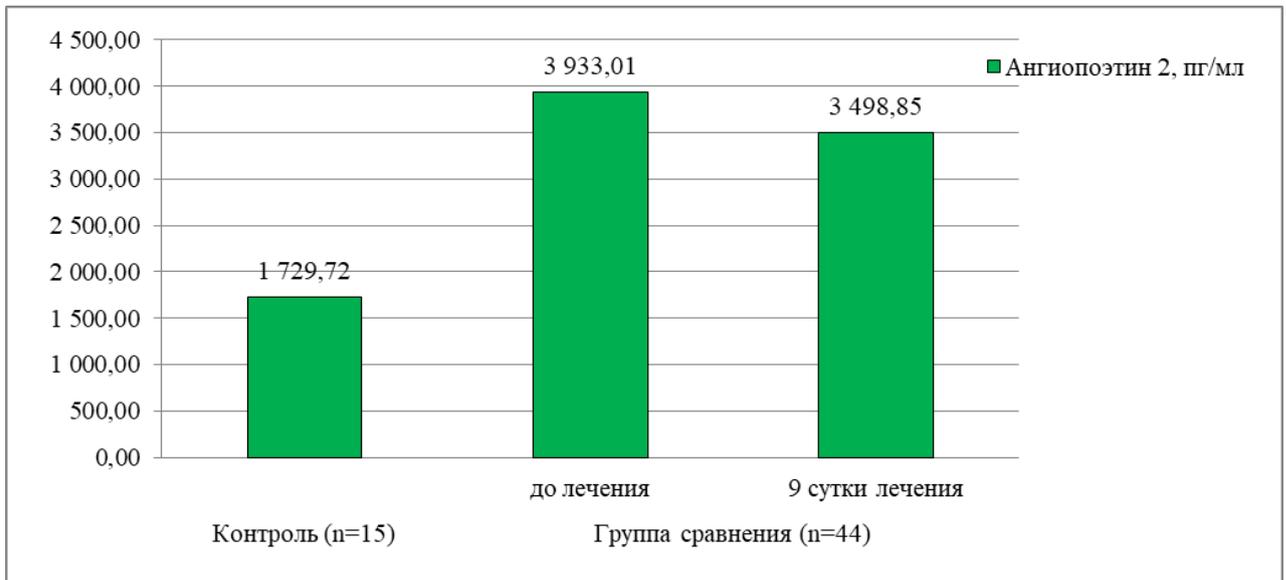


Рисунок 14 – Динамика концентрации ангиопоэтина 2 у больных острым пиелонефритом группы сравнения

Вследствие предпринятой терапии эти показатели практически не изменялись. Последнее оценивалось нами в качестве критерия достаточной эффективности проводимой терапии, но, вероятно, для восстановления показателей требуется более длительный период времени. На основании статистически значимого повышения уровня ангиопоэтина 2 при поступлении и его умеренного понижения на фоне антибактериальной терапии, можно свидетельствовать о том, что при воспалительном процессе, свойственномсерозному пиелонефриту, возникает умеренная эндотелиопатия, поскольку повышение уровня ангиопоэтина 2 вызывает, как известно, опосредованную дестабилизацию зрелых структур кровеносных сосудов [6]. При этом известно, что ангиопоэтин 2 вносит свой вклад в неоангиогенез в присутствии повышенного уровня VEGF A [176].

Изменения показателей факторов повреждения эндотелия у больных в группе сравнения представлены в таблице 10 и рисунках 15-17.

Исследование факторов повреждения эндотелия у больных группы сравнения при поступлении показало статистически значимое повышение активности показателей эндотелина-1, ADMA и фактора Виллебранда

в сыворотке крови, что свидетельствует о повреждении эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов мочевыводящих путей вследствие бактериальной инвазии.

Таблица 10 – Динамика показателей факторов повреждения эндотелия у больных в группе сравнения (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|-------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Эндотелин-1, пг/мл | 0,30 (0,21-0,38) | 0,69 (0,39-1,78) p _{к-1} =0,01 | 0,57 (0,18-0,98) p _{к-2} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ =0,12 | |
| Фактор Виллебранда,% | 96,20 (92,79-100,99) | 102,45 (58,95-145,95) p _{к-1} =0,04 | 91,20 (86,61-95,49) p _{к-2} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ =0,03 | |
| ADMA, нг/мл | 0,27 (0,24-0,29) | 0,48 (0,33-0,63) p _{к-1} =0,01 | 0,33 (0,30-0,35) p _{к-2} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ =0,01 | |

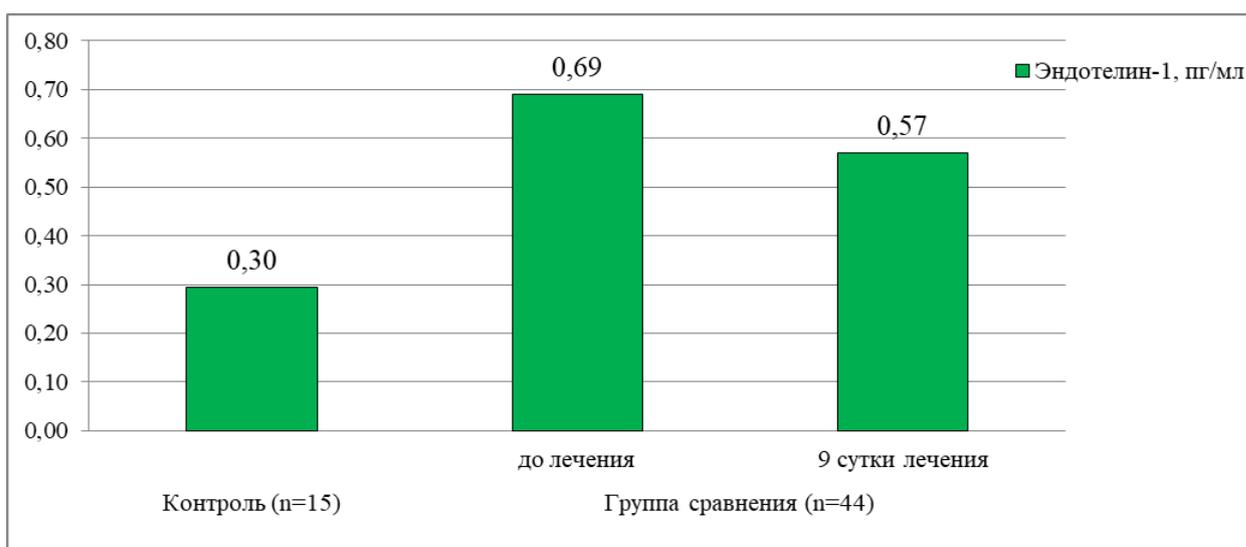


Рисунок 15 – Динамика концентрации эндотелина-1 у больных острым пиелонефритом группы сравнения

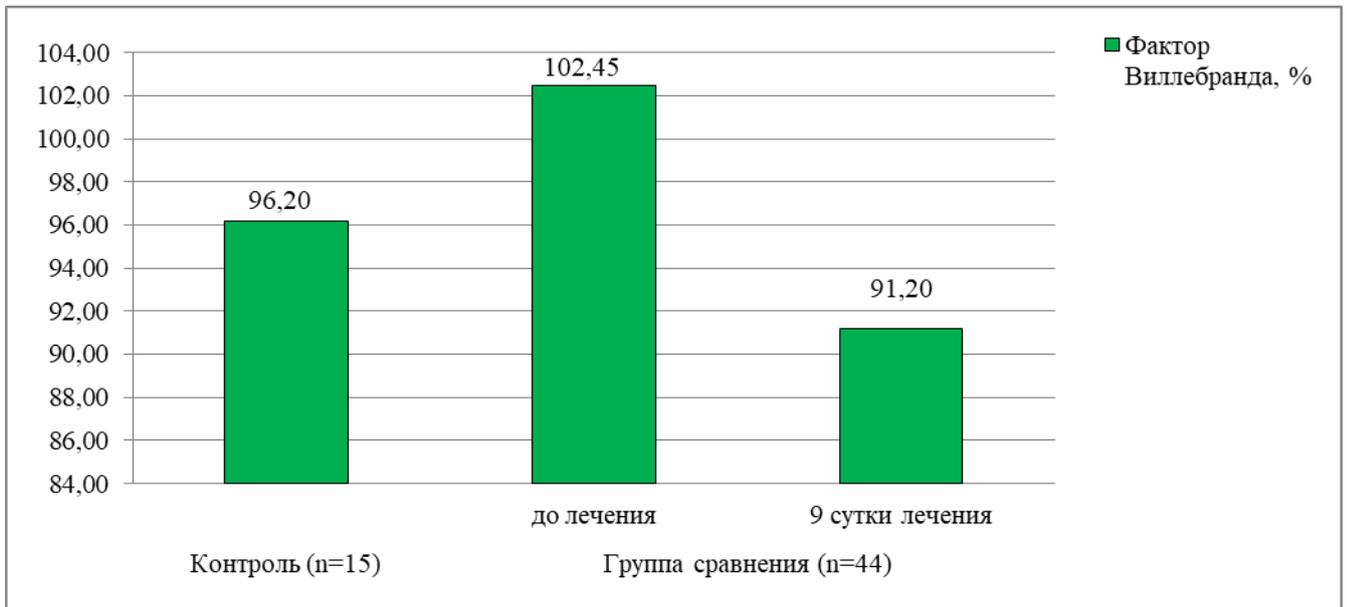


Рисунок 16 – Динамика концентрации фактора Виллебранда у больных острым пиелонефритом группы сравнения

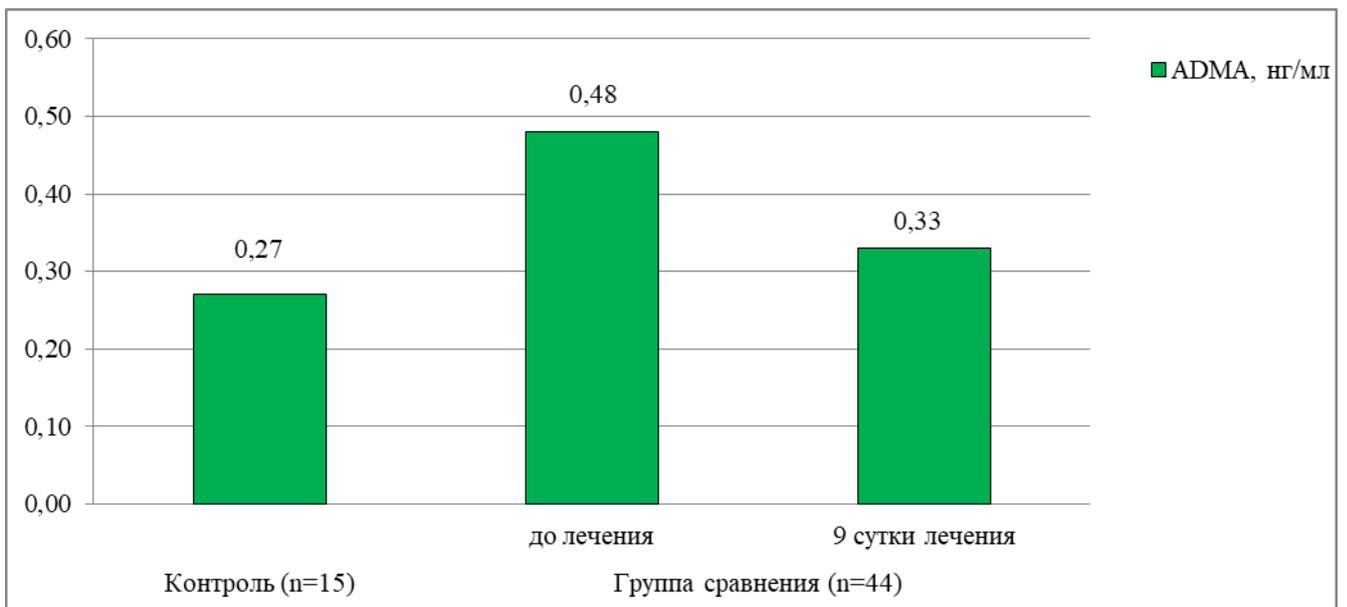


Рисунок 17 – Динамика концентрации ADMA у больных острым пиелонефритом группы сравнения

Снижение показателей на 9 сутки терапии (при недостижении ими значений контрольной группы) указывает на регрессию воспалительного процесса и восстановление сосудистой стенки.

Изменения показателей воспалительного процесса у больных группы сравнения показаны в таблице 11 и на рисунке 18.

Таблица 11 – Динамика показателей воспалительного процесса у больных группы сравнения (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|------------------------|--------------------------------------|--|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Пресепсин, пг/мл | 109 (86,74-147,75) | 225 (238,25-383,71) p ₀₋₁ =0,02 | 98 (76,25-135,78) p _{к-2} =0,43 |
| | | p ₁₋₂ =0,01 | |
| Фибронектин, мкг/мл | 330,9 (303,88-349,34) | 344,9 (315,90-369,20) p ₀₋₁ =0,71 | 367,5 (338,50-377,15) p _{к-2} = 0,12 |
| | | p ₁₋₂ =0,16 | |

На основании представленных данных можно видеть умеренное увеличение уровня фибронектина при статистически значимом повышении уровня пресепсина.

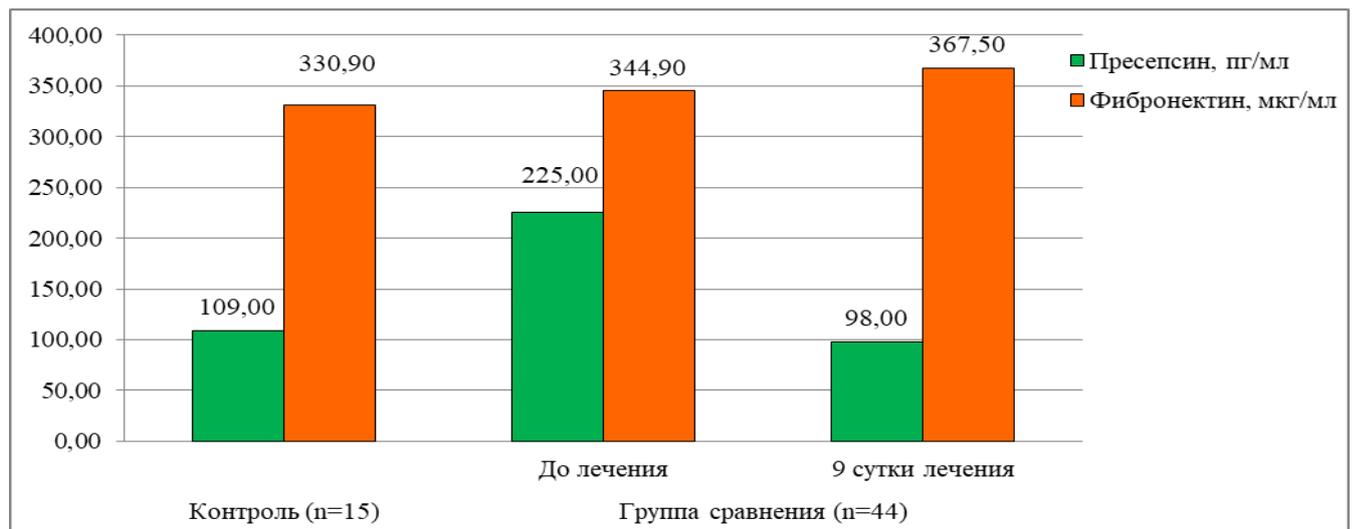


Рисунок 18 – Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных острым пиелонефритом группы сравнения

На 9 сутки терапии концентрация фибронектина повысилась незначительно, но уровень пресепсина снизился до показателей контрольной группы, что свидетельствует о регрессии воспалительного процесса.

Для иллюстрации выше сказанного приводим следующий клинический пример (см. рисунок 19).

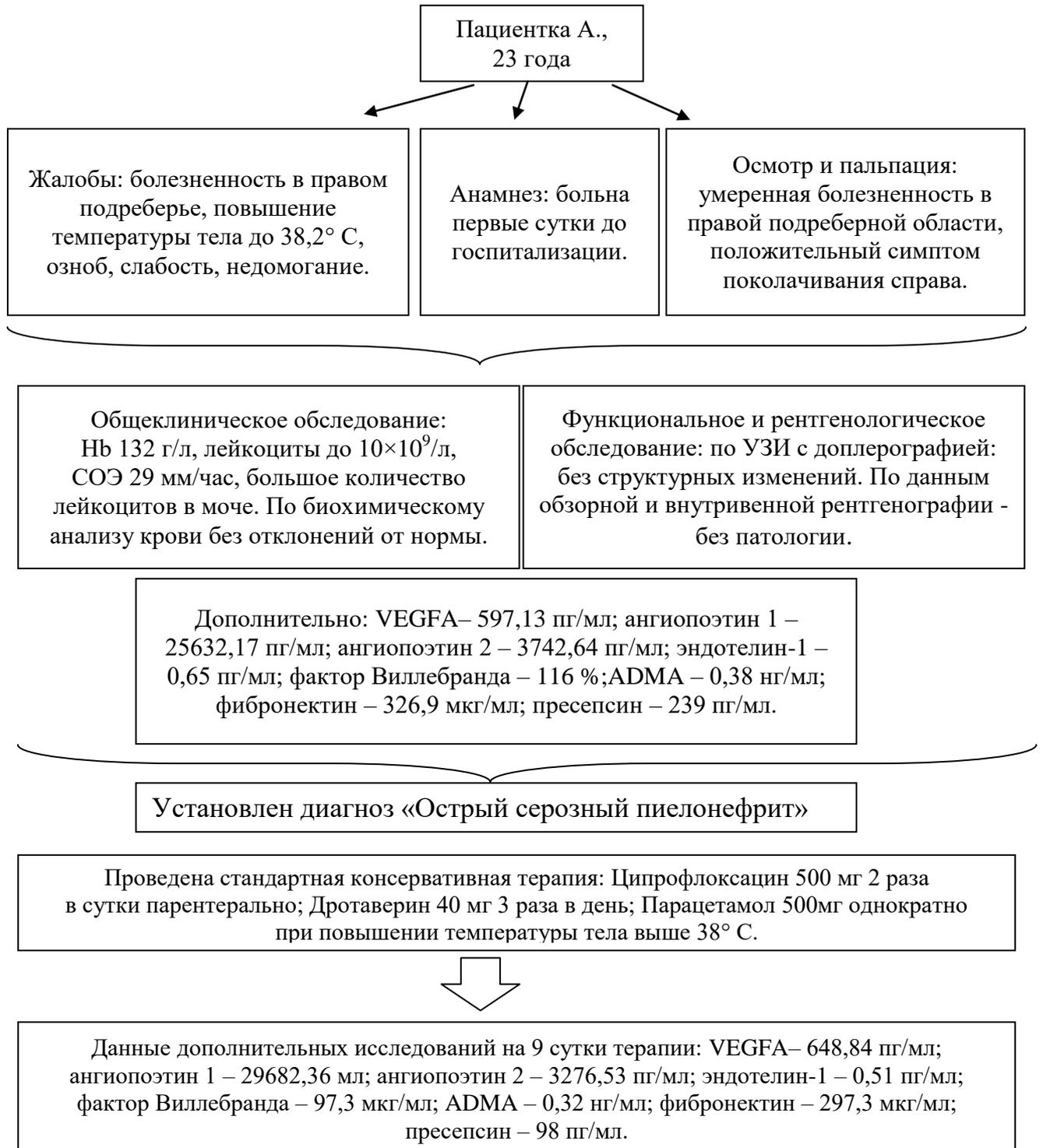


Рисунок 19 – Клиническое наблюдение у пациентки с острым серозным пиелонефритом

Данное наблюдение показывает, что на фоне стандартной консервативной терапии острого серозного пиелонефрита отмечается тенденция к нормализации всех показателей, но они не достигают контрольных показателей, что указывает на неполное купирование воспалительного процесса на 9 сутки терапевтического вмешательства.

Резюме

По данным выполненного исследования в группе сравнения показано, что болевой симптом в реберно-поясничной области до лечения отмечался у 42 больных (95,5%), после 9 суток консервативной терапии болевые ощущения прошли у 38 (86,4%) больных острым серозным пиелонефритом. В 13,6% случаев (6 больных) выявлялась боль в реберно-поясничной области – вплоть до окончания срока лечения. Снизилось число больных, отмечающих общую слабость с 25 (56,8%) до 7 (15,9%) пациентов, потливость с 6 (13,6%) до 2 (4,5%) больных. Полностью купировалась головная боль, субфебрильная температура тела, тахикардия, тошнота у всех пациентов данной группы. Общее самочувствие пациентов улучшалось на 7-8 сутки, ана 9-10 сутки больные были готовы к выписке. При анализе периферической крови до назначения терапии определялось повышенное СОЭ до 20,0 мм/ч – это 97% больных и лейкоцитоза у 99% до $11,2 \times 10^9$ /л, остальные показатели общеклинического и биохимического анализа крови находились в пределах физиологической нормы. К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови понижался, в среднем до $8,8 \times 10^9$ /л, СОЭ снижалась до 12,5 мм/ч. Анализ уровня лейкоцитурии до начала комплексной терапии обнаруживал значительное увеличение содержания лейкоцитов в общеклиническом анализе мочи и анализе по методу Нечипоренко (содержание в 1 мл мочи общего числа лейкоцитов и их активных форм) у 100% больных. В результате проводимой консервативной терапии на 9 сутки количество лейкоцитов в общеклиническом анализе мочи снизилось статистически достоверно, в анализе мочи по методу Нечипоренко также определялось статистически достоверное уменьшение общего количества лейкоцитов в 1 мл мочи и концентрации активных форм лейкоцитов на фоне

терапии, но не до уровня нормальных значений. Посевы мочи в ходе лечения стали стерильными в 70,8% случаев.

Во время поступления пациента в дежурный стационар определялось достоверное увеличение концентрации IgG (в 1,4 раза), IgM (в 1,9 раз) и уменьшение содержания IgA (на 31,5%) в сыворотке крови у пациентов с диагнозом острый пиелонефрит. Эти изменения отражали нарушение противоинфекционной устойчивости и гуморального иммунитета, а также активное развитие воспалительного процесса в системе мочевого выведения. После курса традиционной консервативной терапии уменьшилось содержание IgG (на 8,2%) и IgM (на 9,1%) в сыворотке крови, а иммуноглобулин А незначительно повысился (на 6,4 %), но не до контрольных величин, что указывает на не полное купирование воспалительного процесса.

Анализ цитокинового профиля выявил статистически достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов [ФНО- α (в 2,7 раза), ИЛ-1 β (в 2,4 раза), ИЛ-6 (в 3,0 раза)], что подтверждает наличие активного воспалительного процесса. Исследование уровня цитокина ИЛ-8 в моче определило его повышение в 2,6 раза, что мы связываем с повреждающим действием инфекционного агента на эпителиальную выстилку мочевыводящих путей. После проведенного лечения показатели провоспалительных цитокинов, даже при условии статистически достоверного снижения их уровня [ИЛ-1 β (на 25,3%), ФНО- α (на 10,3%), ИЛ-6 (на 24,6%) в сыворотке крови и ИЛ-8 (на 11,6%) в моче], не достигли контрольных значений, что указывало на частичную нормализацию их уровня и сохраняющийся воспалительный процесс в мочевыводящей системе.

Наряду со сказанным, на фоне проводимой консервативной терапии намечена тенденция к улучшению микроциркуляции в области проекции почек (усиление перфузии в точках V 21(23), VB 25. Индекс эффективности микроциркуляции, среднеквадратичное отклонение и показатель шунтирования возрастали, но не достигали контрольных величин.

У пациентов при поступлении не было отмечено статистически значимого повышения VEGF А (в 1,4 раза) и снижения ангиопоэтина 1 (уменьшение показателя на 24,3%). На фоне проводимой терапии, эти показатели также практически не изменились. Уровень ангиопоэтина 2 при поступлении имел статистически значимое повышение в 2,3 раза и на фоне антибактериальной терапии снизился незначительно лишь на 11,0%. Таким образом, можно говорить о том, что при наблюдаемом воспалительном процессе происходит повреждение эндотелия кровеносных сосудов, поскольку повышение уровня ангиопоэтина 2 вызывает опосредованную дестабилизацию зрелых структур сосуда [82].

Статистически значимое повышение активности показателей эндотелина 1 (в 2,3 раза), ADMA (в 1,8 раза) и фактора Виллебранда (на 6,1%) в сыворотке крови больных при поступлении также свидетельствует о повреждении эндотелия кровеносных сосудов мочевыводящих путей вследствие внедрения инфекционного агента. Небольшое снижение этих показателей на фоне консервативной терапии (эндотелина-1 на 17,4%; ADMA на 31,25%; фактора Виллебранда – на 10,9%) указывает, тем не менее, на стихание воспалительного процесса и восстановление сосудистой стенки, хотя для полного восстановления, вероятно, требуется более длительный промежуток времени.

Несмотря на незначительное изменение концентрации фибронектина [при поступлении (повышение на 4,0%) и на 9 сутки терапии (увеличение на 6,5%)], уровень пресепсина повышался статистически значимо (при поступлении больных – в 2,1 раза). На фоне консервативного лечения содержание последнего маркера снижалось (на 56,0%) и достигало диапазона контрольных нормальных значений.

В целом, найденные закономерности свидетельствуют об успешном регрессе воспалительного процесса в данной группе больных при использовании средств консервативной терапии.

3.2 Влияние комплексной медикаментозной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей, показателей неоангиогенеза, факторов повреждения эндотелия, бактериологической обсемененности мочи у больных первой группы

В первую группу вошли 47 пациентов, страдающих первичным острым гнойным пиелонефритом, которым, ввиду клинической и лабораторной неэффективности консервативной терапии, было выполнено инвазивное оперативное вмешательство.

Больные острым гнойным пиелонефритом в первой группе с момента поступления в дежурный стационар получали комплексную антибактериальную терапию, назначение которой производилось также эмпирическим путем. После получения результатов бактериологических посевов мочи (крови, отделяемого гнойного содержимого из очага почки) с учетом чувствительности микробной флоры к антибиотикам производилась коррекция терапии. Частота встречаемости бактериемии в крови не превышала 45%. Комплексная терапия подразумевала в своем составе антибиотики с широким спектром противомикробного действия. На основании результатов бактериологических посевов мочи (крови, гнойного отделяемого) на микрофлору и ее чувствительности к антибиотикам производилось назначение следующих групп антибактериальных препаратов: цефалоспорины III и IV поколений (цефтриаксон по 1-2 г 1-2 раза в день, цефоперазон 1-2 г 2 раза в день, сульперазон 2 г 2 раза в день внутривенно), фторхинолоны (ципрофлоксацин по 400 мг 2 раза в день внутривенно), аминогликозиды (амикацин 1-1,5 г 1 раз в день внутривенно). Антибактериальные препараты применялись, как в монотерапии, так и комбинации в зависимости от тяжести состояния больного острым гнойным пиелонефритом. Дезинтоксикационную терапию (глюкоза, натрия хлорид, реополиглюкин, рингер), спазмолитики (но-шпа, папаверин) и средства, улучшающие реологические свойства крови (трентал, эуфиллин) назначали в соответствии

с дозами, рекомендуемыми для этой категории пациентов. На 3-4 сутки после поступления в стационар больным проводилось оперативное лечение в объеме декапсуляции пораженной почки, вскрытие гнойного очага и дренирование почки на фоне неэффективности консервативной терапии (сохранение клинической симптоматики, лабораторных данных и данных ультразвуковой диагностики).

До и во время лечения (на 9 сутки) больные повторно проходили полное обследование, включающего в себя: оценку анамнеза, жалоб пациента, выполнение общеклинического и биохимического исследований крови (концентрация креатинина, мочевины, белка в сыворотке крови), общеклинический анализ мочи и определялся уровень бактериурии/бактериемии с определением чувствительности микробной флоры к антибиотикам. Также исследовали показатели факторов ангиогенеза, повреждения эндотелия, иммуноглобулины и цитокины. Ультразвуковое исследование почек с доплерографией и рентгенологическое (обзорная, внутривенная урография) осуществлялись при поступлении и в до операционном периоде. В динамике проводилась также оценка изменений микроциркуляции в почках. Мультиспиральная компьютерная томография и магниторезонансная томография почек проводилось в сложных диагностических случаях.

Из рисунка 20 видно, что до начала терапии болевые ощущения в поясничной области отмечались у всех 47 наблюдаемых пациентов. В то же время на 9 сутки терапии боль отмечалась лишь у 3 больных (6,4%). У 13 (27,7%) пациентов болевой симптом в поясничной области сохранялся вплоть до конца курса лечения. Снизилось количество пациентов с жалобами на общую слабость с 42 (89,4%) до 27 (44,7%) больных, потливость – с 34 (72,3%) случаев до 10 (21,3%), тошноту – с 31 (65,9%) до 4 (8,5%) случаев, тахикардию – с 38 (80,9%) до 12 (25,5%). Нормализация температуры тела наступила у 14 (29,8%) больных. Исчезли такие симптомы, как головная боль, озноб у всех пациентов, предъявляющих данные жалобы. Общее состояние улучшалось на 9-10 сутки. Пациенты были готовы к выписке только на 12-14 сутки.

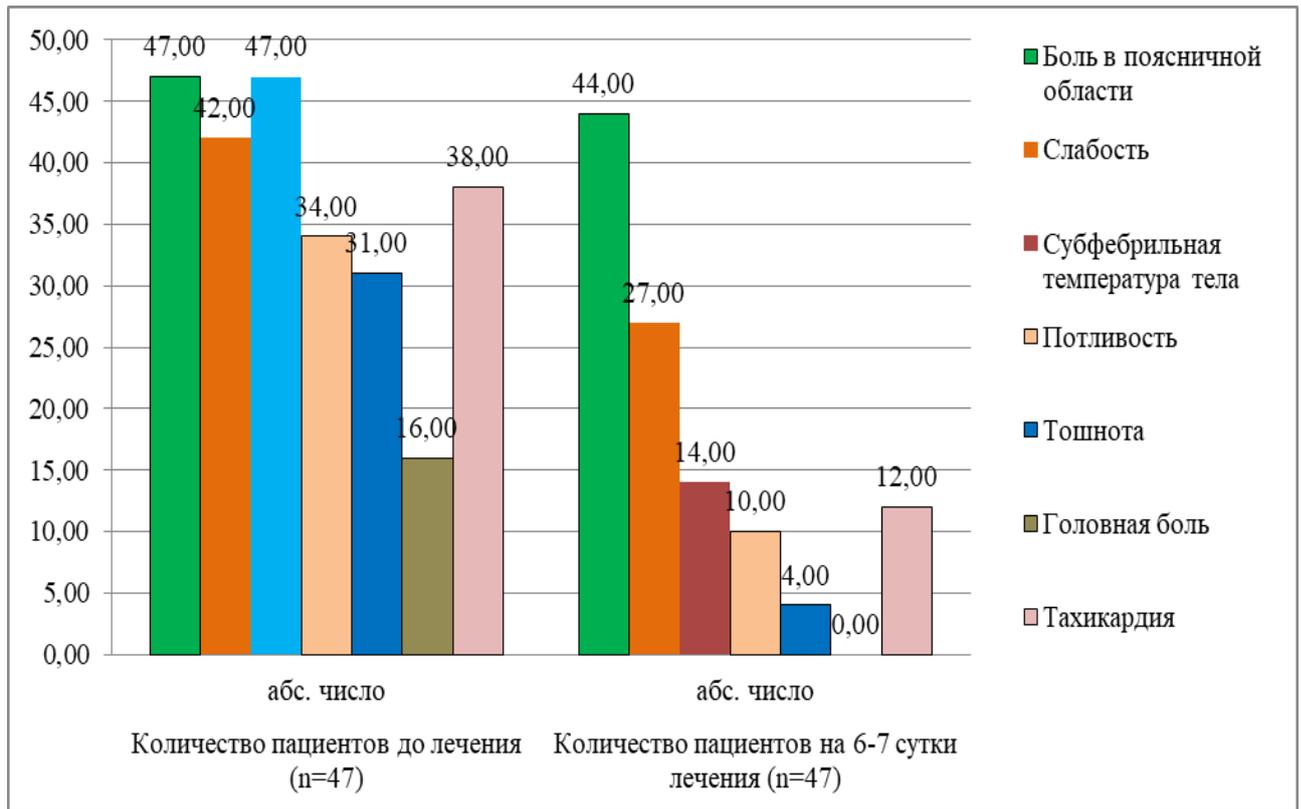


Рисунок 20 – Динамика изменения клинической симптоматики в 1 группе больных острым гнойным пиелонефритом

Достоверность различий данных до лечения и на 9 сутки по показателям: субфебрильная температура тела, тошнота, головная боль, тахикардия, слабость, потливость составила $<0,001$, боль в поясничной области – $=0,079$.

Общеклинический лабораторный анализ периферической крови у пациентов 1 группы до лечения (таблица 12) выявлял повышенный показатель СОЭ у 100% больных до $24,2 \pm 1,3$ мм/ч, лейкоцитоз у 99% пациентов до $14,3 \times 10^9 \pm 0,7$ /л с палочкоядерным сдвигом влево, остальные показатели были в пределах нормы. К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови понизился у 66% больных до $12,5 \times 10^9 \pm 0,6$ /л, показатель СОЭ снизился у 57% пациентов до $19,5 \pm 1,2$ мм/ч.

Поданным биохимического анализа крови пациентов данной группы отклонений от показателей физиологической нормы выявлено не было.

Таблица 12 – Показатели периферической крови у больных 1 группы с острым гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | До лечения (n=47) $\bar{X} \pm m$ | 6-7 сутки лечения (n=47) $\bar{X} \pm m$ | Достоверность различий, p |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------|
| Гемоглобин, г/л | 115±4,2 | 126,1±2,7 | =0,007 |
| СОЭ, мм/ч | 24,2±1,3 | 19,5±1,2 | =0,007 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 14,3±0,7 | 12,5±0,6 | =0,038 |

По результатам рентгенологического обследования при поступлении в стационар признаков нарушения оттока мочи не выявлено, однако, у 67% пациентов отмечалось замедленное выделение рентгенконтрастного вещества. По данным ультразвукового исследования мочевыделительной системы были выявлены признаки гнойного процесса такие, как увеличенный размер пораженной почки, утолщение коркового слоя почки и обнаруживались единичные и/или множественные гипо- и изоэхогенные очаги со сниженным кровотоком в паренхиме почки, а также отек паранефральной клетчатки.

Анализ степени лейкоцитурии у больных 1 группы до назначения терапии выявлял клинически значимое повышение уровня лейкоцитов в общеклиническом анализе мочи и анализе, проведенном по методу Нечипоренко (в 1 мл мочи общее число лейкоцитов и содержание активных лейкоцитов) у всех (100 %) больных. Вследствие применяемой терапии на 9 сутки содержание лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе по методу Нечипоренко снизилось статистически достоверно, но не до нормальных значений. Показатели представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика показателей анализа мочи у больных 1 группы с острым гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | 1 группа (n=47) $\bar{X} \pm m$ | | Достоверность различий, p |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | до лечения | 6-7 дни лечения | |
| Лейкоциты в поле зрения | 137,9±6,2 | 134±6,5 | =0,193 |
| Лейкоциты в 1 мл мочи в тысячах | 12,8±1,2 | 11,5±1,8 | =0,678 |
| Активные лейкоциты | 549±29,5 | 505,8±39,5 | =0,066 |

При бактериологическом исследовании мочи у пациентов 1 группы во всех случаях определялся какой-либо вид уроштамма или их комбинации. В соответствии с удельным весом все микроорганизмы были занесены в таблицу 14.

Таблица 14 – Динамика уровня возбудителей острым гнойным пиелонефритом в посевах мочи у пациентов 1 группы

| Вид возбудителя | Количество больных, абс. (%) (n=47) | | Статистическая значимость различий, p |
|-----------------------------------|--|----------------|--|
| | до лечения | 9 день лечения | |
| <i>Escherichia coli</i> | 11 (25,5) | 3 (6,4) | =0,039 |
| <i>Enterococcus</i> | 10 (21,3) | 3 (6,4) | =0,042 |
| <i>Staphylococcus epidermalis</i> | 3 (6,4) | 1 (2,1) | =0,367 |
| <i>Klebsiella</i> | 2 (4,3) | 0 | =0,494 |
| <i>Enterobacter</i> | 1 (2,1) | 0 | =0,500 |
| <i>Proteus</i> | 1 (2,1) | 0 | =0,500 |
| Микробные ассоциации | 19 (40,4) | 10 (21,3) | =0,048 |
| Посев стерилен | 0 | 30 (63,8) | <0,001 |
| Всего | 47 (100%) | 47 (100%) | – |

До назначения терапии монокультуры в посевах мочи выявлялась лишь у 29 (61,7%) пациентов, микробные ассоциации бактерий – у 18 (38,3%) больных и наиболее проценте случаев состояли из сочетания кишечной палочкой и протей. Из числа выявленных в посевах мочи уропатогенов, лидирующую роль занимала кишечная палочка – у 12 (25,5%) больных. В чуть меньшем количестве из ряда грамположительной флоры определялся фекальный энтерококк – 10 (21,3%) случаев, эпидермальный стафилококк – у 3 (6,4%) пациентов. С одинаковой частотой встречаемости в посевах расположились грамотрицательные бактерии: клебсиелла – у 2 (4,3%) больных, энтеробактер и протей по 1 (2,1%) больному.

Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов первой группы выявил положительную динамику, но количество стерильных посевов у больных данной группы составляло всего лишь 32 (68,1%). Наибольшее саногенное действие терапии выявилось в отношении кишечной палочки. Уменьшилось количество в посевах мочи кишечной палочки (в 3,6 раза), энтерококка (в 3,3 раза), стафилококка (в 3 раза). Энтеробактер, клебсиелла и протей не выявлялись на 9 сутки. Менее эффективным было лечение против микробной ассоциации, что подтвердил рост возбудителей по данным контрольных посевов мочи.

Во время проведения исследования показателей микроциркуляции методом ЛДФ, до назначения терапии в 1 группе больных, по точкам проекции почек на коже (таблица 15) выявлялись различия уровня базального кровотока, отличные от группы сравнения. Основное отличие заключалось в понижении показателя шунтирования, снижении среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, миогенного тонуса и колебания скорости эритроцитов, повышении коэффициента вариации и нейрогенного тонуса от отличие от групп контроля и сравнения.

Вследствие проведенной комплексной терапии, дополненной оперативным лечением, отмечалось статистически значимое повышение индекса эффективности микроциркуляции, повышения среднего потока крови, усиление нейрогенного тонуса, снижение показателя шунтирования и миогенного тонуса.

Данные показатели имели положительную динамику, но не достигли уровня значений здоровых людей. Несмотря на проведенное оперативное и антибактериальное лечение воспалительный процесс в почках сохранялся.

Таблица 15 – Динамика значений базального кровотока в 1 группе больных ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Зона проекции почек V 21 (23) | | | Зона проекции почек VB 25 | | |
|-----------------|--------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|---|
| | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=47) (p ₁) | после лечения (n=47) (p ₂) | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=47) (p ₁) | после лечения (n=47) (p ₂) |
| М, пф. ед. | 20,6±1,3 | 9,82±0,36 p _{к-1} =0,006 | 17,42±1,02 p ₁₋₂ =0,022 | 9,20±0,66 | 3,44±0,67 p _{к-1} =0,022 | 6,09±0,89 p ₁₋₂ =0,041 |
| σ, пф. ед. | 2,36±0,21 | 0,39±0,28 p _{к-1} =0,020 | 1,03±0,09 p ₁₋₂ =0,019 | 2,83±0,40 | 0,49±0,09 p _{к-1} =0,015 | 0,83±0,04 |
| Kv, % | 11,3±0,72 | 11,4±1,87 p _{к-1} =0,020 | 9,29±1,44 | 30,6±1,3 | 26,6±2,1 | 24,46±1,8 p ₁₋₂ =0,040 |
| ИЭМ, % | 0,93±0,13 | 0,27±0,07 p ₂ =0,040 | 0,59±0,05 p ₁₋₂ =0,006 | 1,17±0,10 | 0,52±0,06 p _{к-1} =0,003 | 0,64±0,02 p ₁₋₂ =0,042 |
| МТ, отн. ед. | 1,23±0,06 | 0,87±0,03 p _{к-1} =0,014 | 0,92±0,03 p ₁₋₂ =0,043 | 1,22±0,07 | 0,92±0,05 p _{к-1} =0,044 | 1,01±0,05 p ₁₋₂ =0,021 |
| НТ, отн. ед. | 0,65±0,04 | 0,86±0,07 p _{к-1} =0,000 | 0,74±0,02 p ₁ =0,007 p ₂ =0,047 | 0,55±0,04 | 0,86±0,03 p _{к-1} =0,004 | 0,61±0,04 p ₁ =0,015 |
| ПШ, отн. ед. | 1,87±0,04 | 0,89±0,05 p _{к-1} =0,007 | 1,21±0,06 p ₁₋₂ =0,025 p _{к-2} =0,002 | 2,27±0,07 | 1,36±0,04 p _{к-1} =0,000 | 1,63±0,07 p ₁₋₂ =0,029 p _{к-2} =0,041 |

При анализе состояния иммунной системы больных 1 группы определено разнонаправленное нарушение уровня иммуноглобулинов (таблица 16, рисунок 21): статистически достоверное повышение IgG, и IgM и снижение концентрации IgA в сыворотке крови говорит о нарушении гуморального звена иммунного ответа.

Таблица 16 – Динамика концентрации иммуноглобулинов в 1 группе больных гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 1 группа (n=47) | |
|---------------------------|--------------------------------------|---|--|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Иммуноглобулин G, г/мл | 12,43±0,17 | 19,72±0,85 p _{к-1} =0,0028 | 14,08±0,44 p _{к-2} =0,0049 |
| Иммуноглобулин A, г/мл | 2,79±0,36 | 1,68±0,35 г/мл p _{к-1} <0,001 | 1,76±0,31 p _{к-2} =0,0032 |
| Иммуноглобулин M, г/мл | 0,96±0,09 | 1,32±0,12 p _{к-1} =0,0037 | 1,30±0,13 p _{к-2} =0,0009 |

На 9 сутки проводимого лечения у больных 1 группы сохранялся сниженный уровень Ig A, ещё более повышался IgG, в то же время IgM имел тенденцию к снижению.

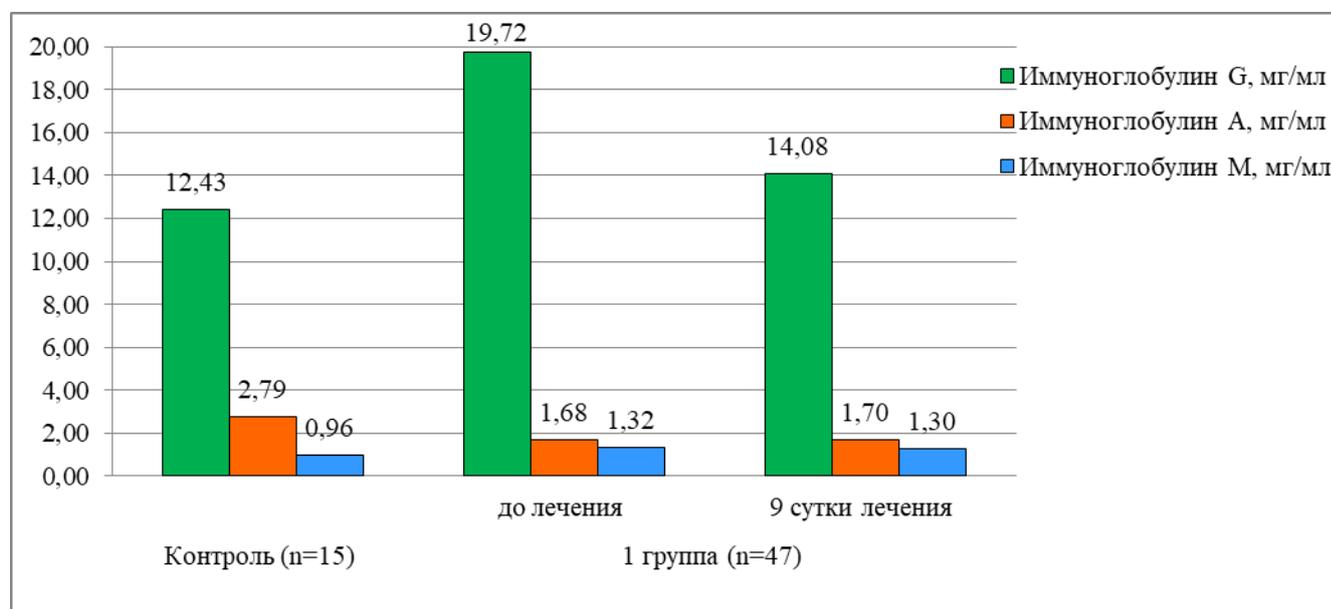


Рисунок 21 – Динамика концентрации иммуноглобулинов у больных 1 группы

При поступлении содержание провоспалительных цитокинов у пациентов 1 группы в сыворотке крови более, чем в 2 раза превышало уровень контрольных

значений, что являлось естественным следствием наблюдаемого инфекционного процесса в мочевыделительной системе. Соответствующие данные приведены в таблице 17 и рисунке 22.

Таблица 17 – Уровень цитокинов в 1 группе больных острым пиелонефритом (пг/мл) ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 1 группа (n=47) | |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Интерлейкин-1β, пг/мл | 7,13±0,52 | 16,19±1,21 p _{к-1} =0,002 | 10,67±1,07 p _{к-2} =0,003 |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 6,33±0,34 | 18,77±1,17 p _{к-1} <0,001 | 12,04±0,81 p _{к-2} <0,001 |
| ФНО -α, пг/мл | 2,8±0,24 | 6,78±0,65 p _{к-1} <0,001 | 4,75±0,40 p _{к-2} =0,002 |
| Интерлейкин-8 в моче, пг/мл | 7,51± 0,66 | 18,96±1,28 p _{к-1} <0,001 | 10,01±0,86 p _{к-2} <0,001 |

На 9 сутки проводимого лечения уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче достоверно уменьшился: содержание ИЛ-8 в моче понизилось до 10,01±0,86 пг/мл, в крови ИЛ-6 снизился до 12,04±0,81 пг/мл, ИЛ-1 до 10,67±1,07 пг/мл, ФНО-α до 4,75±0,40 пг/мл, но так и не достиг показателей физиологической нормы, что указывает на неполное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению.

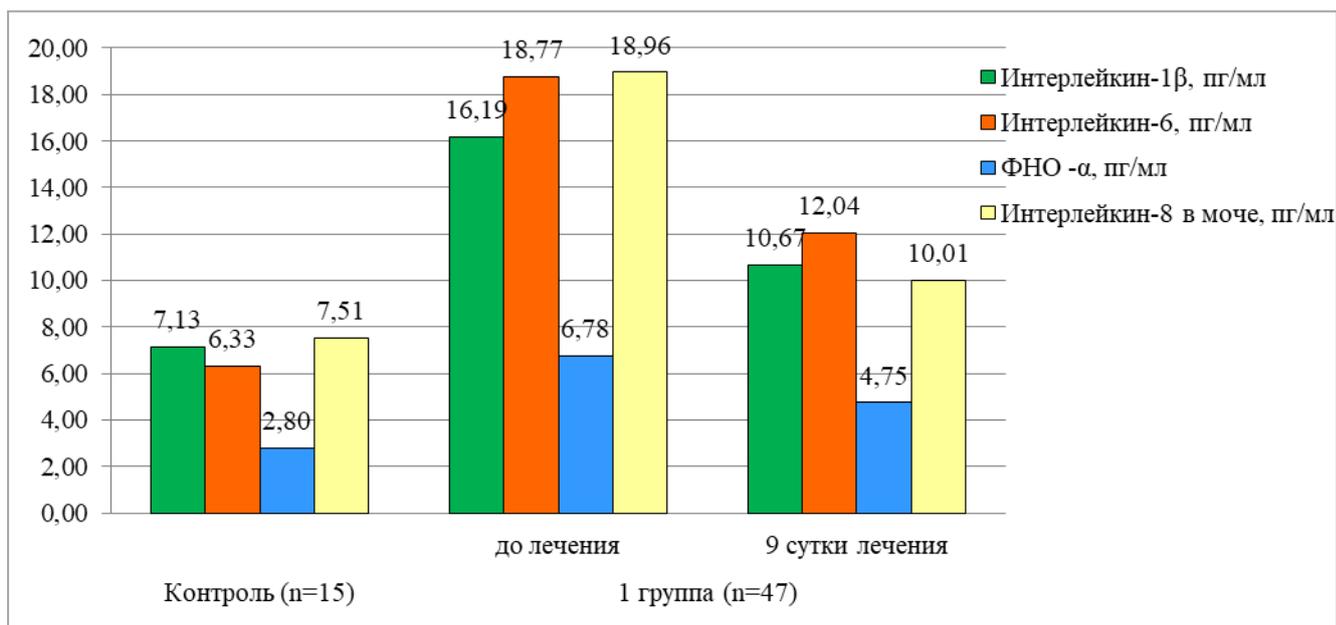


Рисунок 22 – Динамика концентрации цитокинов у больных 1 группы

Исследование влияния стандартной консервативной терапии дополненной оперативным лечением на динамику показателей ангиогенеза у больных острым гнойным пиелонефритом показало следующие результаты (см. таблицу 18, рисунки 23-25).

Анализ данных показал, что при поступлении статистически незначительное понижение уровня VEGF A и ангиопоэтина 1 соответствовало гнойному расплавлению ткани почки, уровень ангиопоэтина 2, наоборот, при поступлении был повышен, но также статистически незначимо.

Таблица 18 – Уровень содержания факторов ангиогенеза у больных 1 группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 1 группа (n=47) | |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| VEGF A, пг/мл | 462,74 (34,48-575,06) | 420,91 (60,56-902,37) | 1045,19 (164,13-1926,25) |
| | | p _{к-1} =1,00 | p _{к-2} =0,05 |
| | | p ₁₋₂ =0,04 | |

Продолжение таблицы 18

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 1 группа (n=47) | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Ангиопоэтин 1, пг/мл | 33110,35 (7017,41-38691,45) | 20128,30 (13360,28-26896,32) p _{к-1} =0,21 | 38990,10 (34495,86-43484,33) p _{к-2} =0,29 |
| | | p ₁₋₂ =0,04 | |
| Ангиопоэтин 2, пг/мл | 1729,72 (595,51-3283,41) | 3862,81 (1921,59-5804,03) p _{к-1} =0,09 | 2379,25 (2147,99-2610,50) p _{к-2} =0,14 |
| | | p ₁₋₂ =0,22 | |

На 9 сутки лечения у больных отмечалось статистически значимое повышение VEGF A (в 2,3 раза) показателей здоровых людей и ангиопоэтина 1 (в 1,9 раза). Можно обратить внимание на то, что данные показатели не просто достигли значений группы контроля, а превысили их, что указывает на усиление неоангиогенеза, вызванное проведением оперативного лечения. При этом, уровень ангиопоэтина 2 статистически незначимо снизился на 9 сутки лечения.

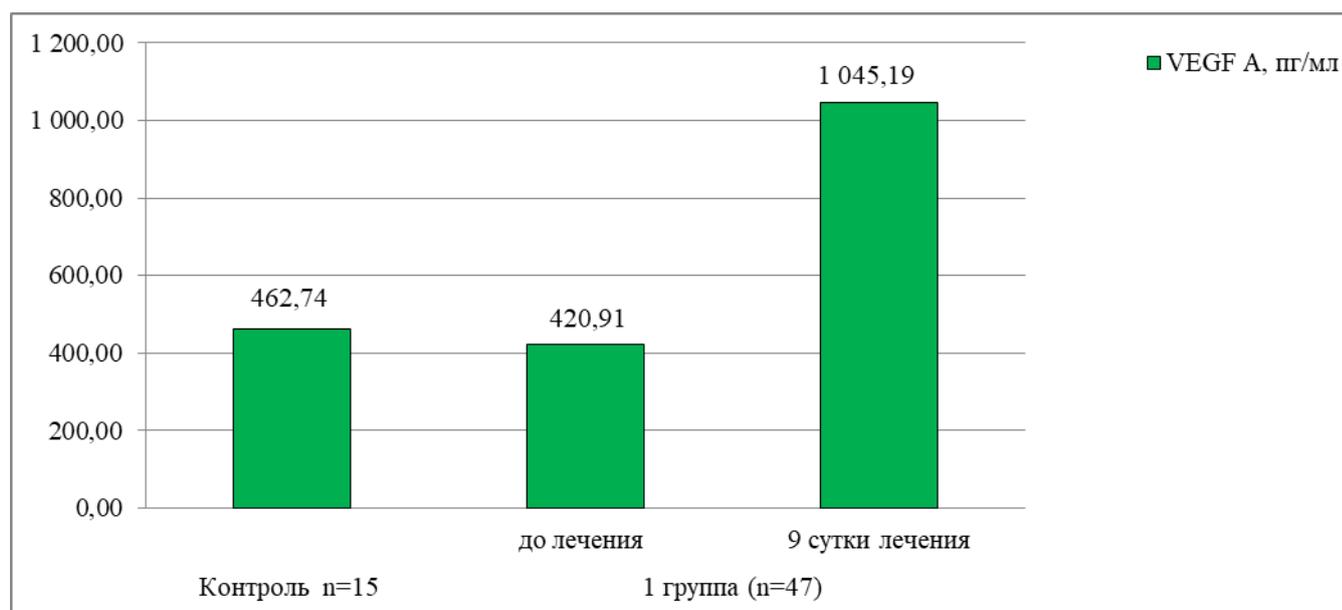


Рисунок 23 – Динамика концентрации VEGF A у больных 1 группы

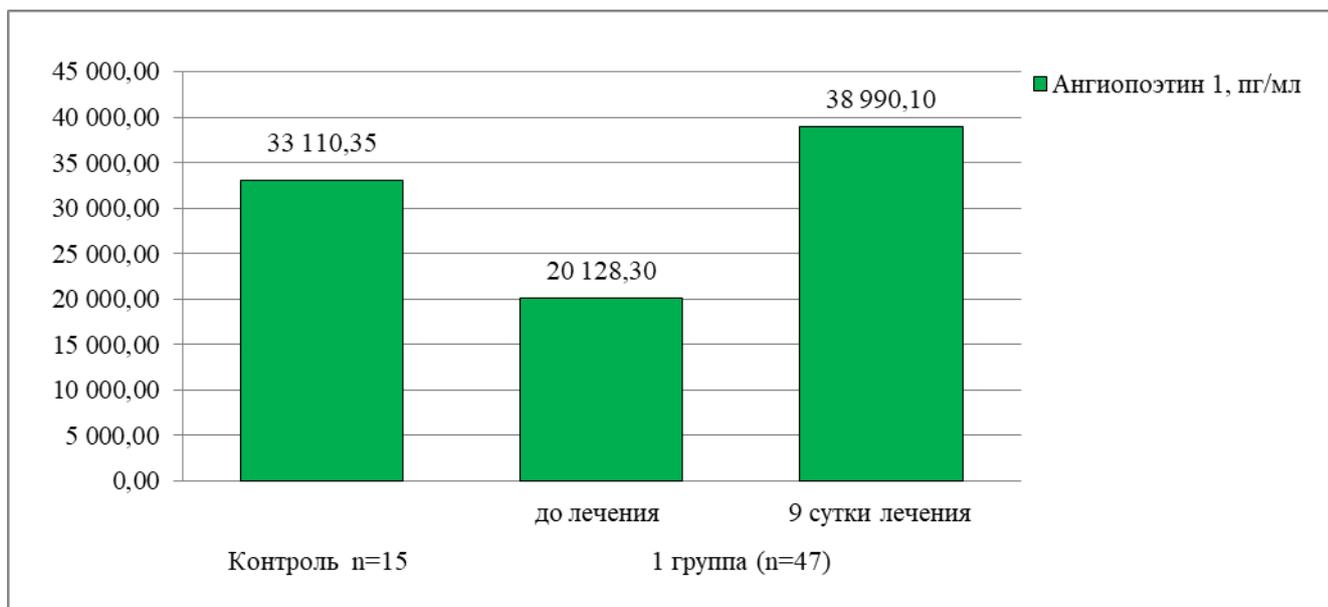


Рисунок 24 – Динамика содержания ангиопозетина 1 у больных 1 группы

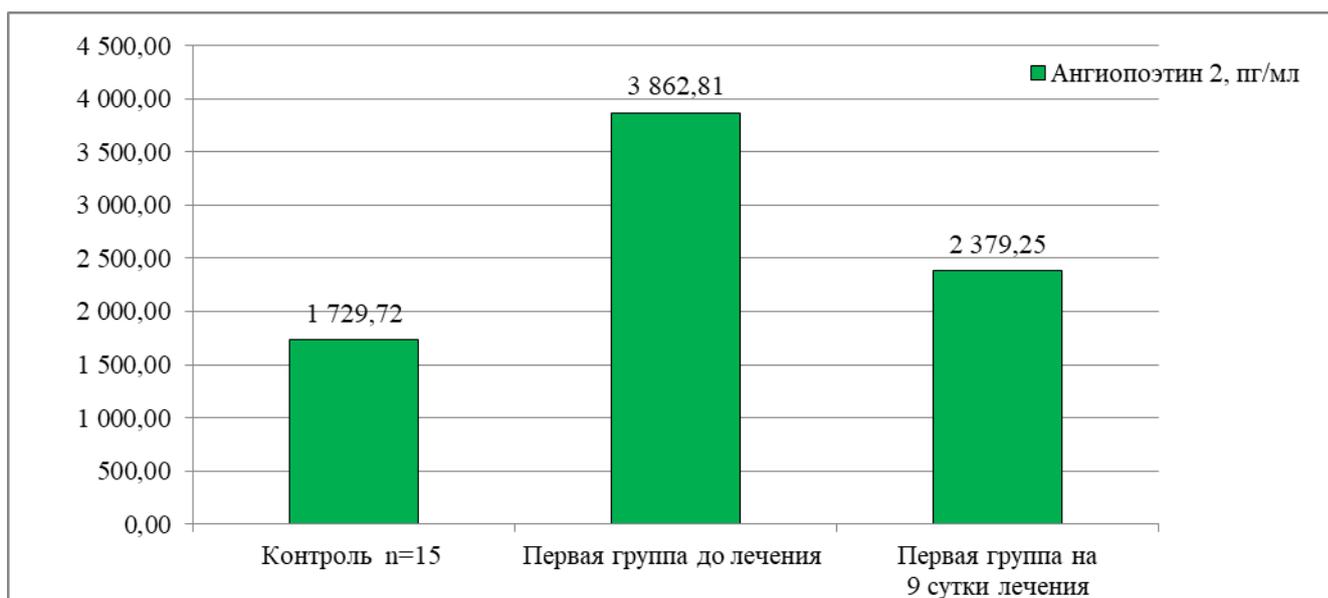


Рисунок 25 – Динамика концентрации ангиопозетина 2 у больных 1 группы

Наряду с этим нами проводилось исследование факторов повреждения эндотелия у больных 1 группы для исследования влияния консервативной терапии дополненной оперативным лечением на эндотелий сосудов почки при остром гнойном пиелонефрите. Результаты данных исследований представлены в таблице 19 и на рисунках 26-28.

Таблица 19 – Динамика показателей факторов повреждения эндотелия у больных первой группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Эндотелин-1, пг/мл | 0,29 (0,22-0,39) | 1,46 (0,75-2,23) p _{к-1} =0,01 | 2,13 (1,53-2,74) p _{к-2} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ = 0,04 | |
| Фактор Виллебранда,% | 96,2 (92,79-100,99) | 338,15 (318,83-364,18) p _{к-1} =0,00 | 162,57 (143,70-193,79) p _{к-2} =0,00 |
| | | p ₁₋₂ = 0,01 | |
| ADMA, нг/мл | 0,27 (0,24-0,29) | 0,49 (0,26-0,71) p _{к-2} =0,01 | 0,53 (0,24-0,82) p _{к-1} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ =0,04 | |

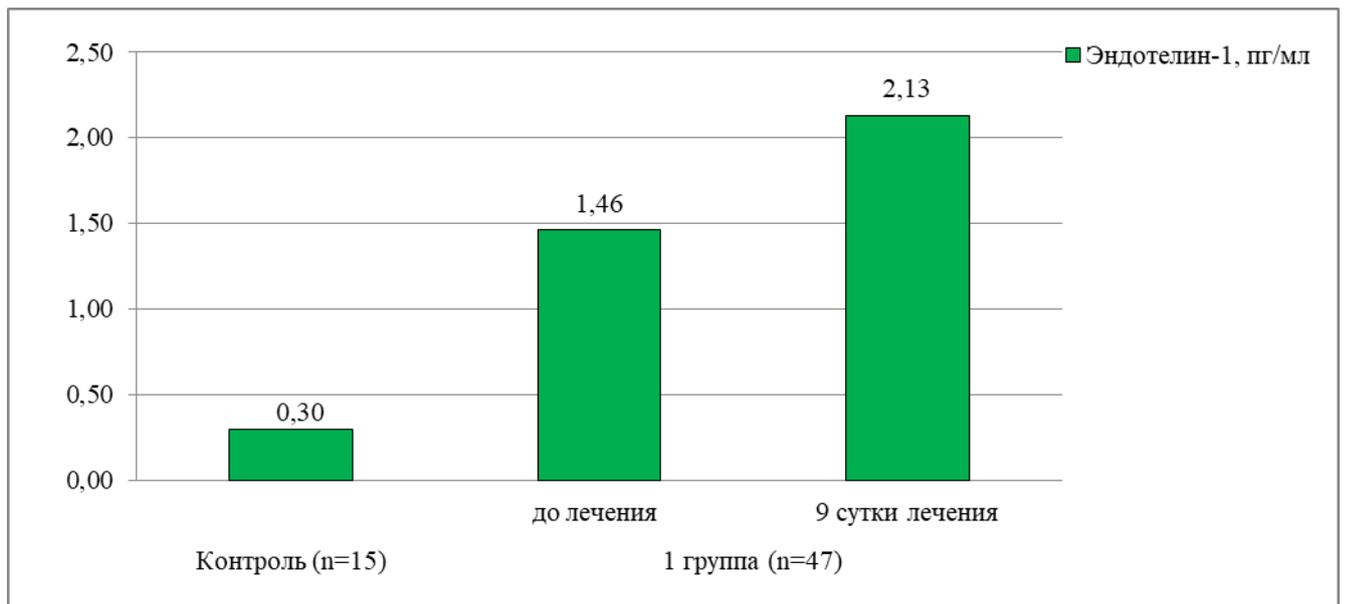


Рисунок 26 – Динамика концентрации эндотелин-1 у больных 1 группы

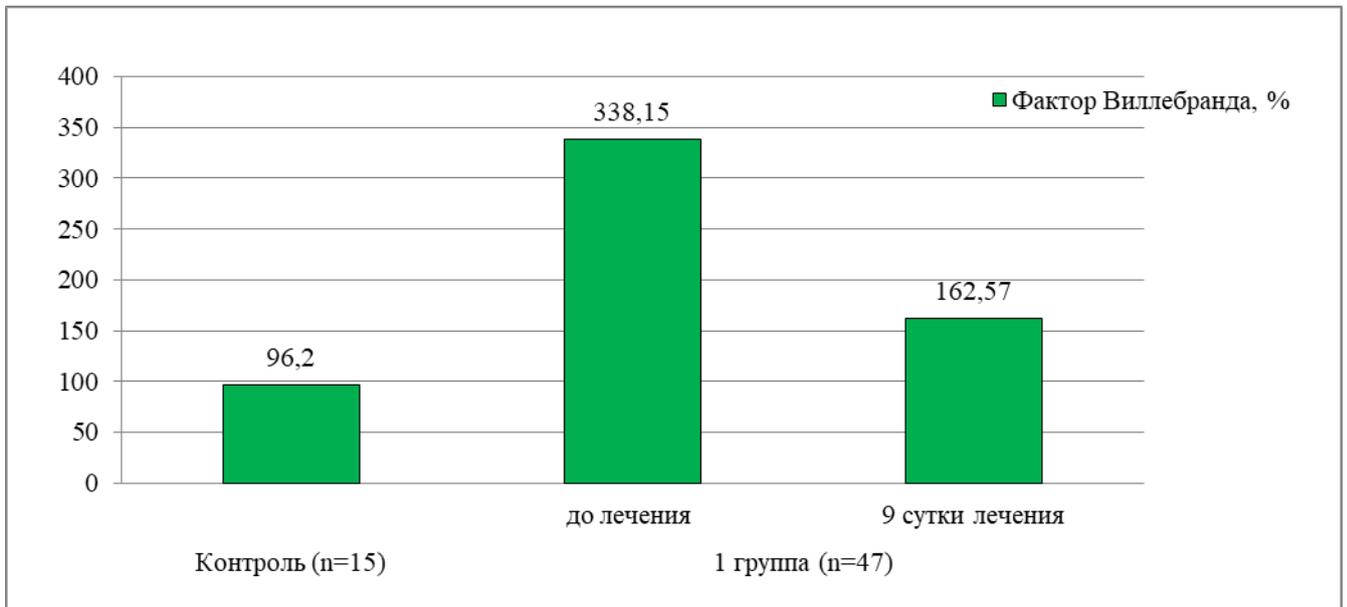


Рисунок 27 – Динамика концентрации фактора Виллебранда у больных 1 группы

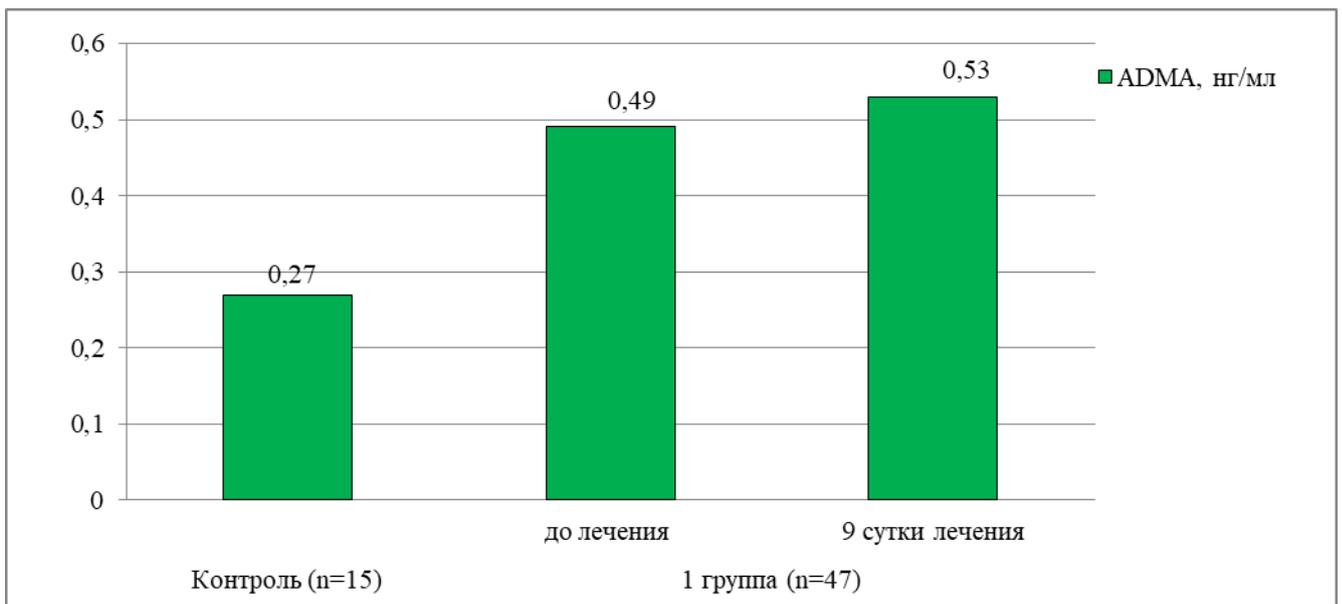


Рисунок 28 – Динамика концентрации ADMA у больных 1 группы

В соответствии с полученными данными при поступлении отмечено статистически значимое увеличение показателей эндотелина-1, ADMA и фактора Виллебранда (относительно данных, найденных в контрольной группе). Увеличение уровня данных маркеров свидетельствует о наличии процесса

повреждения эндотелия кровеносных сосудов почки при гнойном воспалительном процессе.

С одной стороны, снижение уровня фактора Виллебранда на 9 сутки терапии демонстрировало снижение интенсивности воспалительного процесса, но с другой – продолжающееся повышение уровня эндотелина-1 и ADMA на фоне комбинированной терапии (включающей оперативное вмешательство) указывало на сохраняющийся уровень эндотелиопатии.

Результаты исследования показателей, определяющих развитие воспалительного процесса, отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика показателей воспалительного процесса у больных первой группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 1 группа (n=47) | |
|------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Пресепсин, пг/мл | 109 (86,74-147,75) | 407 (218,36-595,64) p _{к-1} =0,01 | 170 (145,63-194,37) p _{к-2} =0,21 |
| | | p ₁₋₂ = 0,04 | |
| Фибронектин, мкг/мл | 330,9 (303,88-349,34) | 156,0 (109,88-202,12) p _{к-1} =0,01 | 194,5 (152,80-236,19) p _{к-2} =0,01 |
| | | p ₁₋₂ =0,14 | |

Графически динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 1 группы представлена на рисунке 29.

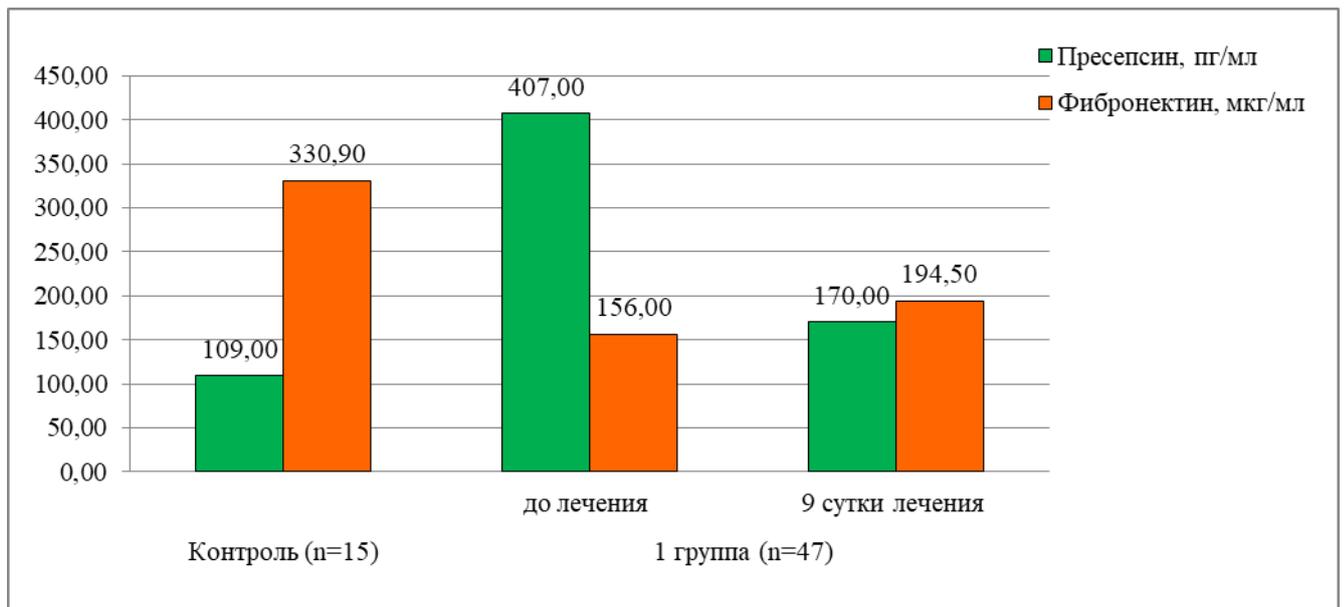


Рисунок 29 – Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 1 группы

На основании представленных данных можно видеть статистически значимое повышение уровня пресепсина и достоверное снижение концентрации фибронектина (относительно контрольных значений у практически здоровых людей) при поступлении больных в стационар. В то же время на 9 сутки лечения отмечено статистически значимое снижение уровня пресепсина и статистически незначимое умеренное повышение уровня фибронектина, что указывает на купирование гнойного процесса, как такового, но учитывая, что уровень фибронектина повысился слабо – регрессия происходит медленно.

Для иллюстрации выше сказанного приводим следующий клинический пример (см. рисунок 30).

Данный клинический пример представляет данные о положительной динамике заболевания после проведения оперативной терапии, на что указывают, в том числе, изменение уровней фибронектина и пресепсина. Однако на основании показателей ангиогнеза и факторов повреждения эндотелия очевидно, что воспалительный процесс купирован не полностью и имеются признаки продолжающейся эндотелиопатии.

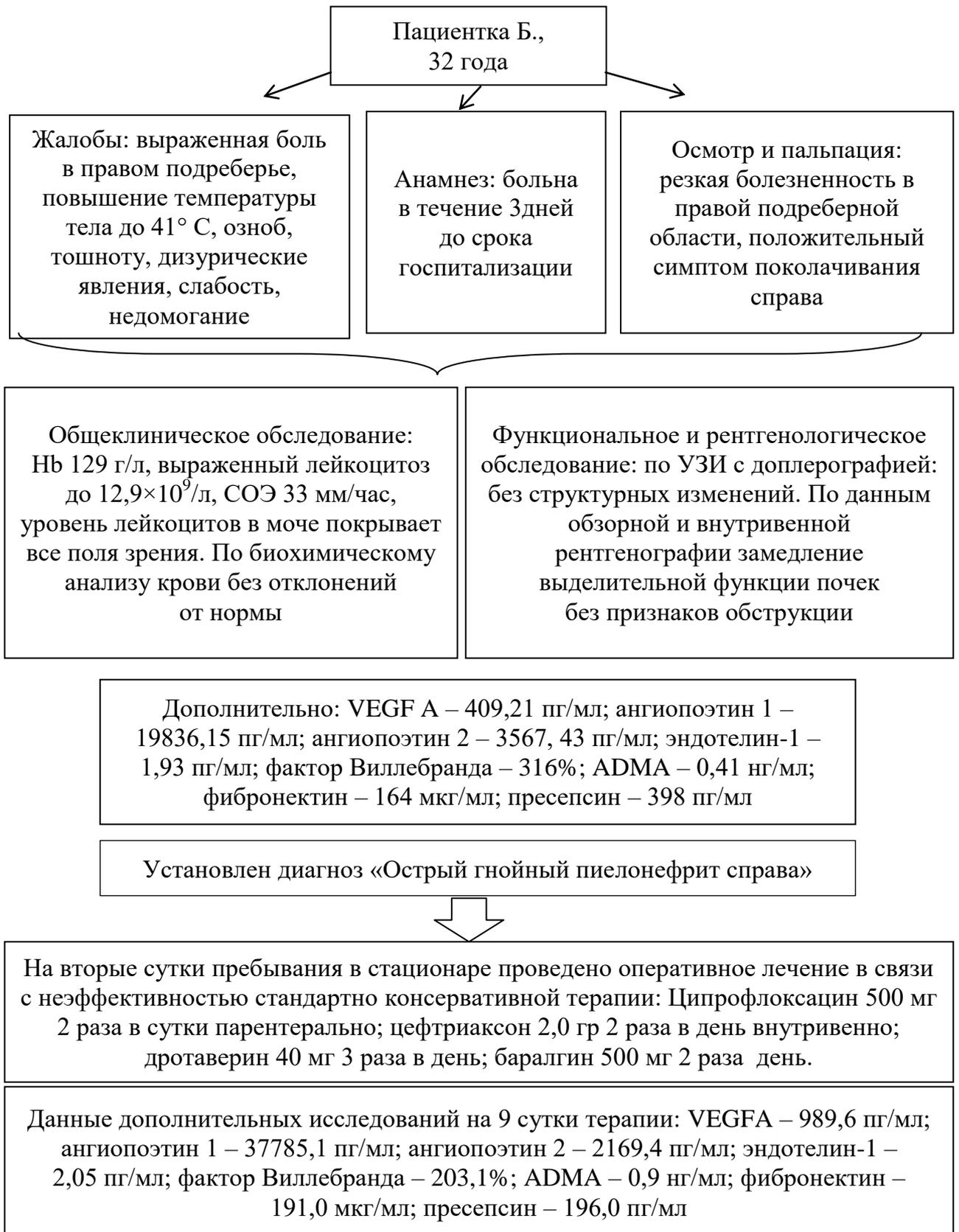


Рисунок 30 – Клиническое наблюдение у пациентки

с острым гнойным пиелонеритом, предусматривающее оперативное лечение

Резюме

При анализе данных представленной группы больных можно видеть, что до назначения терапии болевой симптом в пояснично-реберной области отмечался у всех 47 (100%) больных, а на 9 сутки терапии болевые ощущения отмечались лишь у 3 человек (6,4%) пациентов. У 13 (27,7%) больных боли в пояснично-реберной области не купировались вплоть до конца курса терапии. В ходе лечения снизилось число пациентов отмечающих общую слабость с 42 (89,4%) до 27 (44,7%) больных, потливость с 34 (72,3%) до 10 (21,3%) пациентов, тошноту с 31 (65,9%) до 4 (8,5%) больных, тахикардию с 38 (80,9%) до 12 (25,5%) пациентов. Нормализация температуры тела к 9-му дню терапии наступила лишь у 14 (29,8%) больных. Полностью купировалась головная боль, озноб у всех пациентов. Общее состояние больных улучшалось на 9-10 сутки и только на 12-14 сутки пациенты были готовы к выписке. При исследовании периферической крови до лечения у пациентов отмечалось повышение СОЭ у 100% больных до $24,2 \pm 1,3$ мм/ч, лейкоцитоз у 99% до $14,3 \times 10^9 \pm 0,7$ /л с палочкоядерным сдвигом влево, остальные показатели были в пределах нормы. К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови понижался у 66% больных до $12,5 \times 10^9 \pm 0,6$ /л, СОЭ снизилась у 57% пациентов до $19,5 \pm 1,2$. Анализ с определением уровня лейкоцитурии до начала терапии выявлял клинически значимое повышение числа лейкоцитов в общеклиническом анализе мочи и анализе мочи по методу Нечипоренко (в 1 мл мочи – общее число лейкоцитов и содержание активных форм лейкоцитов) у 100% больных. На 9 день терапии число лейкоцитов в общеклиническом анализе мочи, а также анализе мочи по Нечипоренко статистически достоверно уменьшалось число лейкоцитов в 1 мл мочи и активных лейкоцитов на фоне лечения, но не достигало уровня нормальных значений. Посевы мочи в ходе лечения стали стерильными в 63,8 % случаев.

При анализе состояния иммунной системы отмечалось разнонаправленное нарушение уровня иммуноглобулинов: статистически достоверное повышение содержания IgG (в 1,6 раз), IgM (в 1,4 раза) и снижение уровня IgA (на 39,8%) в сыворотке крови (по сравнению с контрольными значениями), что говорит

об усилении иммунного ответа гуморального звена иммунитета. На 9 сутки проводимого лечения концентрация Ig A не достигала контрольных значений, хотя и повысилась на 4,8%. В то время как была отмечена тенденцию к снижению уровня IgG (на 28,6%) и IgM (на 1,5%), но также не до контрольных значений, полученных у практически здоровых людей.

Содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов у пациентов при поступлении превышало уровень контрольных значений (ИЛ-1 β – в 2,3 раза, ФНО- α – в 2,4, ИЛ-6 – в 2,9), что указывало на интенсивное развитие воспалительного процесса в мочевыделительной системе. Повышение концентрации ИЛ-8 (в 2,5) в моче, связано с повреждающим влиянием инфекционного процесса на гуморальное звено иммунитета. На 9 сутки, проводимого лечения, уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче достоверно снизился (ИЛ-1 β на 34,1%, ФНО- α на 29,9%, ИЛ-6 на 35,9%, ИЛ-8 на 47,2%), но не достиг пределов физиологической нормы, что указывает на неполное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе.

Наряду с этим данный вид терапии достоверно (по имеющимся показателям лазерной доплеровской флуориметрии) улучшает микроциркуляцию в почках, но не до контрольных значений этих показателей. Следовательно, сочетание стандартной медикаментозной терапии и оперативное лечение оказалось недостаточно эффективным.

При поступлении у больных первой группы отмечалось статистически незначительное понижение уровня VEGF A (на 9,0%) и ангиопоэтина 1 (на 39,2%), вызванное гнойным расплавлением ткани почки (по сравнению со значениями контрольной группы). В следствие проводимой терапии, значительно повысился уровень VEGF A (в 2,5 раза), а содержание ангиопоэтина 1 (увеличилось в 1,9 раза) не просто достигло контрольных значений, но и превысило их. Происходящая динамика показателей указывала на усиление неоангиогенеза, вызванное проведением оперативного лечения. Уровень ангиопоэтина 2, при поступлении больных в стационар, напротив, был повышен

(в 2,2 раза), но также статистически незначимо и на фоне терапии снижался незначительно, всего на 38,4%.

Анализ показателей повреждения эндотелия показал, что при поступлении имеет место статистически значимое увеличение показателей эндотелина-1 (в 5,0 раз), ADMA (в 1,8 раза) и фактора Виллебранда (в 3,5 раза) относительно контрольной группы, что свидетельствует о интенсивном повреждении эндотелия сосудов почки в результате гнойного воспалительного процесса. С другой стороны, снижение уровня фактора Виллебранда (на 51,9%) на 9 сутки терапии отражает уменьшение воспалительного ответа. Дальнейшее повышение уровня эндотелина-1 (с 1,46 пк/мл до 2,13 пк/мл) и ADMA (с 0,49 нг/мл до 0,53 нг/мл) на фоне терапии, указывало на продолжающееся повреждение эндотелия, вызванное проведенным оперативным лечением и сохраняющимся воспалительным процессом, не смотря на инвазивное вмешательство.

Кроме того, отмечалось статистически значимое повышение уровня пресепсина (в 3,7 раза) и значительное снижение уровня фибронектина (на 52,8%) при поступлении (по сравнению с контрольными значениями). Статистически значимое снижение уровня пресепсина (на 58,2%) и статистически незначимое повышение уровня фибронектина (в 1,2 раза) на 9 сутки лечения указывало на купирование гнойного процесса, как такового, Учитывая, что уровень фибронектина повысился статистически незначимо купирование воспалительного процесса происходило замедленно.

В целом, найденные закономерности свидетельствуют о частичном регрессе воспалительного процесса в данной группе больных, где применялась комплексная консервативная терапия с применением хирургического лечения.

3.3 Влияние стандартной медикаментозной терапии на изменения клинико-лабораторных показателей, показателей неоангиогенеза, факторов повреждения эндотелия, бактериологической обсемененности мочи у больных второй группы

Во вторую группу вошли 47 пациентов, страдающих первичным острым гнойным пиелонефритом.

Пациенты 2 группы помимо стандартной консервативной терапии, соответствующей данному заболеванию, получали криопреципитат. Подбор антибактериальной терапии проводился также эмпирическим путем. Коррекция терапии происходила на основании полученных микробиологических результатов бактериологического посева мочи, крови, гнойного отделяемого с учетом чувствительности микробной флоры к антибиотикам. Уровень бактериемии был менее 48%. Терапия включала в себя применение антибактериальных препаратов широкого спектра активности в отношении микроорганизмов. Назначения основывались на данных микробиологических посевов мочи на бактериальную флору и ее чувствительность к антибиотикам. Препаратами первой линии являются фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день, левофлоксацин 500 мг 1 раз в день внутривенно капельно), цефалоспорины III и IV поколений (цефтриаксон по 1-2 г 1-2 раза в день, цефоперазон 1-2 г 2 раза в день, сульперазон 2 г 2 раза в день внутривенно капельно), аминогликозиды (амикацин 1-1,5 г 1 раз в день внутривенно струйно). Данные препараты применялись в монотерапии и в сочетании в зависимости от тяжести состояния. Дезинтоксикационную терапию (глюкоза, натрия хлорид, реополиглюкин, раствор рингера), спазмолитики (дротаверин, папаверин) и средства, улучшающие реологические свойства крови (трентал, эуфиллин) назначали с индивидуальным подбором дозы, но в соответствии со стандартами ведения больных. С первого дня поступления пациентам дополнительно назначался препарат крови – криопреципитат. Доза препарата подбиралась индивидуально и зависела от тяжести состояния больного

и массы его тела. В среднем использовалось 3-5 доз на протяжении 3-5 дней в зависимости от клинико-лабораторной динамики.

До и во время лечения (на 9 сутки) больные проходили повторное обследование, включающее в себя оценку анамнеза, жалоб пациента, выполниие общеклинического и биохимического (мочевина, креатинин, белок в сыворотке крови) исследования крови, клинического анализа мочи и анализировалась степень бактериурии, резистентность микрофлоры мочи к антибиотикам, исследовались показатели факторов ангиогенеза и повреждения эндотелия. Проведение обзорной и внутривенной урографии, ультразвукового исследования почек с доплерографией осуществлялись в динамике при поступлении, на 3-4 день и на 9 сутки терапии. Мультиспиральная компьютерная томография и магниторезонансная томография почек проводилось в сложных диагностических случаях.

По данным рисунка 31 видно, что до назначения комплексной терапии боли в пояснично-реберной области отмечались у всех 47 больных (100%) 2 группы. В то же время на 9 сутки терапии боль полностью прекращалась у 32 (68,1%) пациентов. К моменту выписки болевой синдром был купирован у всех пациентов. Также к 9 дню снизилось число пациентов, отмечающих общую слабость с 44 (93,6%) до 8 (17%) пациентов, потливость с 40 (85,1%) до 5 (10,6%) больных, тошноту с 28 (59,6%) до 3 (6,4%) пациентов. Явления тахикардии и головной боли на 9 сутки купировались полностью у всех больных. Нормализация температуры тела наступила у 43 (91,5%) пациентов. Общее самочувствие улучшилось уже на 5-6 сутки терапии. На 10 сутки пациенты уже были готовы к выписке.

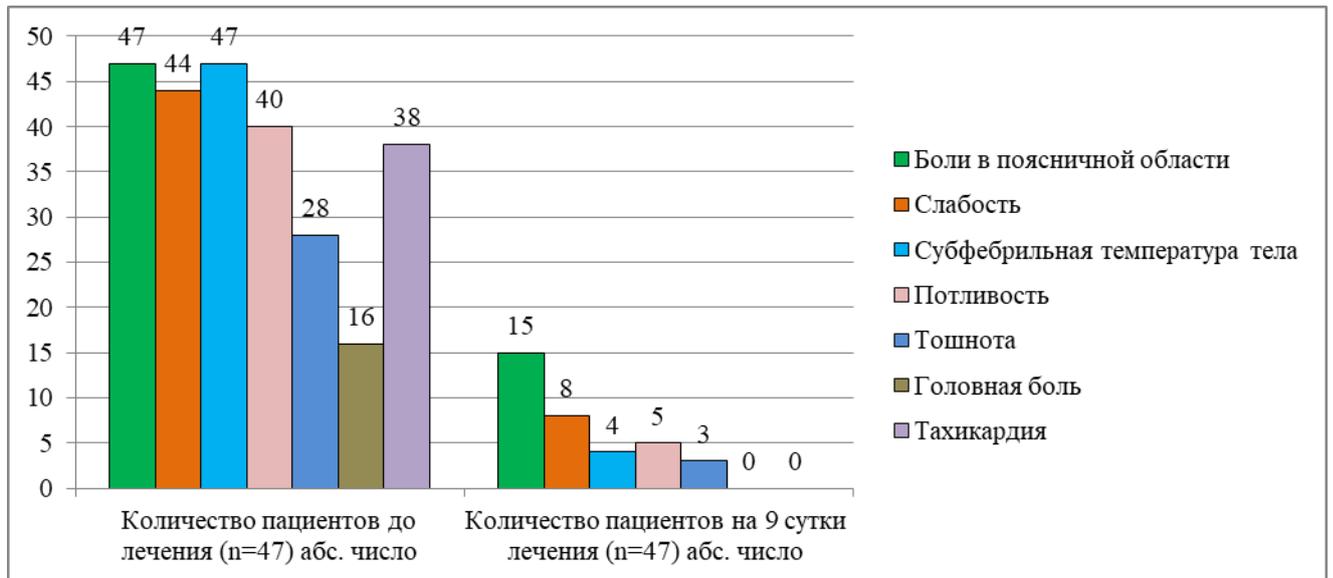


Рисунок 31 – Динамика изменения клинической симптоматики во второй группе больных острым гнойным пиелонефритом

Достоверность различий данных до лечения и на 9 сутки по всем показателям: боль в поясничной области, субфебрильная температура тела, тошнота, головная боль, тахикардия, слабость, потливость составила $<0,001$.

Анализ периферической крови до назначения терапии у пациентов 2 группы (таблица 21) показал ускорение СОЭ у 100% больных до $29 \pm 2,2$ мм/ч, лейкоцитоз у 99% до $15,8 \times 10^9 \pm 0,3$ /л с палочкоядерным сдвигом влево. Остальные показатели были в пределах физиологической нормы. К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови больных понизился до $13 \times 10^9 \pm 0,8$ /л, СОЭ снизилась до $15,9 \pm 1,0$.

Таблица 21 – Показатели периферической крови у больных второй группы острым гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | До лечения (n=47) $\bar{X} \pm m$ | 9 сутки лечения (n=47) $\bar{X} \pm m$ | Достоверность различий, p |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------|
| Гемоглобин, г/л | $113,8 \pm 4,2$ | $126,6 \pm 2,1$ | $=0,007$ |
| СОЭ, мм/ч | $29 \pm 2,2$ | $15,9 \pm 1,0$ | $=0,007$ |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | $15,8 \pm 0,3$ | $13 \pm 0,8$ | $=0,007$ |

По данным биохимического анализа крови у пациентов 2 группы не обнаруживалось отклонений показателей от значений физиологической нормы.

По результатам рентгенологического обследования при поступлении в стационар признаков нарушения оттока мочи не было выявлено, однако, у 81% пациентов отмечалось замедленное выделение рентгенконтрастного вещества. По данным ультразвукового исследования мочевыделительной системы были выявлены признаки гнойного процесса: увеличение размеров почки, утолщение коркового слоя почки, единичные и множественные гипо- и изоэхогенные очаги с обедненным кровотоком в паренхиме почки, а также отек паранефральной клетчатки.

Оценка уровня лейкоцитов в моче у пациентов 2 группы до назначения комплексной консервативной терапии обнаруживала значительное повышение содержания лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко (в 1 мл мочи – общее число лейкоцитов и активных их форм) у 100% больных, но на 9 сутки терапии число лейкоцитов в 1 мл мочи и активных форм лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко уменьшилось статистически достоверно. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика показателей анализа мочи у пациентов 2 группы с острым гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | 2 группа (n=47) $\bar{X} \pm m$ | | Статистическая достоверность, p |
|---------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| | до лечения | 9 день лечения | |
| Лейкоциты в поле зрения | 134,9±3,6 | 80,4±8,6 | =0,007 |
| Лейкоциты в 1 мл мочи в тысячах | 12,4±1,2 | 5,5±0,5 | =0,010 |
| Активные лейкоциты | 479,3±50,6 | 220,2±27,3 | =0,007 |

При бактериологическом исследовании мочи у пациентов 2 группы во всех случаях выявлялся какой-либо уроштамм или их комбинация. В зависимости от удельного веса бактерии были сгруппированы в таблицу (таблица 23).

Таблица 23 – Динамика уровня возбудителей острого пиелонефрита в посевах мочи у 2 группы больных острым гнойным пиелонефритом

| Вид возбудителя | Количество больных, абс. (%) (n=47) | | Статистическая значимость различий, р |
|----------------------------|--|----------------|---|
| | до лечения | 9 день лечения | |
| Escherichia coli | 8 (17) | 1 (2,1) | =0,016 |
| Enterococcus fecalis | 6 (12,8) | 1 (2,1) | =0,062 |
| Staphylococcus epidermalis | 1 (2,1) | 0 | =<0,001 |
| Klebsiella | 2 (4,3) | 0 | =<0,001 |
| Enterobacter | 1 (2,1) | 0 | =<0,001 |
| Proteus | 1 (2,1) | 0 | =<0,001 |
| Микробные ассоциации | 28 (59,6) | 5 (10,6) | =<0,001 |
| Посев стерилен | 0 | 40 (85,2) | =<0,001 |
| Всего | 47 (100%) | 47 (100%) | – |

До назначения терапии монокультура в посевах мочи обнаруживалась лишь у 19 (40,4%) больных, микробные комбинации разных видов бактерий у 37 (59,6%) пациентов (это преимущественно кишечная палочка, протей и/или энтерококк). Из числа обнаруженных уропатогенов в посевах мочи ведущую роль занимает кишечная палочка – в 8 (17,0%) случаях. В чуть меньшем количестве определялась грамположительная флора: фекальный энтерококк у 6 (12,8%) больных, эпидермальный стафилококк у 1 (2,1%) пациента. Грамотрицательные бактерии: клебсиелла – 2 (4,3%) пациента, энтеробактер и протей по 1 (2,1%) больному, были определены в микробиологических посевах мочи.

Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов второй группы показал положительную динамику – количество стерильных посевов на 9 сутки лечения у больных данной группы составило 40 (85,2%). Наибольшее саногенное действие терапии выявлялось в отношении кишечной палочки. Уменьшалось количество в посевах мочи кишечной палочки (в 8 раз),

энтерокока (в 6 раз). Энтеробактер, клебсиелла, стафилококк и протей не выявлялись на 9 сутки. В данной группе лечение оказалось достаточно эффективным и против микробной ассоциации – рост данных возбудителей в контрольном посеве мочи уменьшился достоверно (в 5,6 раз).

Анализ общего уровня микроциркуляции в точках проекции почек на коже методом ЛДФ выявил изменение базального кровотока схожее с данными в 1 группе больных. Существенно снизился уровень среднего потока крови, показатель шунтирования, нейрогенного тонуса, эффективности микроциркуляции (таблица 24), а миогенный тонус напротив усилился.

Таблица 24 – Динамика значений базального кровотока во 2 группе больных ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Зона проекции почек V 21(23) | | | Зона проекции почек VB 25 | | |
|-----------------|--------------------------------------|--|---|--------------------------------------|--|---|
| | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=47) (p ₁) | после лечения (n=47) (p ₂) | контроль (n=15) (p _к) | до лечения (n=47) (p ₁) | после лечения (n=47) (p ₂) |
| М, пф. ед. | 20,6±1,3 | 10,13±0,36 p _{к-1} =0,015 | 20,48±0,56 p ₁₋₂ =0,015 | 9,20±0,66 | 3,43±0,58 p _{к-1} =0,027 | 9,21±0,7 p ₁₋₂ =0,014 |
| σ, пф. ед. | 2,36±0,21 | 0,81±0,29 p _{к-1} =0,003 | 2,31±0,07 p ₁₋₂ =0,026 | 2,83±0,40 | 0,92±0,13 p _{к-1} =0,000 | 2,71±0,25 p ₁₋₂ =0,021 |
| Кv, % | 11,3±0,72 | 14,32±1,53 | 11,46±1,2 | 30,6±1,3 | 25,39±3,01 | 30,23±1,1 |
| ИЭМ, % | 0,93±0,13 | 0,18±0,06 p _{к-1} =0,006 | 0,98±0,04 p ₁₋₂ =0,026 | 1,17±0,10 | 0,29±0,09 p _{к-1} =0,021 | 1,11±0,02 p ₁₋₂ =0,040 |
| МТ, отн. ед. | 1,23±0,06 | 0,53±0,09 p _{к-1} =0,022 | 1,18±0,3 p ₁₋₂ =0,015 | 1,22±0,07 | 0,56±0,06 p _{к-1} =0,002 | 1,19±0,04 p ₁₋₂ =0,003 |
| НТ, отн. ед. | 0,65±0,04 | 1,04±0,06 p _{к-1} =0,009 | 0,69±0,05 p ₁₋₂ =0,002 p ₂ =0,008 | 0,55±0,04 | 0,91±0,08 p _{к-1} =0,016 | 0,58±0,05 p ₁₋₂ =0,011 |
| ПШ, отн. ед. | 1,87±0,04 | 0,75±0,05 p _{к-1} =0,044 | 1,81±0,06 p ₁₋₂ =0,047 | 2,27±0,07 | 0,67±0,07 p _{к-1} =0,024 | 2,21±0,08 p ₁ =0,002 p _{к-2} =0,018 |

На 9 сутки терапии отмечалось статистически достоверное повышение среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, нейрогенного тонуса и показателя шунтирования. Миогенный тонус понизился до значейни физиологической нормы. На основании этих изменений можно говорить о улучшении кровообращения в зоне ишемии и уменьшении гипоксии в пораженной области почек.

Анализ данных во второй группе до назначения медикаментозной терапии выявлял выраженные изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. IgG, и IgM в сыворотке крови повышались в сравнении с контрольной группой, а уровень IgA снижался (таблица 25, рисунок 32), что указывало по повреждение гуморального звена иммунитета.

Таблица 25 – Динамика концентрации иммуноглобулинов во 2 группе больных гнойным пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Вторая группа | |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---|
| | | до лечения (n=47) (p ₁) | после лечения (n=47) (p ₂) |
| Иммуноглобулин G, г/мл | 12,43±0,17 | 19,7±0,87 p _{к-1} <0,001 | 12,5±0,64 p _{к-2} =0,005 |
| Иммуноглобули А, г/мл | 2,79±0,36 | 1,7±0,27 p _{к-1} <0,001 | 2,4±0,15 p _{к-2} =0,004 |
| Иммуноглобулин М, г/мл | 0,96±0,09 | 1,3±0,14 p _{к-1} <0,001 | 1,06±0,11 p _{к-2} <0,002 |

При анализе концентрации иммуноглобулинов после проведенной терапии отмечалась нормализация их уровня, что указывало на полное восстановление гуморального звена иммунитета.

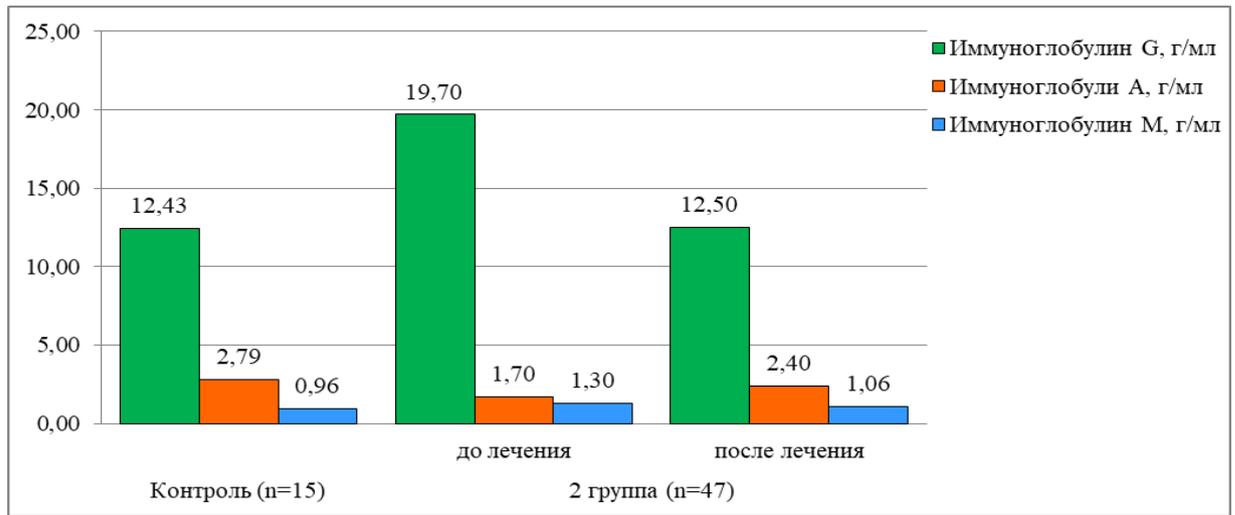


Рисунок 32 – Динамика концентрации иммуноглобулинов у больных 2 группы

У пациентов второй группы проводился анализ цитокинового профиля до назначения медикаментозной терапии дополненной криопреципитатом и на 9 сутки лечения. Таким образом, до начала комплексной терапии обнаруживалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных более, чем в 2 раза в сравнении с контрольными значениями, что являлось следствием развивающегося воспалительного процесса и повышение ИЛ-8 в моче в 2 раза выше контрольных значений (таблица 26, рисунок 33).

Таблица 26 – Показатели уровня цитокинового профиля во 2 группе больных гнойным пиелонефритом (пг/мл)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | 2 группа (n=47) | |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | до лечения (p ₁) | после лечения (p ₂) |
| Интерлейкин-1β, пг/мл | 7,12±0,52 | 16,05±1,34 p _{к-1} =0,004 | 7,88±0,92 p _{к-2} =0,003 |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 6,33±0,34 | 18,58±1,06 p _{к-1} =0,005 | 6,52±0,42 p _{к-2} <0,001 |
| ФНО -α, пг/мл | 2,8±0,4 | 6,82 ±0,72 p _{к-1} <0,001 | 2,75 ±0,30 p _{к-2} =0,004 |
| Интерлейкин- 8 в моче, пг/мл | 7,51± 0,66 | 18,97±0,73 p _{к-1} =0,003 | 7,52±0,46 p _{к-2} =0,008 |

Вследствие проведенной медикаментозной терапии с применением криопреципитата восстановился уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 до показателей физиологической нормы, полученных при обследовании группы здоровых людей, это указывает на полное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению.

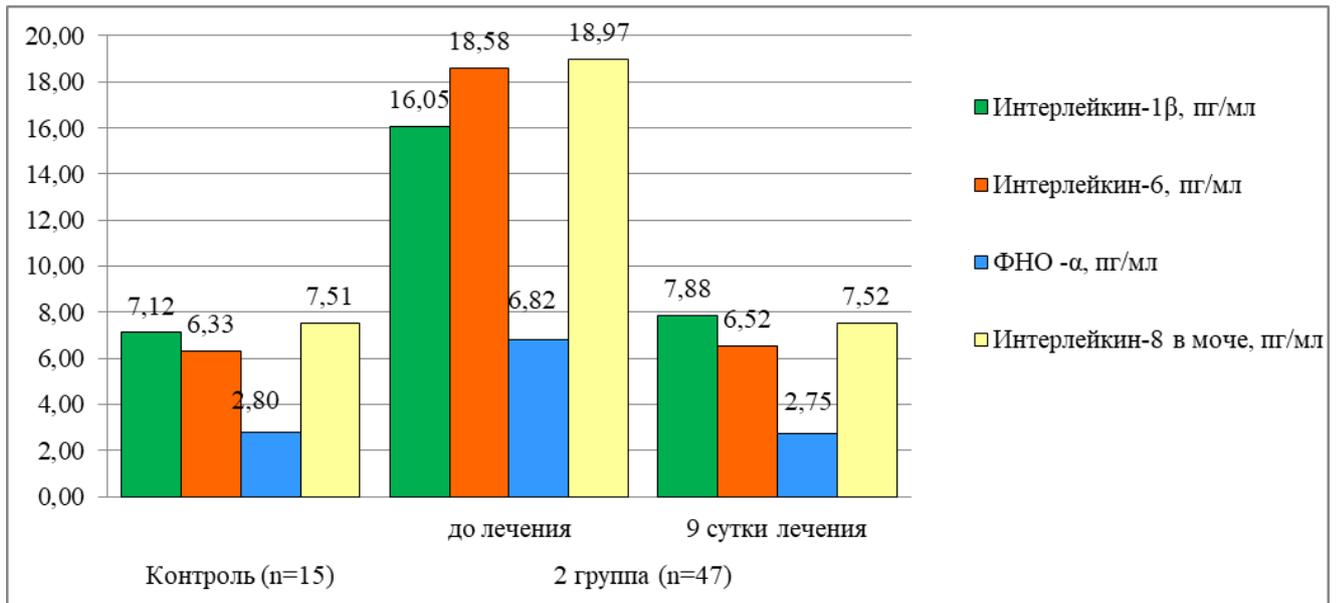


Рисунок 33 – Динамика концентрации цитокинов у больных 2 группы

Анализ влияния традиционной консервативной терапии, дополненной использованием криопреципитата, на динамику показателей ангиогенеза у больных острым гнойным пиелонефритом показал следующие результаты (таблица 27, рисунки 34-36).

Анализ данных показал, что при поступлении незначительно понижался уровень VEGF A и статистически значимо снижалось содержание ангиопоэтина 1, вызванное гнойным расплавлением ткани почки, при этом концентрация ангиопоэтина 2 статистически значимо увеличивалась в сравнении с показателями контрольной группы здоровых людей.

Таблица 27 – Динамика концентрации показателей ангиогенеза у больных 2 группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _K) | 2 группа (n=47) | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| VEGF A, пг/мл | 462,74 (34,48-575,06) | 456,65 (267,62-645,68) p _{K-1} =0,79 | 559,98 (142,51-977,46) p _{K-2} =0,27 |
| | | p ₁₋₂ =0,07 | |
| Ангиопоэтин 1, пг/мл | 33110,35 (7017,41-38691,45) | 18606,01 (10637,66-26574,49) p _{K-1} =0,05 | 30481,70 (17038,78-43924,62) p _{K-2} =0,43 |
| | | p ₁₋₂ = 0,16 | |
| Ангиопоэтин 2, пг/мл | 1729,72 (595,51-3283,41) | 3858,59 (1005,72-6711,46) p _{K-1} =0,01 | 1975,11 (1657,87-2292,36) p _{K-2} =0,71 |
| | | p ₁₋₂ =0,16 | |

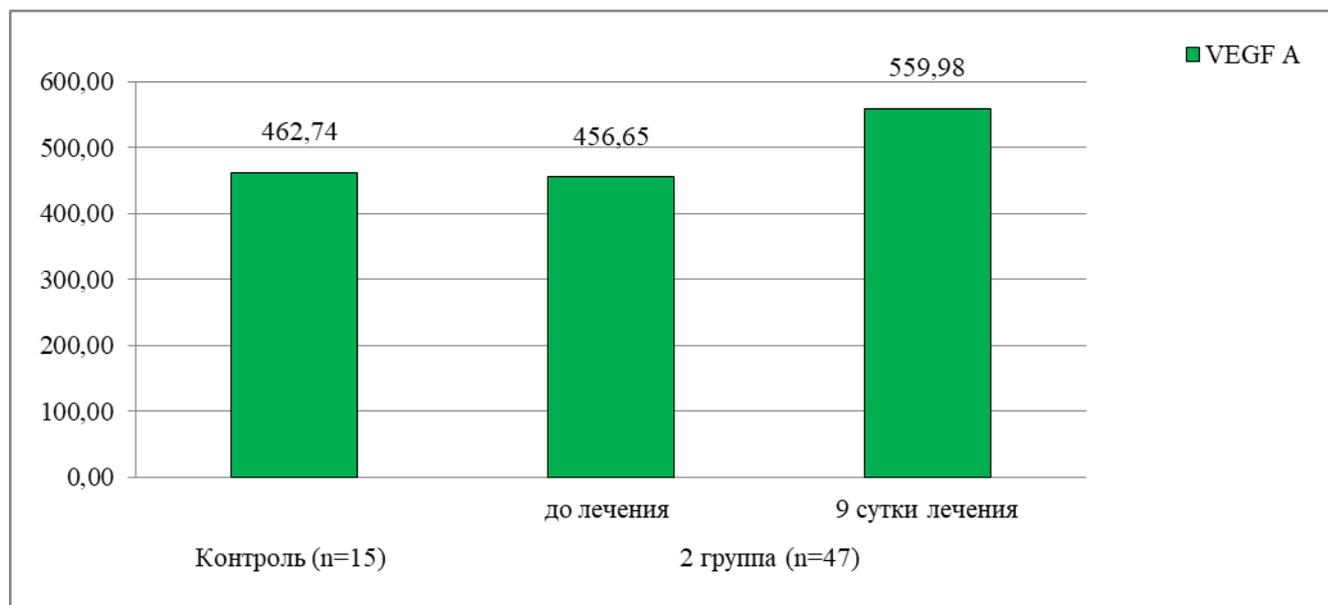


Рисунок 34 – Динамика концентрации VEGF A у больных 2 группы

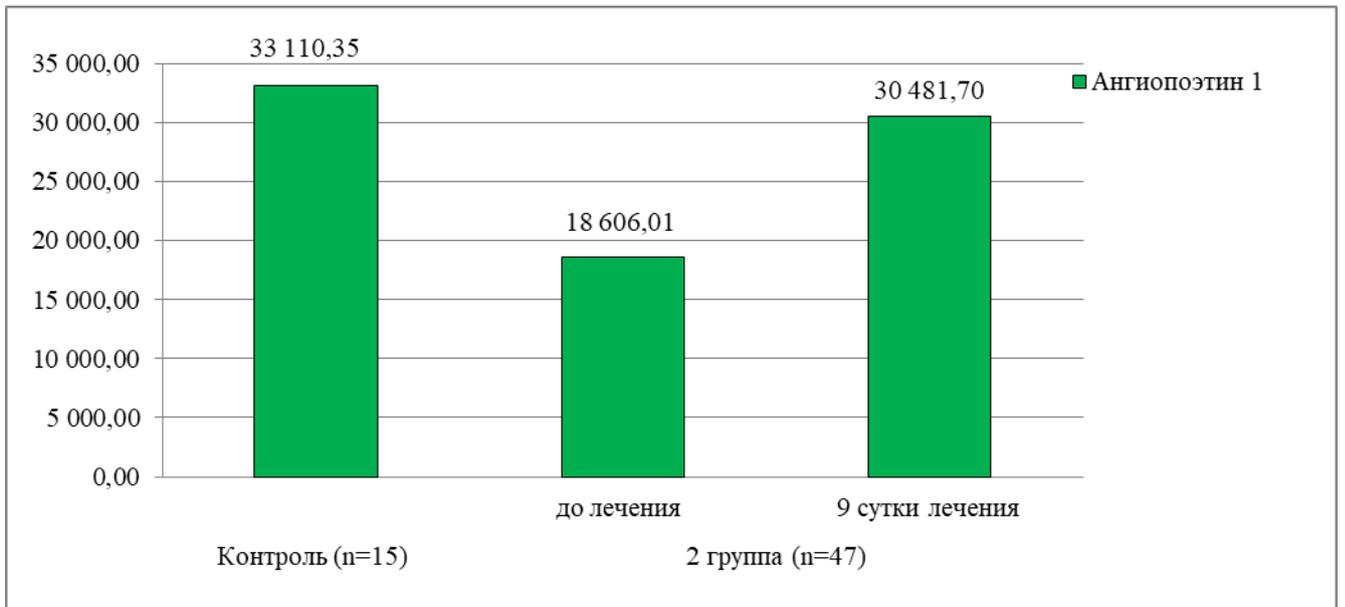


Рисунок 35 – Динамика концентрации ангиопоэтина 1 у больных 2 группы

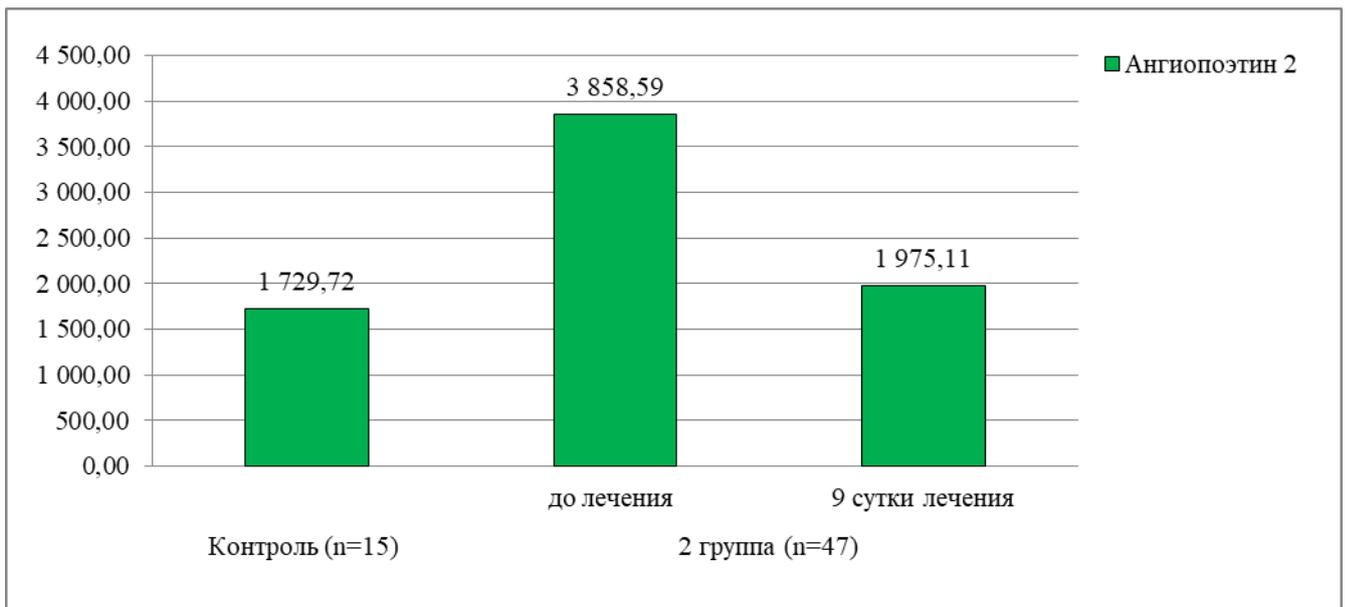


Рисунок 36 – Динамика концентрации ангиопоэтина 2 у больных 2 группы

На 9 сутки лечения отмечалась тенденция к стабилизации всех показателей. Уровень VEGF A и ангиопоэтина 1 повысился, уровень ангиопоэтина 2 понизился, не отмечалось статистических различий между контрольной и 2 группой. Данные указывают на регресс воспалительного процесса

и прекращение патологического влияния на неоангиогенез. Изменения данных показателей указывают на ангиостабилизирующий эффект криопреципитата.

Также нами проводилось исследование факторов повреждения эндотелия у больных 2 группы для определения влияния консервативной терапии, дополненной использованием криопреципитата на эндотелий кровеносных сосудов почки при остром гнойном пиелонефрите. Данные исследования представлены в таблице 28 и рисунках 37-39.

Таблица 28 – Динамика показателей факторов повреждения эндотелия у больных второй группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 суток лечения (p ₂) |
| Эндотелин-1, пг/мл | 0,29 (0,21-0,38) | 1,26 (0,53-2,62) p _{к-1} =0,01 | 0,65 (0,38-3,98) p _{к-2} =0,04 |
| | | p ₁₋₂ = 0,77 | |
| Фактор Виллебранда,% | 96,2 (92,79-100,99) | 346,15 (317,44-373,35) p _{к-1} =0,00 | 104,94 (101,39-111,19) p _{к-2} =0,32 |
| | | p ₁₋₂ = p= 0,00 | |
| ADMA, нг/мл | 0,27 (0,24-0,29) | 0,68 (0,078-0,43) p _{к-1} =0,00 | 0,32 (0,06-0,30) p _{к-2} =0,56 |
| | | p ₁₋₂ =0,02 | |

При поступлении у пациентов, включенных во 2 группу, статистически достоверно отмечалось повышение уровня эндотелина-1, ADMA и фактора Виллебранда относительно контрольной группы.

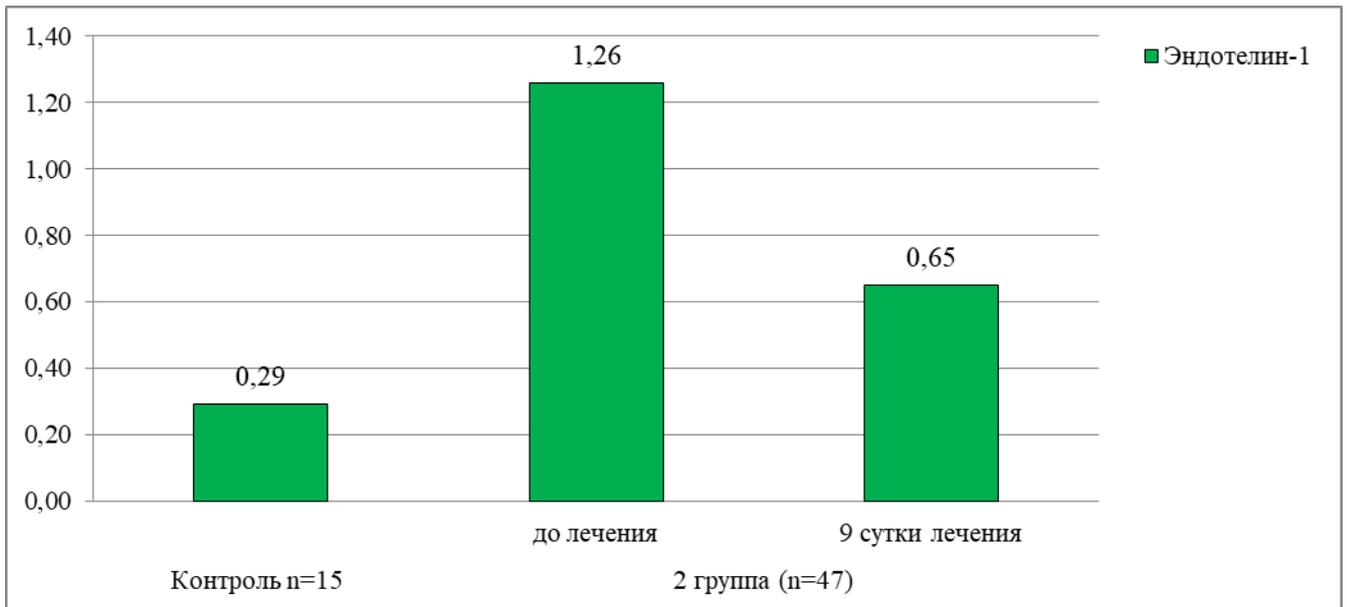


Рисунок 37 – Динамика концентрации эндотелина-1 у больных 2 группы

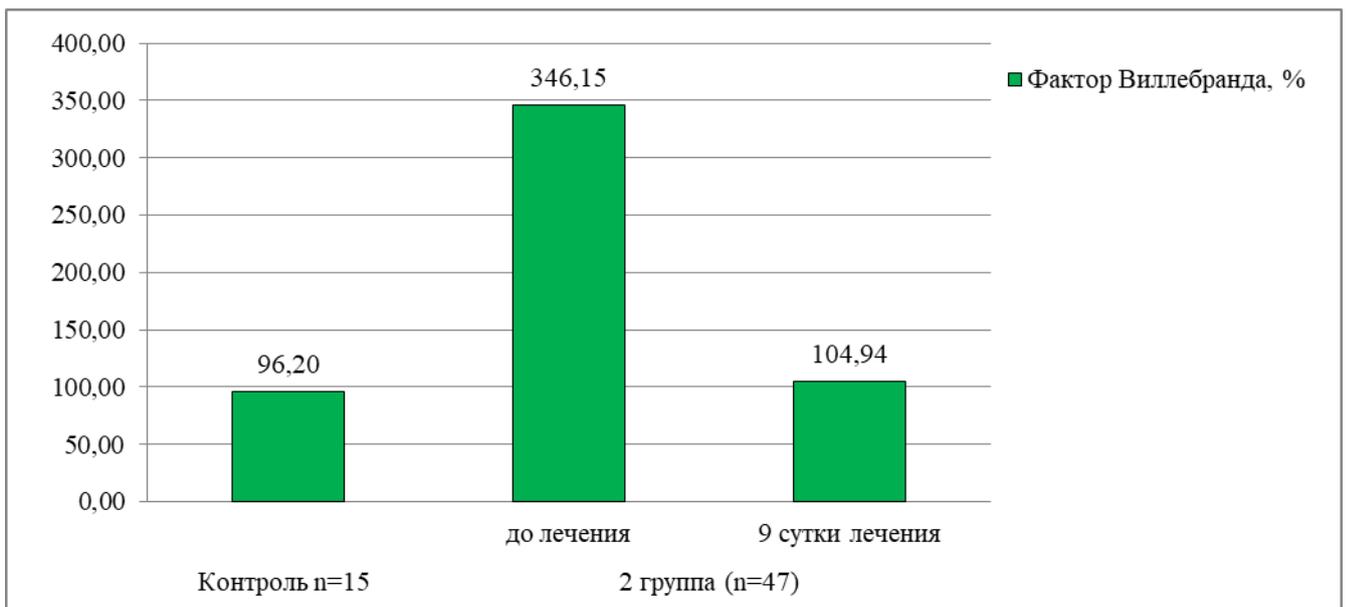


Рисунок 38 – Динамика концентрации фактора Виллебранда у больных 2 группы

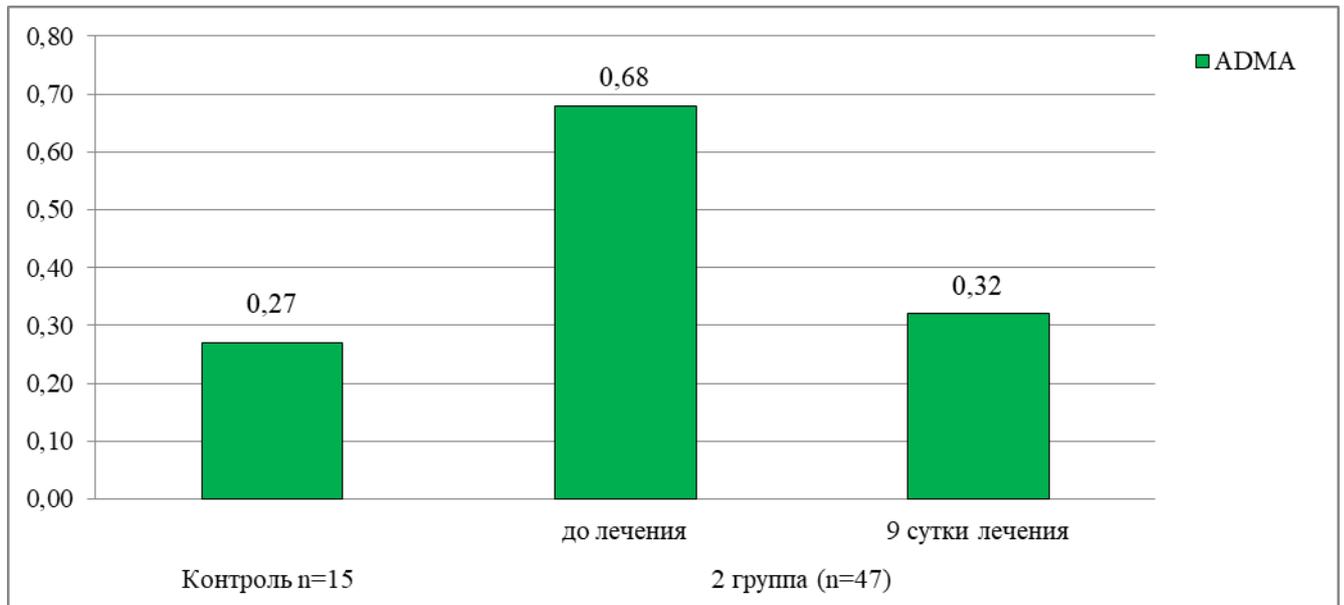


Рисунок 39 – Динамика концентрации ADMA у больных 2 группы

В ходе проводимого лечения у пациентов 2 группы выяснилось, что не происходило статистически значимого уменьшения уровня эндотелина-1 и ADMA, однако эти показатели уменьшились в 1,9 и 2,1 раза на фоне проводимой терапии. Статистически значимо уменьшился уровень фактора Виллебранда. Изменения уровня данных показателей указывало на эндотелиопротективное действие терапии с использованием криопреципитата и регрессию воспалительного процесса.

Оценка показателей септического процесса у больных 2 группы представлены таблице 29 и на рисунке 40.

На основании данных установлено, что при поступлении отмечалось статистически значимое увеличение уровня пресепсина и статистически значимое снижение уровня фибронектина.

На 9 сутки терапии наблюдалось статистически достоверное снижение содержания пресепсина и повышение уровня фибронектина. Вследствие проведенной терапии эти показатели не отличались от показателей контрольной группы. Полученные результаты указывали на регрессию воспалительного процесса и эффективность терапии дополненной криопреципитатом.

Таблица 29 – Динамика показателей воспалительного процесса у больных 2 группы (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) | |
|------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | до лечения (p ₁) | 9 сутки лечения (p ₂) |
| Пресепсин, пг/мл | 109 (86,74-147,75) | 596 (284,78-717,46) p _{к-1} =0,00 | 62,5 (56,13-77,62) p _{к-2} =0,96 |
| | | p ₁₋₂ = 0,01 | |
| Фибронектин, мкг/мл | 330,9 (303,88-349,34) | 142,15 (135,54-169,03) p _{к-1} =0,00 | 321,25 (306,61-374,56) p _{к-2} =0,96 |
| | | p ₁₋₂ =0,01 | |

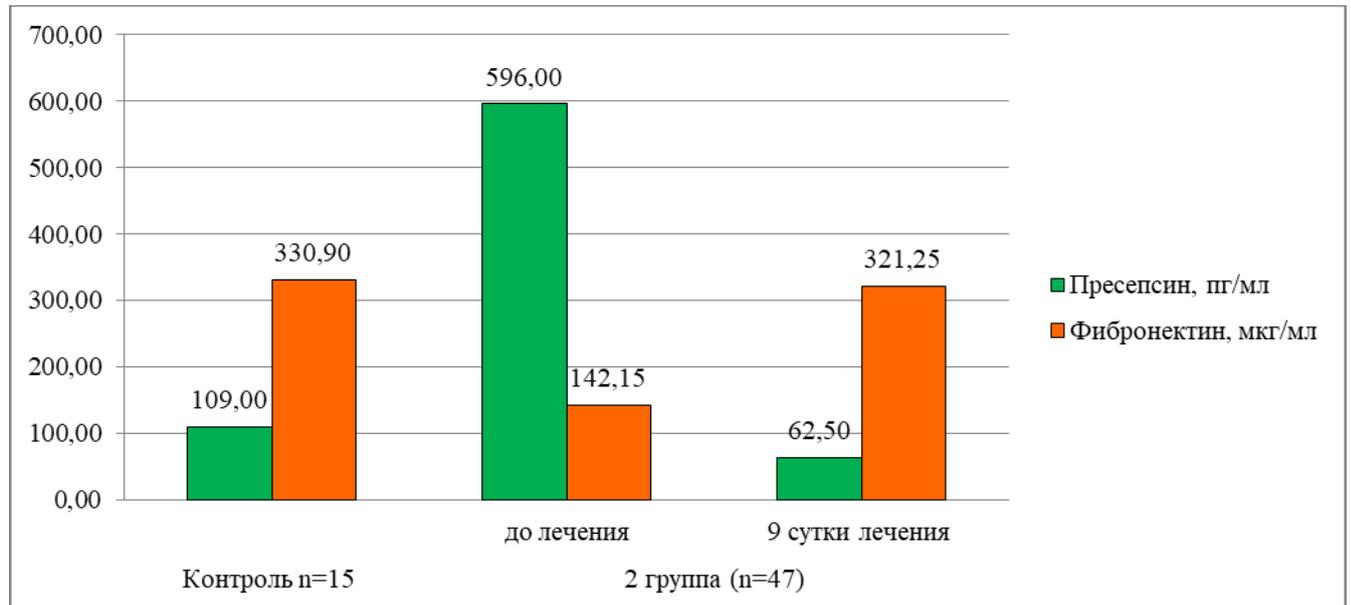


Рисунок 40 – Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 2 группы

Для иллюстрации выше сказанного приводим клинический пример (см. рисунок 41).

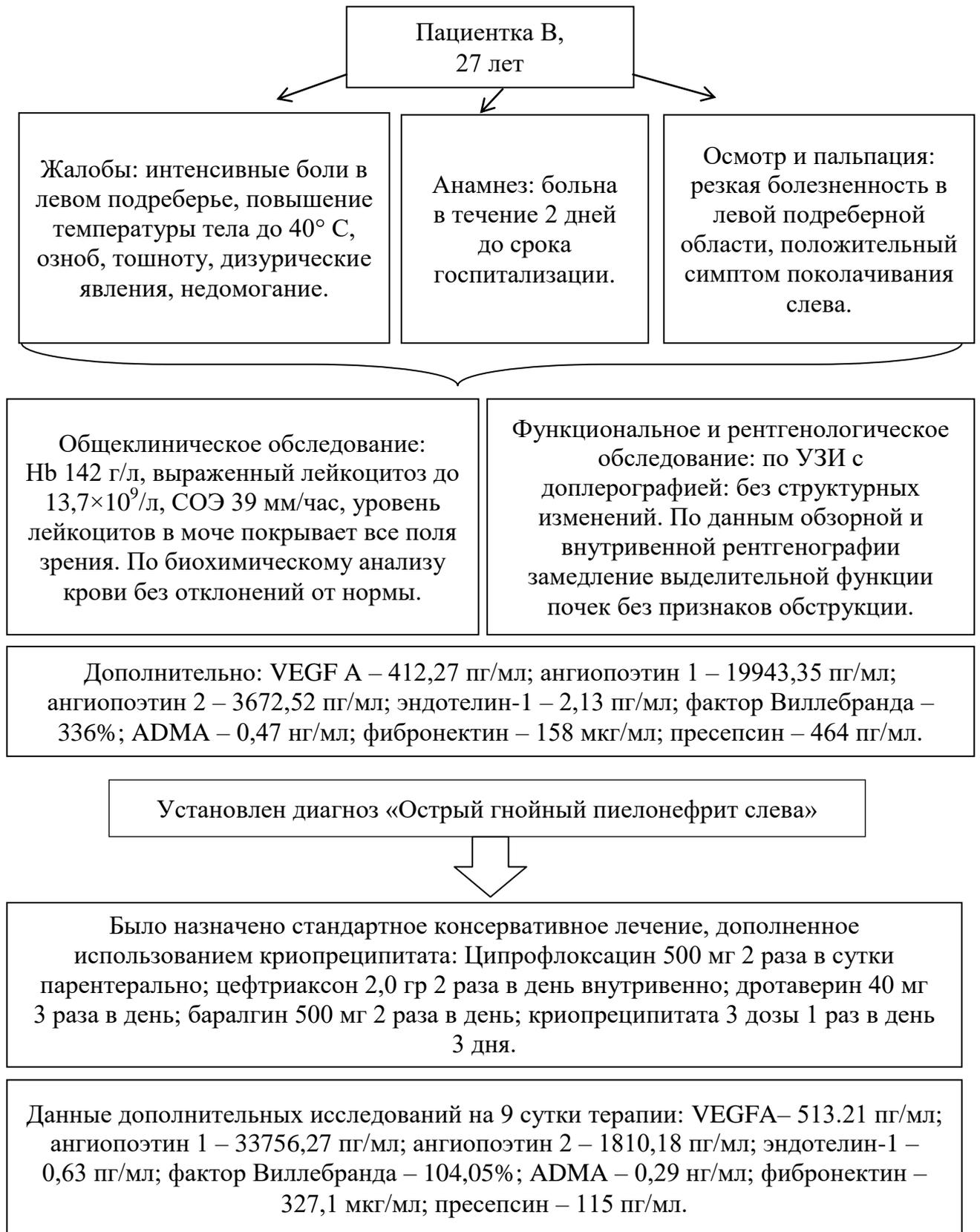


Рисунок 41 – Клиническое наблюдение у пациентки с острым гнойным пиелонефритом, предусматривающее консервативную терапию, дополненную криопреципитатом

Как видно из представленного примера, под влиянием проведенной комплексной терапии с использованием криопрципитата происходила нормализация клинических лабораторных показателей, что указывало на полное купирование воспалительного процесса в почках.

Резюме

Клинический анализ второй группы показал, что до назначения комплексной консервативной терапии болевой симптом в пояснично-реберной области выявлялся у всех 47 (100%) больных. На 9 сутки лечения боль купировалась у 32 (68,1%) пациентов, а к моменту выписки болевой синдром был купирован у всех пациентов. Снижалось число пациентов с жалобами на общую слабость с 44 (93,6%) до 8 (17%) больных, потливость с 40 (85,1%) до 5 (10,6%) больных, тошноту с 28 (59,6%) до 3 (6,4%) пациентов. Явления тахикардии и головной боли на 9 сутки купировались полностью. Нормализация температуры тела наступила у 43 (91,5%) больных. Общее самочувствие улучшилось уже на 5-6 сутки терапии. Уже на 10 сутки пациенты были готовы к выписке. При исследовании периферической крови до лечения отмечалось повышение СОЭ у 100% больных до $29 \pm 2,2$ мм/ч, лейкоцитоз у 99% до $15,8 \times 10^9 \pm 0,3$ /л с палочкоядерным сдвигом влево. Остальные показатели были в пределах физиологической нормы. На фоне терапии уровень лейкоцитов в крови больных понизился до $13 \times 10^9 \pm 0,8$ /л, СОЭ снизилась до $15,9 \pm 1,0$ мм/ч. Анализ содержания лейкоцитов в моче до назначения медикаментозной терапии выявлял клинически достоверное повышение количества лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко у 100% больных. Вследствие проводимой терапии на 9 сутки содержание лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко снизилось достоверно. Посевы мочи в ходе лечения стали стерильными в 85,5% случаев.

Также на фоне терапии с использованием криопрципитата нормализовалась микроциркуляция почек. Таким образом, сделан вывод, что терапия с применением криопрципитата способна полностью купировать воспаление в почках.

Анализ лабораторных данных до назначения комплексной консервативной терапии выявлял значительные изменения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови обследуемых. Повышалась концентрация IgG (в 1,6 раза), и IgM (в 1,4 раза) в сыворотке крови (в сравнении с группой контроля), а уровень IgA напротив понижался (на 39,1%). После курса проводимого лечения выявлялась нормализация уровня данных показателей, что указывало на полное восстановление гуморального иммунитета.

При анализе цитокинового профиля до назначения медикаментозной терапии дополненной крипреципитатом отмечался увеличенный уровень ИЛ-1 β (в 2,3 раза), ФНО- α (в 2,5 раза), ИЛ-6 (в 2,9 раза) в сыворотке крови больных и повышение ИЛ-8 (в 2,5 раза) в моче выше пределов физиологической нормы. Вследствие проведенной медикаментозной терапии восстановился уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 до контрольных значений, полученных при обследовании группы здоровых людей, это указывало на полное купирование воспалительного процесса.

При поступлении больных в стационар отмечалось незначительное понижение уровня VEGF A (с 462,74 до 456,65), вызванное гнойным расплавлением ткани почки, статистически значимое уменьшение уровня ангиопоэтина 1 (на 43,8%) и статистически значимое увеличение концентрации ангиопоэтина 2 (в 2,2%) в сравнении с показателями контрольной группы здоровых людей.

На 9 сутки лечения отмечалась тенденция к стабилизации всех показателей ангиогенеза. Повышался уровень VEGF A (в 1,2 раза) и ангиопоэтина 1 (в 2,5 раза), а уровень ангиопоэтина 2 снижался (на 48,8%). Не отмечалось статистических отличий данных показателей от значений контрольной группой, что указывало на полный регресс воспалительного процесса и прекращение патологического влияния воспаления на неоангиогенез, так как в здоровом организме не происходит процесс неоангиогенеза. Такого рода изменения показателей указывают на ангиостабилизирующий эффект криопреципитата.

При поступлении у пациентов статистически достоверно отмечалось повышение уровня эндотелина-1 (в 4,34 раза), ADMA (в 2,5 раза) и фактора Виллебранда (в 3,6%) относительно контрольной группы. В ходе проводимого лечения мы видим, что не происходит статистически значимого уменьшения уровня эндотелина-1 и ADMA, однако эти показатели уменьшились на 48,4% и 52,9% вследствие проведенной терапии. Статистически значимо уменьшился уровень фактора Виллебранда (на 69,68%). Изменения уровня данных показателей указывает на эндотелиопротективное действие терапии с использованием криопреципитата и регрессию воспалительного процесса.

Стоит отметить, что на фоне терапии происходила активация гуморального звена иммунитета, нормализация уровня цитокинов крови и мочи. Следовательно, лечебный комплекс с применением криопреципитата наиболее эффективный для лечения больных острым гнойным пиелонефритом.

Также при поступлении отмечено статистически значимое увеличение уровня пресепсина (в 5,5 раз) и статистически значимое снижение уровня фибронектина (на 57,0%). На 9 сутки терапии отмечались статистически достоверные изменения такие, как снижение содержания пресепсина (на 89,5%), повышение уровня фибронектина (в 2,2 раза). Вследствие проведенной терапии эти показатели сравнялись с показателями контрольной группы. Найденные закономерности, в целом, свидетельствуют об успешном регрессе воспалительного процесса в данной группе больных при использовании средств консервативной терапии, дополненной применением криопреципитата.

3.4 Сравнительный анализ групп обследуемых

Исследование показателей микроциркуляции, полученных до начала лечения из точек проекции почек на коже методом ЛДФ, выявило различия в методах терапии. Изменения уровня микроциркуляции оценивались

по изменению индекса эффективности микроциркуляции, коэффициента вариации, показателя шунтирования, нейрогенного и миогенного тонуса, среднего потока крови и колебаний скорости эритроцитов при сравнении с группой здоровых людей. Данные нарушения показателей, полученных при поступлении, говорят о подавлении вазомоторного миогенного механизма и компенсаторном повышении парасимпатических влияний, регулирующих кровотоки, снижении степени перфузии в почках, сужении артериол, ишемии и о венозном застое. Эти процессы, происходящие на фоне воспалительного процесса в паренхиме почек, приводят к застойной форме нарушения микроциркуляции.

В группе сравнения вследствие проводимой терапии незначительно повысился индекс эффективности микроциркуляции и показателя перфузии в точках V 21 (23), VB 25 (таблица 30), но статистически достоверного улучшения базального кровотока не отмечалось. Из этого следует, что в паренхиме почек сохранялись гипоксия и ишемия почечной ткани. В 1 и 2 группе пациентов при поступлении изменения базального кровотока были более значительными. На фоне терапии эти показатели улучшились, но в 1 группе они были далеки от контрольных значений, а во 2 группе происходила их нормализация. Статистически достоверно в группе сравнения и в 1 группе уменьшился нейрогенный тонус, а показатель шунтирования повысился, но они не достигали контрольных значений. На основании этих данных можно говорить о том, что стандартная консервативная медикаментозная терапия не оказывает должного влияния на микроциркуляцию почек больных острым и гнойным пиелонефритом. В то время как во второй группе, где использовался криопреципит, происходила полная нормализация всех показателей микроциркуляции.

Таким образом, применение криопреципитата в комплексном лечении острого пиелонефрита более эффективно, чем стандартная медикаментозная терапия. На фоне его применения купировались ишемия, гипоксия, улучшилась микроциркуляция в области почек. Методика лечения с применением криопреципитата восстанавливала кровотоки в системе микроциркуляции,

устраняла ишемизацию почечной паренхимы, что значительно улучшало результаты терапии острого гнойного пиелонефрита.

Таблица 30 – Показатели базального кровотока у больных сравниваемых групп после лечения ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Зона проекции почек V 21(23) | | | | Зона проекции почек VB 25 | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---|--|---|
| | контроль (n=15) (p _к) | группа сравнения после лечения (n=44) (p _с) | 1 группа после лечения (n=47) (p ₁) | 2 группа после лечения (n=47) (p ₂) | контроль (n=15) (p _к) | группа сравнения после лечения (n=44) (p _с) | 1 группа после лечения (n=47) (p ₁) | 2 группа после лечения (n=47) (p ₂) |
| М, пф. ед. | 20,6±1,3 | 13,7±0,8 | 17,42±1,02 p _{с-1} =0,029 | 20,48±0,56 p _{с-2} =0,003 | 9,20±0,66 | 6,36±0,87 | 6,09±0,89 | 9,21±0,7 |
| σ, пф. ед. | 2,36±0,21 | 1,63±0,11 | 1,03±0,09 | 2,31±0,07 p _{с-2} =0,047 | 2,83±0,40 | 1,67±0,11 | 0,83±0,04 | 2,71±0,25 p _{с-2} =0,007 p ₁₋₂ =0,007 |
| Kv, % | 11,3±0,72 | 10,2±1,0 | 9,29±1,44 | 11,46±1,2 | 30,6±1,3 | 25,1±1,5 | 24,46±1,8 | 30,23±1,1 p _{с-2} =0,015 p ₁₋₂ =0,027 |
| ИЭМ, % | 0,93±0,13 | 0,54±0,11 | 0,59±0,05 | 0,98±0,04 p _{с-2} =0,015 p ₁₋₂ =0,008 | 1,17±0,10 | 0,68±0,13 | 0,64±0,02 | 1,11±0,02 |
| МТ, отн.ед | 1,23±0,06 | 1,01±0,06 | 0,92±0,03 | 1,18±0,3 p _{с-2} =0,016 p ₁₋₂ =0,022 | 1,22±0,07 | 1,03±0,04 | 1,01±0,05 | 1,19±0,04 p _{с-2} =0,006 p ₁₋₂ =0,004 |
| НТ, отн.ед | 0,65±0,04 | 0,74±0,05 | 0,74±0,02 p _{с-1} =0,029 | 0,69±0,05 p _{с-2} =0,047 p ₁₋₂ =0,003 | 0,55±0,04 | 0,76±0,06 | 0,61±0,04 p _{с-1} =0,009 | 0,58±0,05 p _{с-2} =0,010 |
| ПШ, отн.ед | 1,87±0,04 | 1,14±0,02 | 1,21±0,06 p _{с-1} =0,045 | 1,81±0,06 p _{с-2} =0,028 p ₁₋₂ =0,011 | 2,27±0,07 | 1,13±0,05 | 1,63±0,07 p _{с-1} =0,004 | 2,21±0,08 p _{с-2} =0,022 p ₁₋₂ =0,029 |

Анализ данных, полученных при изучении иммунного статуса с острым пиелонефритом, путем оценки уровня иммуноглобулинов сыворотки крови,

выявлял статистически достоверное повышение уровня IgG, и IgM, снижение концентрации IgA. Эти показатели свидетельствовали о дисбалансе гуморального звена иммунной системы и, как следствие, об ухудшении противoinфекционной резистентности и повышении степени воспаления в мочевыделительной системе.

Показатели иммуноглобулинов по всем группам до начала терапии и после лечения представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Показатели уровня иммуноглобулинов у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом в анализируемых группах ($\bar{X} \pm m$) до лечения, через 9 дней от начала лечения

| Показатель | Группа здоровых людей (n=15) (p _к) | До лечения | | | Через 9 дней от начала лечения | | |
|--------------------------|--|--|---------------------------------------|--|--|--|---|
| | | группа сравнения (n=44) (p _с) | 1 | 2 | группа сравнения (n=44) (p _с) | 1 | 2 |
| | | | группа (n=47) (p ₁) | группа (n=47) (p ₂) | | группа (n=47) (p ₁) | группа (n=47) (p ₂) |
| Иммуноглобулин G, г/л | 12,43±0,17 | 16,91±0,80 p _{к-с} =0,002 | 19,72±0,85 p _{к-1} =0,001 | 19,7±0,87 p _{к-2} =0,001 p ₁₋₂ = 1.0 | 15,52±0,82 p _{к-с} =0,002 | 14,08±0,44 p _{с-1} =0,0045 | 12,5±0,64 p _{к-2} =0,40 |
| Иммуноглобулин A, г/л | 2,79±0,36 | 1,91±0,18 p _{к-с} =0,003 | 1,68±0,35 p _{к-1} <0,001 | 1,7±0,27 p _{к-2} <0,001 | 2,04±0,15 p _{к-с} =0,006 | 1,76±0,31 p _{с-1} =0,0045 | 2,4±0,15 p ₁₋₂ = 0,001 p ₂ =0,078 |
| Иммуноглобулин M, г/л | 0,96±0,09 | 1,87±0,09 p _{к-с} =0,0017 | 1,32±0,12 p _{к-1} =0,001 | 1,3±0,14 p _{к-2} <0,001 | 1,70±0,08 p _{к-с} <0,001 | 1,30±0,13 p _{с-1} =0,0002 | 1,06±0,11 p _{к-2} <0,021 p ₁₋₂ <0,061 |

На 9-й день терапии отмечалось снижение концентрации иммуноглобулинов G и M, а также в разной степени увеличение содержания иммуноглобулина A во всех трех группах. Более значительные изменения произошли в группах с гнойным пиелонефритом. В группе сравнения наблюдались небольшие и статистически незначимые изменения содержания IgG, IgM и IgA в сыворотке крови. На фоне проводимой терапии в группе сравнения установлено снижение IgG практически

до контрольных значений, полученных у практически здоровых людей. Содержание IgM также понизилось, но не достиг значений физиологической нормы. Концентрация IgA практически не изменилась. Наилучшие результаты, проведенного исследования, были получены во 2-й группе больных, где применялся криопреципитат: уровень IgG, IgM и IgA, отражающих состояние гуморального иммунитета в сыворотке крови, после проведенного курса комплексной терапии не отличались от аналогичных показателей у практически здоровых людей. Результаты, выявленные при исследовании концентрации IgG, IgM, и IgA в сыворотке крови больных острым гнойным пиелонефритом до начала медикаментозной терапии и на 9 сутки (таблица 31), говорят о том, что медикаментозная терапия и терапия дополненная оперативным лечением не способствует значительным изменениям в иммунной системе. В то время как терапия, дополненная использованием криопреципитата, способна стимулировать иммунную систему и способствовать быстрому выздоровлению больных.

При оценке цитокинового профиля больных острым серозным и гнойным пиелонефритом при поступлении в стационар (таблица 32) было выявлено статистически достоверное увеличение степени активности провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) в сыворотке крови больных, что подтверждало наличие активного воспалительного процесса. Увеличение содержания ИЛ-8 в моче происходило вследствие повреждающего действия инфекционного агента на эпителиальную выстилку мочевыводящих путей и все это приводило к стимуляции тубулоинтерстициального воспаления. Повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови способствует склерозу и рубцеванию почечной ткани. В группах больных с острым гнойным пиелонефритом эти показатели повышались более значительно. Вследствие проведенной терапии во всех группах отмечалась тенденция к нормализации измененных показателей, но не до контрольных значений, что указывало на сохраняющийся воспалительный процесс в мочевыводящей системе. Полная нормализация показателей цитокинов происходила только в группе с использованием криопреципитата, что свидетельствовало о купировании воспалительного процесса.

Таблица 32 – Показатели цитокинового профиля у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом в анализируемых группах ($\bar{X} \pm m$) до лечения, через 9 дней

| Показатель | Группа здоровых людей (n=15) (p _к) | До лечения | | | Через 9 дней от начала лечения | | |
|-----------------------------|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | | группа сравнения (n=44) (p _с) | 1 группа (n=47) (p ₁) | 2 группа (n=47) (p ₂) | группа сравнения (n=44) (p _с) | 1 группа (n=47) (p ₁) | 2 группа (n=47) (p ₂) |
| Интерлейкин-1β, пг/мл | 7,12±0,52 | 16,90±1,46 p _{к-с} =0,001 | 16,19±1,21 p _{к-1} =0,002 | 16,05±1,34 p _{к-2} =0,004 | 12,62±1,17 p _{к-с} =0,004 | 10,67±1,07 p _{к-1} =0,003 | 7,88±0,92 p _{к-2} =0,08 |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 6,33±0,34 | 19,15±1,12 p _{к-с} =0,003 | 18,77±1,17 p _{к-1} <0,001 | 18,58±1,06 p _{к-2} =0,005 | 14,43±0,80 p _{к-с} <0,001 | 12,04±0,81 p _{к-1} =0,002 | 6,52±0,42 p _{к-2} =0,51 |
| ФНО -α, пг/мл | 2,8±0,24 | 7,58±0,57 p _{к-с} <0,001 | 6,78±0,65 p _{к-1} <0,001 | 6,82 ±0,72 p _{к-2} <0,001 | 6,8±0,34 p _{к-с} <0,001 | 4,75±0,40 p _{к-1} =0,019 | 2,75 ±0,30 p _{к-2} =0,42 |
| Интерлейкин-8 в моче, пг/мл | 7,51± 0,66 | 19,18±1,9 p _{к-с} <0,001 | 18,96±1,28 p _{к-1} <0,001 | 18,97±0,73 p _{к-2} <0,001 | 16,96 ±1,06 p _{к-с} <0,001 | 10,01±0,86 p _{к-1} <0,001 | 7,52±0,46 p _{к-2} =0,80 |

Оценка показателей ангиогенеза, факторов повреждения эндотелия и показателей сепсиса при поступлении представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Показатели ангиогенеза, факторов повреждения эндотелия и показателей сепсиса при поступлении (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) (p _с) | Первая группа (n=47) (p ₁) | Вторая группа (n=47) (p ₂) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|---|---|
| VEGF A, пг/мл | 462,74 (34,48-190,15) | 638,23 (129,74-1146,72) p _{к-с} =0,08 | 420,91 (60,56-902,37) p _{к-1} =1,00 p _{с-1} =0,83 | 456,65 (267,62-645,68) p _{к-2} =0,79 p _{с-2} =0,08 |
| Ангиопоэтин 1, п/мл | 33110,3 (7017,41-38691,45) | 25056,73 (12394,72- 37718,74) p _{к-с} =0,23 | 20128,30 (13360,28- 26896,32) p _{к-1} =0,21 p _{с-1} =0,21 | 18606,01 (10637,66- 26574,49) p _{к-2} =0,05 p _{с-2} =0,43 |
| Ангиопоэтин 2, пг/мл | 1729,72 (595,51-3283,41) | 3933,01 (1230,53-6635,49) p _{к-с} =0,01 | 3862,81 (1921,59-5804,03) p _{к-1} =0,09 p _{с-1} =0,83 | 3858,59 (1005,72-6711,46) p _{к-2} =0,01 p _{с-2} =0,43 |
| Эндотелин-1, пг/мл | 0,295 (0,21-0,38) | 0,69 (0,39-1,78) p _{к-с} =0,01 | 1,46 (0,72-2,20) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,53 | 1,26 (0,53-2,62) p _{к-2} =0,01 p _{с-2} =0,71 |
| Фактор Виллебранда, % | 96,2 (92,79-100,99) | 102,45 (105,48-145,95) p _{к-с} =0,04 | 338,15 (318,83-364,18) p _{к-1} =0,00 p _{с-1} =0,00 | 346,15 (317,44-373,35) p _{к-2} =0,00 p _{с-2} =0,00 |
| ADMA, нг/мл | 0,27 (0,24-0,29) | 0,48 (0,33-0,63) p _{к-с} =0,01 | 0,49 (0,26-0,71) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,09 | 0,68 (0,078-0,43) p _{к-2} =0,00 p _{с-2} =0,23 |

Продолжение таблицы 33

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) (p _с) | Первая группа (n=47) (p ₁) | Вторая группа (n=47) (p ₂) |
|------------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| Пресепсин, пг/мл | 109 (86,74-147,75) | 225 (238,25-383,71) p _{к-с} =0,02 | 407 (218,36-595,64) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,06 | 596 (284,78-717,46) p _{к-2} =0,00 p _{с-2} =0,23 |
| Фибронектин, мкг/мл | 330,9 (303,88-349,34) | 344,9 (315,90-369,20) p _{к-с} =0,71 | 156,0 (109,88-202,12) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,01 | 142,15 (135,54-169,03) p _{к-2} =0,00 p _{с-2} =0,01 |

При анализе лабораторных показателей пациентов всех групп при поступлении в стационар нами отмечено незначительное усиление ангиогенеза (таблица 34) при серозном воспалительном процессе и его угнетение при гнойном воспалении, связанное с гнойным расплавлением ткани, относительно группы контроля. Статистически достоверных отличий между показателями группы сравнения и показателями 1 и 2 группы не отмечалось. Уровень эндотелина-1 повышался во всех группах (в сравнении с контролем). Относительно группы сравнения статистически значимых отличий показателей эндотенина-1 в 1 и 2 группах не было, хотя в 1 группе его значение повышалось в 2,1 раза, а во 2-й – в 1,8 раза. Уровень фактора Виллебранда статистически значимо повышался при серозном пиелонефрите в сравнении с группой контроля. Однако наиболее это повышение данного показателя наблюдалось при гнойном пиелонефрите. Показатели ADMA статистически значимо повышались во всех группах с пиелонефритом в сравнении с контрольной группой, однако статистически значимого повышения уровня ADMA в 1 и 2 группе в сравнении с группой сравнения не было.

Уровень пресепсина в начале наблюдения статистически значимо повышался во всех группах больных в сравнении с группой контроля. В 1 группе уровень пресепсина повышался в 1,8 раз, во второй в 2,2 раза относительно группы сравнения. Уровень фибронектина при серозном пиелонефрите практически не изменялся, а при гнойном пиелонефрите в 1 и 2 группе статистически значимо снижался в сравнении как с контрольной группой, так и с группой сравнения. Между 1 и 2 группой по всем показателям статистически значимых различий не было.

Таблица 34 – Показатели ангиогенеза, факторов повреждения эндотелия и показателей сепсиса на 9 сутки (медиана, 95% ДИ)

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) (p _с) | Первая группа (n=47) (p ₁) | Вторая группа (n=47) (p ₂) |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|---|
| VEGF A, пг/мл | 462,74 (34,48-190,15) | 642,02 (139,66-1144,38) p _{к-с} =1,00 | 1045,19 (164,13-1926,25) p _{к-1} =0,05 p _{с-1} =0,67 | 559,98 (142,51-977,46) p _{к-2} =0,27 p _{с-2} =0,87 |
| Ангиопоэтин 1, пг/мл | 33110,35 (7017,41-38691,45) | 25817,47 (14974,26- 36660,68) p _{к-с} =0,16 | 38990,10 (34495,86- 43484,33) p _{к-1} =0,29 p _{с-1} =0,01 | 30481,70 (17038,78- 43924,62) p _{к-2} =0,43 p _{с-2} =0,43 |
| Ангиопоэтин 2, пг/мл | 1729,72 (595,51-3283,41) | 3498,85 (766,02-6231,67) p _{к-с} =0,01 | 2379,25 (2147,99- 2610,50) p _{к-1} =0,14 p _{с-1} =0,01 | 1975,11 (1657,87- 2292,36) p _{к-2} =0,71 p _{с-2} =0,01 |
| Эндотелин-1, пг/мл | 0,295 (0,21-0,38) | 0,57 (0,18-0,98) p _{к-с} =0,01 | 2,13 (1,53-2,74) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,01 | 0,65 (0,38-3,98) p _{к-2} =0,04 p _{с-2} =0,27 |

Продолжение таблицы 34

| Показатели | Контроль (n=15) (p _к) | Группа сравнения (n=44) (p _с) | Первая группа (n=47) (p ₁) | Вторая группа (n=47) (p ₂) |
|------------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| Фактор Виллебранда, % | 96,2 (92,79-100,99) | 91,20 (86,61-95,49) p _{к-с} =0,01 | 162,57 (143,70-193,79) p _{к-1} =0,00 p _{с-1} =0,01 | 104,94 (101,39-111,19) p _{к-2} =0,32 p _{с-2} =0,01 |
| ADMA, нг/мл | 0,27 (0,24-0,29) | 0,33 (0,30-0,35) p _{к-с} =0,01 | 0,53 (0,24-0,82) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,83 | 0,32 (0,06-0,30) p _{к-2} =0,56 p _{с-2} =1,0 |
| Пресепсин, пг/мл | 109 (86,74-147,75) | 98 (76,25-135,78) p _{к-с} =0,43 | 170 (145,63-194,37) p _{к-1} =0,21 p _{с-1} =0,14 | 62,5 (56,13-77,62) p _{к-2} =0,96 p _{с-2} =0,03 |
| Фибронектин, мкг/мл | 330,9 (303,88-349,34) | 367,5 (338,50-377,15) p _{к-с} =0,12 | 194,5 (152,80-236,19) p _{к-1} =0,01 p _{с-1} =0,01 | 321,25 (306,61-374,56) p _{к-2} =0,96 p _{с-2} =0,79 |

На 9 сутки, после проведенного лечения, во всех группах больных отмечалось повышение уровня VEGF A в различной степени. В группе сравнения повышение было незначительным, однако в 1 группе показатель повысился в 2,5 раз (статистически значимо), а во второй – в 1,2 раза (статистически незначимо). Показатели ангиопоэтина 1 во всех группах стремились к значениям контрольной группы и максимально приблизились во 2 группе, в группе сравнения изменились минимально, в первой группе превысили показатели контрольной группы.

Изменение показателей указывает на стабилизацию ангиогенеза во 2 группе и на его усиление в 1 группе. Показатели ангиопоэтина 2 во всех группах понизились незначительно, максимальное понижение отмечалось во 2 группе.

Эндотелин-1 в группе сравнения понизился в 1,2 раза, в первой группе повысился в 1,4 раза, во второй группе понизился в 1,9 раз. Изменения эндотелина-1 говорят о более быстром восстановлении поврежденного эндотелия. Фактор Виллебранда статистически значимо понизился во всех группах больных. В группе сравнения уменьшился в 1,2 раза, в 1 группе понизился в 2 раза, во второй – в 3,2 раза и статистических различий с группой контроля не обнаруживалось. Показатели ADMA снизились в группе сравнения и во 2 группе, в 1 группе повысились. В группе сравнения уровень ADMA уменьшился в 1,4 раза, в 1 группе повысился незначительно, во 2 группе понизился в 2 раза и достиг контрольных значений. Уровень пресепсина уменьшился во всех группах и статистически достоверно не отличался от контрольных показателей. В группе сравнения он уменьшился в 2,3 раза, в 1 группе в 2,4 раза, во 2 группе в 9,5 раз. Наблюдаемые изменения показателя ADMA говорят о том, что под действием криопреципитата отмечается более быстрая регрессия воспалительного процесса. Уровень фибронектина повышался во всех группах, а в группе сравнения и во второй группе статистически достоверно не отличался от контрольных показателей. В группе сравнения фибронектин повысился незначительно, в первой группе он увеличился в 1,3 раза, во второй группе – в 2,1 раза.

Мы сопоставили данные всех групп и пришли к выводу, что воспалительный процесс оказывает стимулирующее влияние на неоангиогенез и его торможение происходило гораздо быстрее и эффективнее во 2 группе. Отмечено повреждающее влияние воспалительного процесса на эндотелий сосудов почек. Более эффективно повреждение устранялось во второй группе. В дополнение ко всему на более эффективную терапию во 2 группе указывали показатели пресепсина и фибронектина. На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение о ангиостабилизирующем и эндотелиопротективном действии криопреципитата в составе комплексной терапии гнойного пиелонефрита.

3.5 Ретроспективный анализ использования криопреципитата в составе консервативной терапии гнойного пиелонефрита

С 2007 по 2015 гг. было проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, которым ранее был поставлен диагноз первичного острого пиелонефрита. Анализ проводился на базе кафедры урологии и андрологии Алтайского медицинского университета в ГБ № 11. Исследование охватывало 3 912 историй болезни. Средний возраст пациентов составляет 33 года.

Анализ осуществлялся на базе кафедры урологии и андрологии Алтайского медицинского университета в ГБ № 11. Исследование охватило 3 912 историй болезни. Средний возраст пациентов – 33 года [43].

При поступлении больных по службе скорой медицинской помощи в дежурный стационар проводился тщательный сбор анамнеза заболевания для установления времени появления первичной симптоматики и причин возникновения заболевания. Далее проводился детальный осмотр и пальпация пациента с акцентом внимания на область проекции расположения почек. При проведении пальпации уделялось внимание интенсивности болевого симптома в покое и при пальпации. Проводилась оценка тяжести состояния больного, наличие или отсутствие признаков нарушения сознания. Измерялось АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела.

Для определения стадии воспалительного процесса (гнойная или серозная) применялись функциональные методы диагностики, такие как УЗИ с доплерографией, обзорная и внутривенная урография, при необходимости МРТ, МСКТ почек.

Проводились общеклинические и биохимические лабораторные исследования крови, а также клинические и бактериологические исследования мочи.

Не мало важное значение имело наличие сопутствующих патологии и предшествующих заболеваний, играющих существенную роль в развитии заболевания.

После проведенного анализа историй болезни были выделены две большие группы. Группы формировались с учетом метода применяемой терапии, а именно, оперативное лечение или консервативная терапия с включением в состав криопреципитата. Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство, были определены в первую группу, пациенты, получавшие консервативную терапию с применением криопреципитата – во вторую группу. Так же были выявлены больные, у которых стандартный комплекс консервативной терапии оказался эффективным и оперативное вмешательство не потребовалось и обнаруживались пациенты, у которых даже терапия с использованием криопреципитата не давала положительного результата и было проведено инвазивное вмешательство. В обеих группах пациенты получали стандартный комплекс консервативной терапии, включавший в себя антибактериальную, дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию. Отличие состояло в использовании во второй группе криопреципитата, как источник фибронектина, факторов VIII и XIII, антитромбина III и иммуноглобулинов.

В результате длительных наблюдений эмпирическим путем были подобраны дозы криопреципитата и период терапии с его использованием. Таким образом установлена схема терапии с применением криопреципитата. Криопреципитат назначался по 3 до 5 доз внутривенно струйно медленно в течение 3-5 дней в зависимости от массы тела и тяжести общего состояния больного [48].

В случае поступления пациента в дежурный урологический стационар антибактериальная терапия назначалась эмпирически. Её коррекция на 3-5 сутки лечения основывалась на данных бактериологического посева мочи с учетом чувствительности микробной флоры к антибактериальным препаратам.

В составе терапии применялись антибактериальные препараты широкого спектра антибактериальной активности (цефалоспорины III и IV поколения, фторхинолоны, аминогликозиды), как монотерапия, так и их сочетание [43].

Длительность терапии зависела от клинических и лабораторных данных. В среднем терапия продолжалась в течение 3-4 дней после их нормализации. Клинико-лабораторная оценка состояния больного выполнялась на 5, 10 и 20-й день терапии.

В первую группу вошли 3 156 (80,7%) пациентов: 391 (12,4%) мужчина и 2 765 (87,6%) женщин. Всем больным в данной группе была назначена комплексную консервативную терапию не предусматривавшая использование криопреципитата.

У 2 974 (94,2%) пациентов не возникла потребность в инвазивном вмешательстве. Из их числа у 55 (1,85 %) по УЗИ: утолщение кортикального слоя почки без признаков деструкции. У остальных по УЗИ и экскреторной урографии - без патологий. В общем анализе крови и мочи определялись: Нв 132,1 г/л, L $10,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 19,3 мм/час, уровень лейкоцитов в моче в среднем: 13,9 в поле зрения.

Показатели УЗИ нормализовались на 4,6 сутки терапии.

У 182 (5,8%) больных первой же группы эффект от комплексной консервативной терапии был недостаточным для приостановки воспалительного процесса, в связи с этим было проведено оперативное вмешательство. По данным экскреторной урографии у этих больных отмечалось нарушение подвижности и замедление выделительной функции почек. По данным УЗИ у 147 больных выявлялись гипо-, изо- и анэхогенные очаги в паренхиме пораженной почки с обедненным кровотоком, а также утолщения коркового слоя и паранефральный отек почки. Лишь у 35 пациентов были обнаружены полости абсцесса почки. Вобщеклиническом анализе определялись: Нв 125,4 г/л, L $13,7 \times 10^9$, СОЭ 30,3 мм/час, лейкоциты в моче обнаруживались в большом количестве по всем полям зрения.

Инвазивное вмешательство проводилось в среднем в течение 3 дней терапии.

Из числа пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, у 98 (53,8%) пациентов были карбункулы, у 35 (19,2%) – абсцессы и у 49 (26,9%) – апостематоз почек.

Нормализация клинико-лабораторных показателей наступала на 9, 6-е сутки госпитализации. Функциональные и рентгенологические методы диагностики в послеоперационном периоде не проводились. И только на 12,5-й день лечения пациенты были готовы к выписке.

Вторая группа: 756 (19,3%) (больных 149 (19,7%) мужчин и 607 (80,3%) женщин) с более тяжелым течением заболевания. В данной группе с первых же дней в состав комплексного консервативного лечения включался криопресипитат.

Из них у 476 (62,9%) больных выявлено утолщение коркового слоя почки и единичные или множественные гипо- и изоэхогенные очаги со сниженным местным кровотоком в паренхиме почки и паранефральной ткани.

Данные общего анализа крови и мочи: Нб 124,1 г/л, L $14, 9 \times 10^9$ /л, СОЭ 35,6 мм/ч, лейкоциты в моче покрывали все поля зрения.

В 280 (37,04 %) случаях по УЗИ: увеличение размеров пораженной почки и повышение эхогенности околопочечной клетчатки, а также утолщение кортикального слоя почки без наличия патологических очагов деструкции ткани почек. Показатели общего анализа крови и мочи: Нб 130,2 г/л, L $12,8 \times 10^9$, СОЭ 26,3 мм/час, уровень лейкоцитов в моче составляет большое количество.

По данным экскреторной урографии в обеих группах: отток мочи не нарушен. Однако на 7-й и 12-й минутах: умеренное замедление экскреции рентгенконтрастного вещества из пораженной почки.

По МСКТ и МРТ у 173 (36%) больных второй группы – карбункулы почки, у 96 (21,5%) пациентов – апостематозная форма пиелонефрита.

Инвазивное оперативное вмешательство было проведено лишь у 21 (2,7%) пациента и выполнялось на 4 сутки, вследствие неэффективности консервативной терапии. В процессе оперативного лечения было установлено у 7 пациентов –

абсцессы почки, у 9 – карбункулы почки и только у 5 определялся апостематоз почки.

Клиническая симптоматика и лабораторные данные анализов стабилизировались уже на 5,3 сутки в среднем. По данным функциональной диагностики нормализация толщины коркового слоя, восстановление кровотока в зоне ишемии патологических очагов происходила на 4,7 сутки в среднем. Период пребывания пациентов в условиях стационара не превышал в среднем 10 суток.

При проведении УЗИ почек доплерографией у больных второй группы отмечалось уменьшение размеров септического очага и его полное исчезновение с восстановлением локально нарушенного кровотока в зоне поражения.

В то время, как у пациентов первой группы даже проведение инвазивного вмешательства не оказывал должного эффекта. В послеоперационном периоде сохранялся повышенный уровень лейкоцитов в крови и СОЭ до 9, 6 суток, что в свою очередь указывало на сохраняющуюся активность воспалительного процесса.

Известно, что острый гнойный необструктивный пиелонефрит проходит несколько стадий [52]. Большое значение в течении и исходе заболевания имеет время обращения больного за медицинской помощью, начало и адекватность подбора терапии. В том случае, когда больной не обращается за медицинской помощью или антибактериальная терапия не подобрана в полном объеме, или не оказывает должного эффекта, воспалительный процесс не только не замедляется, но и прогрессирует до развития гнойных форм.

Назначение криопреципитата целесообразно в период, когда воспалительный процесс вызывает ослабление кровообращения в паренхиме почек (сначала из-за отека тканей почек, а позже из-за тромбоза почечных артерий), что вызывает снижение уровня доставки антибактериальных препаратов в зону воспалительного очага. Это связано со способностью криопреципитата улучшать микроциркуляцию в ишемизированной зоне, усиливать доставку антибактериальных средств, а также предупреждать образование гнойного очага.

На фоне применения криопреципитата быстро купируется воспалительный процесс, и улучшаются процессы регенерации и репарации.

Таким образом, можно сделать вывод о патогенетическом эффекте криопреципитата путем обрыва каскада реакций воспалительного ответа, направленных на элиминацию вторгшегося инфекционного агента [43].

В ходе исследования было установлено, что во второй группе больных (где криопреципитат применялся в составе комплекса консервативной терапии) хирургическое лечение требовалось в 2 раза реже – 2,7% против 5,8%. Данные проведенного исследования подтверждали эффективность использования криопреципитата при лечении острого гнойного пиелонефрита.

УЗИ при остром пиелонефрите всегда должно дополняться доплерографией, т.к. еще до образования патологических очагов можно обнаружить локальные нарушения кровотока, приводящие к ишемии и формированию гнойного воспаления. Проведение МРТ, КТ необходимо в диагностически сложных случаях. В случае выявления зоны ишемии назначение криопреципитата является необходимым для уменьшения числа открытых инвазивных вмешательств и сокращения длительности нахождения больных в стационаре.

Резюме

Назначение криопреципитата больным гнойными формами острого пиелонефрита крайне необходимо для усиления кровотока в ишемизированной области, с целью повышения концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления, биосанации очагов деструкции и устранения апостем и карбункулов почки.

Применение криопреципитата целесообразно лишь при апостематозном пиелонефрите и карбункуле почки, т.к. в случае выявления абсцесса почки криопреципитат не может проникнуть в полость образования и оперативное вмешательство проводится по абсолютным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый пиелонефрит, удельный вес, которого в структуре заболеваний почек составляет 10-15%, описан как неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, при котором в процесс воспаления вовлекаются преимущественно чашечно-лоханочная система и тубулоинтерстициальная зона. Наиболее тяжелые гнойные его формы развиваются примерно у трети больных [147]. Отмечается, что гнойно-деструктивный вариант острого пиелонефрита часто становится причиной развития тяжелого осложнения – уросепсиса [131]. В настоящее время летальность от гнойного пиелонефрита, достигающая 28-80%, имеет тенденцию к росту [21]. Основным патогенетическим звеном развития гнойного процесса является локальное нарушение микроциркуляции с тромбированием кровеносных и лимфатических сосудов и повреждением эндотелиальной стенки кровеносных сосудов. Данные нарушения усугубляют воспалительный процесс [64].

Одними из важных проблем в урологии считаются:

– своевременная диагностика гнойно-деструктивного пиелонефрита и его осложнений в виде уросепсиса. Все известные методы исследований выявляют уже сформированный гнойный процесс, что объясняет поиск новых высокоспецифичных и чувствительных маркеров их развития. Имеющиеся методы диагностики не всегда позволяют выявлять раннее начало гнойного процесса в почках. Как известно, культуральные, серологические и молекулярно-биологические методы диагностики сепсиса требуют от одних до нескольких суток [11], что обуславливает задержку начала должного лечения. Такая отсрочка может иметь фатальные последствия;

– длительная реабилитация больных после перенесенного гнойного процесса, при невозможности избежать оперативного лечения.

Современная диагностика выявляет уже развившийся гнойный пиелонефрит. В этой ситуации не всегда удастся избежать оперативного лечения

путем назначения антибактериальной терапии. В связи с этим, нами было принято решение заняться поиском новых методов ранней диагностики гнойных форм и оценить влияние уже известной терапии с применением криопреципитата на эндотелий кровеносных сосудов.

Цель нашей работы: повышение эффективности диагностики и лечения больных острым гнойным пиелонефритом путем применения тактики терапии, основанной на патогенезе развития заболевания.

В проведенном нами исследовании была осуществлена оценка влияния криопреципитата на ангиогенез почечных сосудов на фоне серозного пиелонефрита и уже развившегося гнойного процесса. Также мы изучили реакцию эндотелия кровеносных сосудов почки, поврежденных вследствие гнойного процесса, на использование в составе комплексной терапии криопреципитата. Важным пунктом нашего исследования явился анализ уровня пресепсина, как маркера раннего развития сепсиса.

В наше исследование вошли 153 человека, 15 из которых были здоровы и являлись группой контроля для получения пороговых значений в данном конкретном исследовании. Их числа пациентов с установленным диагнозом острый пиелонефрит было выделено три группы. В первую группу относились пациенты с острым гнойным пиелонефритом, которым было проведено оперативное лечение. Вторая группа – это пациенты также с острым гнойным пиелонефритом, но получавшие дополнительно в составе терапии криопреципитат. Группа сравнения, в которую вошли больные с серозным пиелонефритом. Группа создана для оценки динамики показателей ангиогенеза, факторов повреждения эндотелия кровеносных сосудов и пресепсина до начала гнойного процесса. Все пациенты были рандомизированы.

Все пациенты, включенные в исследование, с диагнозом пиелонефритом, получали стандартную консервативную терапию, предусматривающую проведение комплексного консервативного антибактериального, дезинтоксикационного и противовоспалительного лечения. Применялись антибактериальные лекарственные средства с широким спектром действия:

цефалоспорины III и IV поколения, аминогликозиды, фторхинолоны в монотерапии и в их сочетании в зависимости от тяжести состояния больного. Антибактериальную терапию продолжали в среднем 3-4 дня после нормализации температуры тела. Однако, терапия больных гнойным пиелонефритом в одной группе была дополнена использованием криопреципитата, а в другой проведением оперативного лечения на фоне неэффективности консервативной терапии по данным клинико-лабораторных методов обследования.

Диагностические мероприятия во всех группах исследования были едиными.

Оценка эффективности терапии проводилась одинаково во всех группах в первые сутки, на 9 сутки и при выписке. Оценка включала в себя динамику как клинического улучшения состояния пациента, так и улучшение лабораторных показателей. Всем исследуемым помимо стандартных лабораторных исследований проводился анализ маркеров сепсиса (пресепсин, фибронектин), ангиогенеза (VEGF A, ang 1, ang 2), повреждения эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллибранда), иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), цитокинов (в сыворотке крови ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, в моче ИЛ-8).

При поступлении больных с острым серозным пиелонефритом в дежурный урологический стационар по службе скорой медицинской помощи у 22 пациентов (91,6%) отмечалась болезненность в пояснично-реберной области, у 21 (87,5%) субфебрильная температура тела, слабость у 15 (62,5%) пациентов, тошнота у 4 (16,6%) больных, потливость у 3 (12,5%), головная боль у 2 (8,3%), тахикардия у 2 (8,3%) пациентов.

По анализу периферической крови у пациентов группы сравнения отмечалось повышение СОЭ у 97% больных до 20,0 мм/ч и лейкоцитоз у 99 % до $11,2 \times 10^9$, остальные показатели были в пределах нормы.

При биохимическом исследовании крови у пациентов группы сравнения отклонений не выявлено.

По данным рентгенологических и ультразвуковых исследований мочевыделительной системы нарушений не отмечалось.

При поступлении пациентов у всех (100%) больных группы сравнения выявлялась лейкоцитурия в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко.

В бактериологических пробах мочи всегда выявлялся какой-либо уроштамм. Монокультура в посевах мочи выявлена у 23 пациентов (95,66%), микробные ассоциации у 1 (4,34%) и это преимущественно кишечная палочка и протей. Из числа обнаруженных микроорганизмов лидирующие позиции занимают грамотрицательные бактерии – кишечная палочка у 11 (45,83%) больных. Далее расположилась грамположительная флора с фекальным энтерококком 3 (12,5%) пациентов, с эпидермальным стафилококком 3 (12,5%) больных, грамотрицательные клебсиелла и энтеробактер – по 2 пацента (по 8,39%). Протей выделен в 1 случае (4,34%) посева мочи.

При проведении консервативной терапии болевые ощущения в группе сравнения прекращались у 18 (75%) больных, у 6 (25%) больных боли в пояснично-реберной области сохранялись вплоть до конца лечения. На 9 сутки сократилось число пациентов, предъявляющих жалобы на общую слабость в 2,1 раза, и составило 7 (29,2%) пациентов, на потливость в 1,5 раза до 2 (8,3%) больных. Субфебрильная температура тела, головная боль, тахикардия, тошнота не выявлялись у всех пациентов, предъявляющих ранее данную жалобу. Общее самочувствие больных улучшалось на 7-8 сутки. На 9-10 сутки пациенты были готовы к выписке.

К 9 дню лечения уровень лейкоцитов в крови понизился в среднем до $8,8 \times 10^9$, СОЭ снизилась до 12,5 мм/ч.

По биохимическому анализу отклонений от контрольных значений не выявлялось.

Рентгенологические и ультразвуковые исследования мочевыделительной системы нарушений не выявляли.

Вследствие проведенной терапии на 9 сутки число лейкоцитов в общем анализе мочи и анализе мочи по методике Нечипоренко отмечено статистически

достоверное снижение лейкоцитов и активных лейкоцитов на фоне лечения. Значения показателей не достигали контрольных значений.

Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов группы сравнения указал на положительную динамику, но количество стерильных посевов всего 17 (70,83%) случаев. Наибольшая эффективность терапии определялась в отношении кишечной палочки, клебсиеллы и протей. Сократилось в посевах мочи число стафилококка в 2 раза, кишечной палочки в 5,5 раза, энтеробактера в 2 раза. Менее эффективным оказалось лечение против микробной ассоциации – рост данных возбудителей сохранялся в контрольном посеве мочи.

До начала терапии показателям микроциркуляции во всех трех группах было свойственно снижение индекса эффективности микроциркуляции, индекса шунтирования, миогенного тонуса, с замедлением среднего кровотока и колебаниями скорости эритроцитов, повышением нейрогенного тонуса и увеличением коэффициента вариации по сравнению с группой здоровых людей. Изменения этих показателей свидетельствуют о снижении интенсивности перфузии крови в почках, ишемии, веностазе на фоне воспаления в почечной паренхиме и застойной форме нарушения микроциркуляции. Восстановление данных показателей произошло лишь во второй группе больных острым гнойным пиелонефритом, где лечение включало в себя применение криопреципитата.

Анализируя данные исследования, удалось установить, что показатели иммунной активности после терапии у второй группы больных гнойным пиелонефритом значительно лучше, нежели первой группы больных и группы сравнения. Также во 2 группе вследствие проведенного лечения было выявлено более низкое содержание IgG и Ig M в сыворотке крови больных, из этого следует, что используемая тактика терапия, приводила к более выраженному противовоспалительному и иммуномодулирующему действию.

Проведение стандартной консервативной терапии острого серозного пиелонефрита не оказало существенного влияния на динамику показателей ангиогенеза сосудов почек у больных, но отмечалась тенденция к улучшению

этих показателей. Это расценено, как эффективность проводимой терапии, но для восстановления показателей требуется более длительный период времени.

Исследование факторов повреждения эндотелия у больных группы сравнения с серозным пиелонефритом показали снижение эндотелина-1, ADMA и фактора Виллебранда в сыворотке крови, Показатели не достигли значений контрольной группы, что указывает на регрессию воспалительного процесса и восстановление сосудистой стенки. Для полного восстановления эпителиальной выстилки требуется больше времени и отсутствие травмирующего фактора в виде воспалительного процесса.

На 9 сутки терапии в группе сравнения уровень фибронектина повысился статистически незначимо, а уровень пресепсина снизился достоверно до показателей контрольной группы. Такие результаты указывают на регрессию воспалительного процесса.

На основании представленных данных мы сделали вывод, что консервативная терапия серозного пиелонефрита достаточно эффективна, на это указывает уменьшение воспалительного ответа и уменьшение значений факторов повреждения эндотелия.

При поступлении больных пациентов первой и второй группы в дежурный урологический стационар по службе скорой медицинской помощи болевые ощущения в поясничной области и субфебрильное повышение температуры тела присутствовали у всех 47 пациентов (100%) с диагнозом острый гнойный пиелонефрит. У поступающих пациентов отмечались следующие симптомы: общая слабость у 42 (89,4%) – 44 (93,6%) больных, потливость у 34 (72,3%) – 40 (85,1%) пациентов, тахикардия у 38 (80,9%) больных, тошнота у 31 (65,9%) – 28 (59,6%) пациентов, головная боль 16 (34%).

Отмечены показатели периферической крови до начала терапии у пациентов 1-2 групп: повышение СОЭ у 100% больных до $24,2 \pm 1,3$ мм/ч – $29 \pm 2,2$ мм/ч, лейкоцитоз у 99% до $14,3 \times 10^9 \pm 0,7$ /л – $15,8 \times 10^9 \pm 0,3$ /л с палочкоядерным сдвигом влево. Остальные показатели были в пределах нормы.

Биохимические показатели крови у пациентов данных групп находились в пределах физиологической нормы.

По результатам рентгенологического обследования признаков нарушения оттока мочи не выявлено, однако, у 67% в 1 группе и у 81% во 2 группе отмечалось замедленное выделение рентгенконтрастного вещества. По данным ультразвукового исследования мочевыделительной системы были выявлены признаки гнойного процесса такие, как увеличение размеров почки, утолщение коркового слоя почки и единичные и множественные гипо- и изоэхогенные очаги с обедненным кровотоком в паренхиме почки, а также отек паранефральной клетчатки.

Анализ содержания лейкоцитов в моче у пациентов с гнойным пиелонефритом до назначения терапии выявлял клинически значимое увеличение числа лейкоцитов в общем анализе мочи и исследовании мочи методом Нечипоренко у 100% больных.

При микробиологическом анализе мочи пациентов двух групп стерильных посевов не обнаруживалось, всегда высеивался какой-либо уроштамм. Монокультуры определялись лишь в 29 (61,7%) (первая группа), 19 (40,4%) (вторая группа) случаях, микробные комбинации в 18 (38,3%) (первая группа), 28 (59,6%) (вторая группа) случаях и представлены были преимущественно кишечной палочкой и протеем. Из числа определенных уропатогенов лидировала кишечная палочка у 12 (25,5%) (первая группа), 8 (17,0%) (вторая группа) больных. Чуть реже определялась грамположительная флора – фекальный энтерококк 10 (21,3%) (первая группа), 6 (12,8%) (2 группа), эпидермальный стафилококк 3 (6,4%) (1 группа), 1 (2,1%) (вторая группа). Наиболее редко выявлялись в посевах мочи грамотрицательные бактерии: клебсиелла 2 (4,3%), энтеробактер 1 (2,1%) и протей 1 (2,1%) в обеих группах.

В первой группе больных острым гнойным пиелонефритом на 9 сутки лечения болевые симптомы купировались лишь у 3 (6,4%) пациентов. У 13 (27,7%) больных боли в поясничной области сохранялись вплоть до конца лечения. Сократилось число больных с жалобами на общую слабость с 42 (89,4%)

до 27 (44,7%) пациентов, потливость с 34 (72,3%) до 10 (21,3%) больных, тошнота с 31 (65,9%) до 4 (8,5%) больных, тахикардия с 38 (80,9%) до 12 (25,5%) пациентов, нормализация температуры тела наступила у 14 (29,8%) больных. Исчезли такие симптомы как головная боль, озноб у всех пациентов, имевших данную симптоматику. Общее самочувствие улучшалось на 9-10 сутки. Только на 12-14 сутки пациенты были готовы к выписке.

При исследовании периферической крови, к 9 дню лечения отмечалось понижение уровня лейкоцитов в крови у 66% больных до $12,5 \times 10^9 / \text{л} \pm 0,6$, СОЭ снизилась у 57% пациентов до $19,5 \pm 1,2$ мм/ч.

По данным биохимических обследований крови у пациентов данной группы все показатели находились в пределах физиологически нормальных величин.

При оценке уровня лейкоцитурии у пациентов 1 группы выявлено, что вследствие терапии на 9 сутки в общем анализе и анализе мочи по методу Нечипоренко статистически достоверно уменьшилось общее число лейкоцитов и их активных форм, но не до нормальных значений.

Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов первой группы выявил положительную динамику, однако, частота стерильных посевов лишь 32 (68,1%). Наибольшее саногенное действие терапии выявилось в отношении кишечной палочки. Уменьшилось количество в посевах мочи кишечной палочки в 3,6 раз, энтерокока в 3,3 раза, стафилококка в 3 раза. Энтеробактер, клебсиелла и протей не выявились на 6-7 сутки. Менее эффективным оказалось лечение против микробной ассоциации – рост данных возбудителей сохранялся в контрольном посеве мочи.

Во второй группе больных острым гнойным пиелонефритом на 9 сутки лечения болевые симптомы купировались у 32 (68,1%) пациентов. К моменту выписки болевой синдром был купирован у всех пациентов сократилось число пациентов с жалобами на общую слабость с 44 (93,6%) до 8 (17,0%) больных, потливость с 40 (85,1%) до 5 (10,6%) пациентов, тошнота с 28 (59,6%) до 3 (6,4%) пациентов. Явления тахикардии и головной боли на 6-7 сутки купировались полностью. Нормализация температуры тела наступила у 43 (91,5%) больных.

Общее самочувствие улучшалось уже на 5-6 сутки терапии. Уже на 9-10 сутки пациенты были готовы к выписке.

При исследовании периферической крови у пациентов 2 группы к 6-7 дню лечения отмечалось понижение уровня лейкоцитов до $9,1 \times 10^9 / \text{л} \pm 0,8$, СОЭ снизилась пациентов до $15,9 \pm 1,0 \text{ мм/ч}$.

По результатам биохимического анализа у пациентов второй группы все показатели были в пределах нормальных величин.

По результатам рентгенологического обследования, признаков нарушения оттока мочи не выявлено. По данным ультразвукового исследования мочевыделительной системы на 6-7 сутки очаги деструкции не выявлялись.

На фоне назначенной терапии через 9 дней количество лейкоцитов в 1 мл мочи и активных лейкоцитов в общем анализе мочи значительно понизилось и в анализе мочи по методике Нечипоренко выявлено статистически значимое уменьшение лейкоцитов на фоне лечения. Анализ структуры микробного спектра мочи на фоне лечения у пациентов 2 группы показал положительную динамику – частота стерильных посевов на 9 сутки лечения у больных данной группы составила 40 (85,2%) больных. Наибольшее саногенное действие терапии выявилось в отношении кишечной палочки. Уменьшилось количество в посевах мочи кишечной палочки в 8 раз, энтерокока в 6 раза. Энтеробактер, клебсиелла, стафилокок и протей не выявились на 9 сутки. В 2 группе лечение оказалось достаточно эффективным и против микробной ассоциации – рост данных возбудителей в контрольном посеве мочи уменьшился в 5,6 раз.

Уровень пресепсина в 1 группе при поступлении составил в среднем 407 пг/мл, во второй – 596 пг/мл (норма 97 пг/мл). Уровень пресепсина на 9 сутки статистически значимо снизился в обеих группах ($p < 0,05$): в 1 группе 170 пг/мл, во 2 – 62,5 пг/мл, что указывает на более медленное купирование воспаления в 1 группе.

Показатели фибронектина в первой группе при поступлении составил в среднем 156 мкг/мл, во второй – 142,15 мкг/мл (норма 180-400 мкг/мл). Уровень фибронектина 9 сутки достоверно повысился лишь во 2 группе ($p < 0,05$)

и составил в 1 группе 194,5 мкг/мл, во 2 – 321,25 мкг/мл, что говорит о более быстрой динамике уменьшения воспалительного процесса и увеличении интенсивности регенеративных процессов.

По этим данным и данным клинико-лабораторного исследования видно, что в группе с острым гнойным пиелонефритом, у больных, получавших комплексную терапию с криопреципитатом, удалось ликвидировать признаки гнойного воспаления в почках без оперативного лечения. Это подтверждено положительной динамикой снижения температуры тела, уменьшением болевых ощущений, нормализацией показателей крови (лейкоциты, СОЭ) и мочи (белок, лейкоциты) за счет своевременного определения показателей пресепсина.

У пациентов с серозным пиелонефритом уровень пресепсина при поступлении составил 225 пг/мл. На 9 сутки уровень пресепсина снижался до 98 пг/мл ($p=0,01$), уровень фибронектина при поступлении составил 344,9 мкг/мл, на 9 сутки – 367,5 мкг/мл ($p=0,16$).

Уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда у больных гнойным пиелонефритом при поступлении в стационар превышал соответствующие значения у здоровых людей – по медиане в 3,5-3,6 и 1,6-1,1 раза, соответственно. Эти данные свидетельствуют об интенсивном системном ответе эндотелия кровеносных сосудов на формирование патологического процесса, воспаления и инфекции, связанными с развитием гнойного процесса в почках. Фактор Виллебранда достоверно снизился в обеих группах с 338,15 до 162,57 ($p=0,01$) в первой группе и со 346,15 до 104,94 во второй группе ($p=0,01$). В обеих группах отмечено повышение концентрации ADMA. В 1 группе наблюдалось статистически достоверное повышение с 0,49 до 0,53 (значение, достоверно превышающее соответствующие показатели в группе здоровых). Во 2 группе произошло статистически достоверное снижение с 0,68 до 0,32. В ходе лечения установлена динамика рассматриваемых показателей эндотелиопатии, характеризующаяся стабильным увеличением уровня эндотелина-1 в первой группе с 1,46 до 2,13 ($p=0,04$) и не достоверным снижением эндотелина-1 во второй группе с 1,26 до 0,65 ($p=0,06$). На основании этих данных следует

вывод о эндотелиопротективном влиянии криопреципитата на эндотелий кровеносных сосудов.

При поступлении уровень VEGF A у больных обеих групп не превышал соответствующие значения практически здоровых людей. Уровень ангиопоэтина 1 у пациентов обеих групп достоверно был ниже показателей контрольной группы, а ангиопоэтин 2 в обеих группах при поступлении был выше контрольных значения. На 9 сутки содержание ангиопоэтина 1 в обеих группах увеличилось, в первой группе даже превысило показатели контрольной группы. Тоже случилось и с показателями VEGF A, если во второй группе они увеличились незначительно, то в первой группе увеличились в 2,5 раза. Эти данные указывают на усиление (дестабилизацию) процесса ангиогенеза у пациентов первой группы в следствие повреждения сосудов при интенсивном воспалительном ответе и стабилизацию этого процесса во второй группе.

Уровень ангиопоэтина 2 у пациентов обеих групп статистически значимо не изменился, но отмечалась тенденция к его нормализации.

Данные анализа динамики факторов ангиогенеза и повреждения эндотелия свидетельствуют о том, что применение криопреципитата стабилизирует процесс ангиогенеза при активном воспалении в почках и не провоцирует развитие патологического роста сосудов и оказывает эндотелиопротекторное и противовоспалительное действие.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым серозным пиелонефритом выявлено слабое стимулирующее влияние на неоангиогенез за счет повышения VEGF A в 1,4 раза, ang 2 в 2,3 раза, понижения уровня ang 1 в 1,3 раза. Повреждающее влияние на эндотелий кровеносных сосудов почек подтверждалось повышением эндотелина-1 в 2,4 раза, фактора Виллебранда в 1,1 раза, ADMA в 1,8 раза. Возможность развития системного ответа была маловероятной по данным пресепсина (повысился в 2,1 раза) и фибронектина (остался на прежнем уровне). Снижение показателя микроциркуляции в 2 раза и индекса эффективности микроциркуляции в 2,8 раза, указывало на негативное влияние на микроциркуляцию в почках.

2. Консервативная терапия у больных острым серозным пиелонефритом способствовала восстановлению сосудистых нарушений за счет нормализации показателей ангиогенеза (VEGF A, ang 1 и ang 2), повреждения эндотелия сосудов (эндотелин-1, ADMA, фактор Виллебранда), улучшению микроциркуляции (повышение средней скорости потока и уменьшению коэффициента вариации).

3. У пациентов острым гнойным пиелонефритом наблюдались выраженные сосудистые нарушения в почках, что проявилось усилением ангиогенеза, за счет повышения ang 2 в 2,2 раза, понижения ang 1 в 1,7 раз, уровень VEGF A изменился незначительно; повреждением эндотелия сосудов почек, учитывая повышение уровня эндотелина-1 в 4,7 раза, фактора Виллебранда в 3,5 раза, ADMA на 2,1 раза; ухудшения микроциркуляции, за счет снижения объективной ее оценки в 2,3 раза, индекса эффективности микроциркуляции в 3,7 раза, а также развития системного воспалительного ответа, документируемого повышением содержания в плазме крови пресепсина в 4,6 раза и снижения уровня фибронектина в 2,2 раза.

4. Сравнительный анализ результатов лечения больных острым гнойным пиелонефритом показал, что под влиянием комплексной консервативной терапии с использованием криопреципитата наступает восстановление эндотелия сосудов

почек и развивается ангиостабилизирующий эффект, способствующий регрессу воспалительного процесса и восстановлению микроциркуляции в почках.

На 9 сутки от начала лечения, на фоне оперативного лечения эти изменения носят более продолжительный характер, вплоть до 9 суток со времени проведения оперативного вмешательства, при этом исчезновение признаков воспаления наступает значительно позднее.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

– При уровне пресепсина менее 400 пг/мл, фибронектина более 300 мкг/мл и эндотелина-1 менее 1,20 пг/мл устанавливается диагноз острого серозного воспалительного процесса предполагающий только консервативную терапию.

– При повышении уровня пресепсина более 400 пг/мл, фибронектина менее 300 мкг/мл и эндотелина-1 более 1,20 пг/мл, учитывая клинические предпосылки, устанавливается диагноз острого гнойного пиелонефрита.

– Наличие абсцесса почки является абсолютным показанием для проведения оперативного лечения.

– При остром гнойном пиелонефрите рекомендовано проведение комплексной консервативной терапии с применением криопреципитата в течение 3-5 дней в объеме 3-5 доз.

– Оперативное лечение у пациентов с апостематозным пиелонефритом и карбункулом почки выполняется в случае неэффективности комплексной консервативной терапии дополненной криопреципитатом на третьи сутки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------|--|
| ГБ | – городская больница |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ИЛ-1 | – интерлейкин 1 |
| ИЛ-2 | – интерлейкин 2 |
| ИЛ-6 | – интерлейкин 6 |
| ИЛ-8 | – интерлейкин 8 |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| ИЭМ | – индекс эффективности микроциркуляции |
| КГБУЗ | – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранению |
| КОЕ | – колонии образующие единицы |
| КТ | – компьютерная томография |
| ЛДФ | – лазерная доплеровская флоуметрия |
| МРТ | – магнитно - резонансная томография |
| МТ | – миогенный тонус |
| НПВС | – нестероидные противовоспалительные средства |
| НТ | – нейрогенный тонус |
| ОАК | – общий анализ крови |
| ОАМ | – общий анализ мочи |
| ПШ | – показатель шунтирования |
| СВР | – системная воспалительная реакция |
| ФНО- α | – фактор некроза опухоли альфа |
| ADMA | – асимметричный диметиларгинин |
| ang 1 | – ангиопэтин 1 |
| ang 2 | – ангиопэтин 2 |
| CF | – пульсовые колебания |
| IgA | – иммуноглобулин А |
| IgM | – иммуноглобулин М |

- IgG – иммуноглобулин G
- HF – быстрые ритмы
- LF – медленные ритмы
- VEGF A – васкулоэндотелиальный фактор роста A
- σ – среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, А.В. Острые заболевания почек и мочевых путей / А.В. Айвазян, А.М. Войно-Ясенецкий. - М.: Наука, 1985. – 264 с.
2. Анализ периоперационного периода и летальности у пациентов с гнойным пиелонефритом / Е.Н. Богословская, П.А. Еремин, И.В. Чернова, Н.Н. Авдеева // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета (4-5 февраля 2016 года). – Курск, 2016. - С. 237-239.
3. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002- 2014 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.Д. Каприн, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 4-13.
4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря и др. - М., 2014. - 64 с.
5. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В.А. Руднов, Л.А. Синякова. - М., 2017. - С. 38–40.
6. Арефьев, Н.О. Роль ангиогенеза в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени и методы его коррекции / Н.О. Арефьев // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. - Т. 3, №4 (15). – С. 108-117.
7. Афанасьева, А.Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А.Н. Афанасьева,

- И.Н. Одинцова, В.В. Удут // Анестезиология и реаниматология. - 2007. - № 4. - С. 67-71.
8. Бабанов, С.А. Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // Крымский терапевтический журнал. – 2018. - № 2. – С. 32-38.
 9. Бовбалан, А.В. Оптимизация эмпирическое антибактериальной терапии гнойных пиелонефритов: автореферат дис. ... канд. мед. наук / А.В. Бовбалан. – Смоленск, 2004. - 24 с.
 10. Григорьев, Н.А. Острый пиелонефрит / Н.А. Григорьев, А.В. Зайцев, Р.Р. Харчилава // Урология. – 2017. - № 1, прил. 1. – С. 19-26.
 11. Дворецкий, Л.И. Инфекционная патология в клинике внутренних болезней / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 11. – С. 112-119.
 12. Дисфункции эндотелия как фактор развития ишемических нарушений при желчном перитоните / Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, В.Е. Рыкунова, О.А. Алуханян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 6 (130). – С. 75-79.
 13. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / А.В. Миронов, В.А. Петухов, В.С. Савельев и др. // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 14. - С. 881-890.
 14. Дорофиенко, Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018. – Вып. 68. – С. 107-116.
 15. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10 (часть 2) – С. 210-214.
 16. Дыхательная проба в оценке реакции микрососудов у больных хроническим простатитом на фоне ишемической болезни сердца / А.А. Полуниин,

- Л.П. Воронина, А.И. Полуни, В.М. Мирошников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2012. - № 12. – С. 101-102.
17. Жариков, А.Н. Оптимизация хирургического лечения послеоперационного перитонита: дис. ... доктора мед. наук / А.Н. Жариков. – Барнаул, 2014. – 268 с.
 18. Заболеваемость населения России в 2013 году: в XII ч. [электронный ресурс] / МЗ РФ; Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения; ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. – М., 2014. - Режим доступа: <http://www.old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47/1>.
 19. Звягин, А.А. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии / А.А. Звягин, В.С. Демидова, Г.В. Смирнов // Хирургия. - 2019. - № 2. - С. 53-57.
 20. Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». – М.-Казань-Ростов-н/Д., 2014. – 25 с.
 21. Использование гипобарической гипероксигенации в лечении острого гнойного пиелонефрита в эксперименте с оценкой морфологических показателей / Ю.М. Гончарова, А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2016. – Т. 19, № 3. – С. 184-191.
 22. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Буланова, А.Э. Аксененко, А.С. Бобровникова и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - № 16 (2). - С. 87–95.
 23. Каприн, А.Д. Стратегия антимикробной терапии острого неосложненного пиелонефрита с позиции этиологических данных / А.Д. Каприн, А.А. Костин,

- С.В. Попов // Исследования и практика в медицине. - 2015. – Т. 2, №3. - С. 59-63.
24. Каштальян, О.А. Цитокины как универсальная система регуляции / О.А. Каштальян, Л.Ю. Ушакова // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.
 25. Козлов, В.И. Микроциркуляция при мышечной деятельности / В.И. Козлов, И.О. Тупицын. - Москва: Физкультура и спорт, 1982. - 135 с.
 26. Козловский, В.И. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно – сосудистой патологии / В.И. Козловский, А.В. Акуленок // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 5-13.
 27. Коррекция дисфункции эндотелия при сепсисе / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Т.В. Дынжинова // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2008. - № 6. - С. 11-15.
 28. Краснов, М.В. Математические методы защиты информации: методические указания. – Ярославль: ЯрГУ, 2013. - Ч. 3. – 48 с.
 29. Кропин, В.А. Озонотерапия в комплексном лечении острого пиелонефрита: автореферат дис. ... канд. мед. наук / В.А. Кропин. – Москва, 2007.
 30. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. - М.: ЛИБРОКОМ, 2013. - 496 с.
 31. Кулес, В.Г. Перспективы фармакологического воздействия на систему гемостаза у больных сепсисом / В.Г. Кулес, А.А. Игонин, Н.Б. Лазарева // Клиническая фармакология и терапия. - 2003. - № 2. - С. 22-27.
 32. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. - М.: Медицина, 2005. – 254 с.
 33. Лоран, О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. Пособие для врачей / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. - М.: МИА, 2015. - С. 67–74.

34. Лоран, О.Б. Лимфотропная терапия в практической урологии / О.Б. Лоран, А.Д. Коридзе, Ю.И. Вторенко // Вестник лимфологии. - 2007. - № 1. - С. 17-20.
35. Лубянский, В.Г. Трансфузионная гемокоррекция на этапах хирургического лечения больных с послеоперационным распространенным перитонитом / В.Г. Лубянский, А.П. Момот, А.Н. Жариков // Анналы хирургии. – 2011. – № 6. – С. 50–56.
36. Михно, В.А. Исследование показателей функции эндотелия у здоровых детей / В.А. Михно, И.К. Богомоллова // Сибирское медицинское образование. – 2012. - № 1. – С. 50-52.
37. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. - 4-е междунар. изд. - Москва: ПИТЕР, 2000. - 250 с.
38. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите / В.М. Попков, А.Б. Долгов, Н.Б. Захарова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 1. - С. 110–115.
39. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А.В. Муравьев, П.В. Михайлов, И.А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, № 2. – С. 90-100.
40. Набор для количественного определения фактора Виллебранда методом иммуноферментного анализа // Инновационные технологии для лабораторной диагностики и научных исследований [сайт]. - 2019. - Режим доступа: <https://www.biochemmack.ru/catalog/element/14003/16259/> (дата обращения 20.02.2020)
41. Нагоев, Б.С. Состояние внутриклеточных компонентов лейкоцитов и проантиоксидантных систем у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 2. - С. 52-54.
42. Неймарк, А.И. Использование криопреципитата в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита / А.И. Неймарк, М.Я. Гаткин // Урология. - 2005. - № 4. - С. 42-48.

43. Неймарк, А.И. Комплексная консервативная терапия больных с использованием криопреципитата у больных острым гнойным пиелонефритом / А.И. Неймарк, М.Я. Гаткин, Ю.Г. Самчук // Урология. – 2017. – № 2. – С. 42–48.
44. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / М.Ш. Хубутия, А.К. Шабанов, Г.В. Булава и др. // Общая реаниматология. - 2014. - Т. 10, № 2. - С. 23-30.
45. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. М.: Фирма "Слово", 2006. - 556 с.
46. Определение биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче пациентов с хроническим пиелонефритом методами ИФА и масс-спектрометрии / Н.Б. Захарова, Р.А. Гражданов, А.Н. Понукалин и соавт. // Медицинская иммунология. - 2019. - № 2. - С. 341-350.
47. Панфилова, В.Н. Сахарный диабет 1 типа у детей: возможности управления и контроля за заболеванием (по результатам проспективного наблюдения): автореф. дис... д-ра мед. наук / В.Н. Панфилова. – Красноярск, 2010. – 45 с.
48. Пат. 22118165 RU. Способ лечения острого гнойного пиелонефрита / М.Я. Гаткин, А.И. Неймарк. – Заявл. 2002103977/14, 2002.02.12; опубл. 10.12.2003.
49. Пишель, Я.В. Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии / Я.В. Пишель, М.И. Шапиро, И.И. Шапиро. - М.: Медицина, 1991. – 143 с.
50. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы её формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березина, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 7-11.
51. Прогнозирование развития полиорганной недостаточности при сепсисе у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Т.В. Дынжинова // Хирургия. – 2007. - № 5. – С. 42-45.

52. Раснер, П.И. Воспалительные заболевания органов мочевой системы / П.И. Раснер, А.О. Василев, Д.Ю. Пушкарь // Русский Медицинский Журнал. – 2016. – Т. 24, № 23. – С. 1553-1561.
53. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Результаты проспективной наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Цефорал Соллютаб и Уро-Ваксом у пациенток с рецидивирующими неосложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей / О.Б. Лоран, М.И. Коган, Л.А. Синякова и др. // Урология. - 2015. - № 4. - С. 12-18.
54. Результаты лечения больных с диагнозом острый пиелонефрит урологического отделения ГУЗ УОКБ ЗА 2018 год / Е.Н. Малянков, С.М. Каманцева, Н.Ф. Беляков и др. // «Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов»: Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции (16-17 мая 2019 года, Ульяновск). – Ульяновск, 2019. - С. 654-655.
55. Роль уретрального катетера в развитии катетер – ассоциированной инфекции мочевыводящих путей / А.О. Васильев, А.В. Говоров, А.А. Ширяев, Д.Ю. Пушкарь // Урология. - 2017. - № 6. - С. 107-111.
56. Российские клинические рекомендации по урологии // Российское общество урологов: официальный сайт. - 2019. – Режим доступа: <https://www.oou.ru/ru/page/rcr.html> (дата обращения: 20.02.2020)
57. Савельев, В.С. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии / В.С. Савельев, В.Г. Лубянский, В.А. Петухов // Анналы хирургии. – 2005. - № 6. – С. 39–42.
58. Садыкова, Д.И. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с артериальной гипертензией / Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 193-197.

59. Сигитова, О.Н. Дифференцированный подход к антимикробной терапии пиелонефрита / О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов, Е.И. Митрофанова // Практическая медицина. – 2011. - № 7 (55). – С. 29-31.
60. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Д.В. Плоткин и др. // Вестник РГМУ. – 2012. - №3. – С. 4–10.
61. Синякова, Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита / Л.А. Синякова // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 11. - С. 34-39.
62. Синякова, Л.А. Эмпирическая антибактериальная терапия гнойного пиелонефрита / Л.А. Синякова, В.Б. Белобородов // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 2.
63. Современные биомаркеры острого повреждения почек / А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов, Р.С. Гатиятуллина, И.Г. Ракипов // Практическая медицина. - 2014. - № 3 (79). - С. 22-27.
64. Соломенцева, Т.А. Механизмы повреждения слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Т.А. Соломенцева, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. - 2017. - № 1. - С. 91-97.
65. Султанбаев, А.У. Диагностика и лечение ишемическиреперфузионного синдрома при интраабдоминальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.У. Султанбаев. – Уфа, 2011.
66. Сульдина, А.П. Комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом с использованием пелоидотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Сульдина. - Саратов. 2016. – 26 с.
67. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы) / А.П. Момот, Н.О. Царигородцева, Д.В. Фёдоров, К.М. Бишевский, Н.В. Вострикова, Е.Е. Климова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, 2. – С. 4–14.

68. Уровень пероксида водорода в клетках линии HeLa в озонированной среде / К.Н. Конторщикова, А.С. Белова, В.В. Дуденкова и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2017. - № 2. - С.123-127.
69. Урология / Н.А. Лопаткин, А.Ф. Даренков, В.Г. Горюнов и др.; под ред. Н.А. Лопаткина. - 4-е изд., стереотипное. - М.: Медицина, 1995. - 496 с.
70. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024 с.
71. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
72. Фармакоэпидемиологические исследования в акушерстве / Р.А. Чилова, А.И. Ищенко, В.В. Рафальский, Л.С. Страчунский // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 2. - С. 3-7.
73. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев; под общ. ред. А.М. Чернуха. - 2-е изд., стер. - М.: Медицина, 1984. - 429 с.
74. Экспериментальное обоснование эффективности экстракорпоральной антибиотикотерапии в лечении острого гнойного пиелонефрита у животных / В.В. Кузьменко, О.В. Золотухин, Ю.А. Аносова и др. // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. – Т. 19, № 2. – С. 88-91.
75. Эффективность антибактериальной терапии острого обструктивного пиелонефрита в зависимости от результатов бактериологического исследования мочи / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима, Е.В. Митусова, З.И. Газаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 88-91.
76. Яковлев, С.В. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей / С.В. Яковлев, М.П. Суворова // Урология. – 2016. – Прил. S3. – С. 45-64.
77. A fibronectin-independent mechanism of collagen fibrillogenesis in adult liver remodeling / K. Moriya, E. Bae, K. Honda et al. // Gastroenterology. - 2011. – Vol. 140. – P. 1653–1663.

78. A marker of endothelial dysfunction CD-38 / ADP – ribosyl cyclase at bronchial asthma / E.A. Sobko, A.Yu. Kraposhina, I.V. Demko, A.B. Salmina // *Clinical Medicine*. – 2013. – N 2. – P. 34-38.
79. Acute focal bacterial nephritis, pyonephrosis and renal abscess in children / M. Bitsori, M. Raissaki, S. Maraki, E. Galanakis // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Vol. 30, Is. 11. – P. 1987–1993.
80. Aggregation of erythrocytes and their membranes flexibility in patients with cancer-associated anemia: Mechanisms of changes under the influence of epoetin alfa / A.V. Muravyov, I.A. Tikhomirova, E.P. Petrochenko et al. // *Biochemistry (Moscow)*. – 2017. - Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. – Vol. 11, Is. 1. – P. 62–67.
81. Alternating expression levels of WWOX tumor suppressor and cancer-related genes in patients with bladder cancer / E. Płuciennik, M. Nowakowska, A. Stępien et al. // *Oncology letters*. - 2014. - doi.org/10.3892/ol.2014.2476.
82. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer / G. Nicolini, F. Forini, C. Kusmic et al. // *Life Sciences*. – 2019. – Vol. 239. – P. 117080.
83. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria / A.Z. Trestioreanu, A. Lador, M.T. Sauerbrun-Cutler et al. // *Cochrane Systematic Review*. – 2015. – Vol.4. - CD009534.
84. Anunnatsiri, S. Risk factors and clinical outcomes of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* septicemia at Srinagarind University Hospital, Thailand / S. Anunnatsiri, P. Towiwat, P. Chaimanee // *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. – 2012. – Vol. 43(5). – P. 1169–1177.
85. Bacterial differentiation, development, and disease: mechanisms for survival / S.S. Justice, A. Harrison, B. Becknell, K.M. Mason // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2014. – Vol. 360. – P. 1–8.
86. Baskurt, O.K. Handbook of hemorheology and hemodynamics / O.K. Baskurt, M.R. Hardeman, W. Rampling, H.J. Meiselman. - Amsterdam: IOS Press. 2007.

87. Beckman, J. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly / J. Beckman, W. Koppenol // *Am J Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. 1424–1437.
88. Belas, R. Biofilms, flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria / R. Belas // *Science Direct.* . – 2014. – Vol. 22, Is. 9. – P. 517-527.
89. Bermejo-Martin, J.F. Predominance of Th2cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejarazu et al. // *Eur. Cytokine Netw.* – 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 162-167.
90. Bladder Volume at Onset of Vesicoureteral Reflux is an Independent Risk Factor for Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection / S.E. Alexander, A.M. Arlen, D.W. Storm et al. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 193(4). – P. 1342-1346.
91. Bohnenpoll, T. Ureter growth and differentiation / T. Bohnenpoll, A. Kispert // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2014. – Vol. 36. – P. 21-30.
92. Carman, C.V. T lymphocyte-endothelial interactions: emerging understanding of trafficking and antigen-specific immunity / C.V. Carman, R. Martinelli // *Front Immunol.* - 2015. – Vol. 6. – P. 603.
93. Carsons, S.E. Fibronectin in Health and Disease / S.E. Carsons. – CRC Press, 2018.
94. Chapter 1. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) / V. Raúl, G. Romána, J.C. Murray et al. // *Linking Adaptive and Innate Immunity.* – 2014. – P. 1-27.
95. Chen, Y.H. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogen / Y.H. Chen, W.C. Ko, P.R. Hsueh // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease.* – 2012. – Vol. 31, Is. 8. – P.1699–1704.
96. Clin, J. The Microbiological Profiles of Infected Prosthetic Implants with an Emphasis on the Organisms which Form Biofilms / J. Clin, D. Res // *Journal of clinical and diagnostic research.* – 2013. – Vol. 7(2). – P. 219–223.

97. Colonization with *Escherichia coli* strains among female sex partners of men with febrile urinary tract infection / P. Ulleryd, T. Sandberg, F. Scheutz et al. // *J Clin Microbiol.* – 2015. – Vol.53(6). – P.1947-1950.
98. Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip / H.J. Kim, H. Li, J.J. Collins, D.E. Ingber // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. E7–E15.
99. Cooke, C.L. Peroxynitrite increases iNOS through NF-kappa B and decreases prostacyclin synthase in endothelial cells / C.L. Cooke, S.T. Davidge // *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* - 2002. – Vol. 282. – P. C395-C402.
100. Cooke, C.-L.M. Endothelial-dependent vasodilation is reduced in mesenteric arteries from superoxide dismutase knockout mice / C.-L.M. Cooke, S.T. Davidge // *Cardiovascular Research.* – 2003. – Vol.60, Is.3. – P. 635–642.
101. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference / D. Horwitz, T. McCue, A.C. Mapes et al. // *J Infect.* – 2015. – Vol. 71(3). – P. 358-367.
102. Dedon, P. Reactive Nitrogen Species in the Chemical Biology of Inflammation / P. Dedon, S. Tannenbaum // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2004. – Vol. 423. – P. 12-22.
103. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin / E. Spanuth, J. Wilhelm, H. Loppnow et al. // *IFCC World Lab/EuroMedLab.* – 2011.
104. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu, Y.X. Chen, Q. Yin et al. // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17(5). – P. R244.
105. Dinarello, C.A. Infectious diseases / C.A. Dinarello, S.M. Wolf; eds. G.L. Mandell, R.G. Douglas, J.E. Bennet. – New York: Churchill Livingstone, 1990. – P. 462–467.

106. Effects of Fibronectin Coating on Bacterial and Osteoblast Progenitor Cells Adherence in a Co-culture Assay / M. Hindié, D. Wu, K. Anselme et al. // *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*. – 2017. – Vol. 973. – P. 17-30.
107. Emllet, D.R. Sepsis-Associated AKI: Epithelial Cell Dysfunction / D.R. Emllet, A.D. Shaw, J.A. Kellum // *Seminars in Nephrology*. – 2015. – Vol. 35, Is. 1. – P. 85-95.
108. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis / R.D. Starke, F. Ferraro, K.E. Paschalaki et al. // *Blood*. - 2011.- Vol. 117, N3. - P. 1071-1080.
109. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases / B.D. Freeman, F.S. Machado, H. B. Tanowitz, M.S. Desruisseaux // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 118, Is.2. – P. 110-119.
110. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2013 [Электронный ресурс]. - 2013. - Режим доступа: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
111. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis / Y. Yaegashi, K. Shirakawa, N. Sato et al. // *J Infect Chemother*. – 2005. – Vol. 11(5). – P. 234-238.
112. Fernandes, A. The Microbiological Profiles of Infected Prosthetic Implants with an Emphasis on the Organisms which Form Biofilms / A. Fernandes, M. Dias // *J Clin Diagn Res*. – 2013. – Vol.7(2). – P. 219-223.
113. Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins / B. Henderson, S. Nair, J. Pallas, M.A. Williams // *FEMS Microbiol Rev*. – 2011. – Vol. 35(1). – P. 147–200.
114. Gilbert, D.N. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy* / D.N. Gilbert, R.C. Moellering, M.A. Sande. 2001.
115. Guidelines on urological infections. 2013 / M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen et al.; European Association of Urology Guidelines. – Arnhem: European Association of Urology, 2013. - 106 p.

116. Guidelines on Urological Infections. 2015 / M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen et al.; European Association of Urology. - 2015 – Режим доступа: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
117. Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment / K.-J.J. Jang et al. // *Integr. Biol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 1119–1129.
118. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in the burn wound / D. Xing, L. Liu, G.P. Marti et al. // *Wound Repair Regen.* – 2011. – Vol. 19 (2). – P. 205–213.
119. IgA And IgG Hypogammaglobulinemia In Waldenström’s Macroglobulinemia / Z.R. Hunter, R.J. Manning, C. Hanzis et al. // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. 470-475.
120. IL-1 is an important mediator for microcirculatory changes in endotoxin-induced intestinal mucosal damage / D. Fukumura, S. Miura, I. Kurose et al. // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1996. – Vol. 41, Is.12. – P. 2482–2492.
121. Imaging in upper urinary tract infections / J. Ifergan, R. Pommier, M.C. Brion et al. // *Diagn Interv Imaging.* – 2012. – Vol. 93. – P. 509-519.
122. Imaging Technologies in the Diagnosis and Treatment of Acute Pyelonephritis / D.V. Enikeev, P. Glybochko, Yu. Alyaev et al. // *Urologia.* - 2017. – Vol. 84(3). – P. 179-184.
123. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases / K. Gupta, Th.M. Hooton, K.G. Naber et al. // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. e103-e120.
124. Intracellular RIG-I signaling regulates TLR4-independent endothelial inflammatory responses to endotoxin / J. Moser, P. Heeringa, R.M. Jongman et al. // *J. Immunol.* - 2016. – Vol. 196. – P. 4681– 4691.
125. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience / M. Torella, M.T. Schettino, S. Salvatore et al. // *J Infect Chemother.* – 2013. – Vol. 19(5). – P. 920925.

126. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2013. - Suppl 3. – P. 1-150.
127. Konradt, C. Pathogen interactions with endothelial cells and the induction of innate and adaptive immunity / C. Konradt, C.A. Hunter // *European Journal of Immunology.* – 2018. Vol.48(10). – P. 1607-1620.
128. Lane, D.R. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis / D.R. Lane, S.S. Takhar // *Emerg Med Clin North Am.* – 2011. – Vol. 29. – P. 539-552.
129. Loutzenhiser, R. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role / R. Loutzenhiser, A. Bidani, L. Chilton // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 1316-1324.
130. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis / S.B. Yan, J.D. Helterbrand, D.L. Hartman et al. // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 (3). – P. 915–922.
131. Management of Urosepsis in 2018 / G. Bonkat, R. Veeratterapillay, F. Bruyère et al. // *European Urology Focus.* – 2019. – Vol. 5, Is. 1. – P. 5-9.
132. Massive Urogenitalblutung / C.A.J. von Klot, R. Fricke, M.A. Kuczyk, H. Tezval // *Der Internist.* – 2017. – Vol. 58, Is. 3. – P. 233–242.
133. McLellan, L.K. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook / L.K. McLellan, D.A. Hunstad // *Trends in molecular medicine.* 2016. – Vol. 22, Is. 11. – P. 946-957.
134. Molecular signatures of tissue-specific microvascular endothelial cell heterogeneity in organ maintenance and regeneration / D.J. Nolan, M. Ginsberg, E. Israely et al. // *Dev. Cell.* - 2013. – Vol. 26. – P. 204– 219.
135. Mortality due to obstructive pyelonephritis s with urolithiasis dependson case volume: Analysis of 719 cases from Japanese national series / J. Kamei, T. Sugihara, H. Yasunaga et al. // *Eur Urol Suppl.* – 2018. – Vol. 17(2). – P.e326.
136. Napoli, C. Nitric oxide-releasing drugs / C. Napoli, L.J. Ignarro // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 97–123.

137. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc gamma RI, CD64) after in vivo application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor / R. Repp, T. Valerius, A. Sandler et al. // *Blood*. – 1991. – Vol. 78(4). – P. 885–889.
138. Nitric oxide is consumed, rather than conserved, by reaction with oxyhemoglobin under physiological conditions / M. Joshi et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 10341–10346.
139. Nitrosoglutathione triggers collagen deposition in cutaneous wound repair / H.N. Achuth, S.M. Mochhala, R. Mahendran, W.T. Tan // *Wound Repair Regen*. – 2005. Vol. 13. – P. 383–389.
140. Okamura, Y. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) / Y. Okamura, H. Yokoi // *Clin Chim Acta*. – 2011. – Vol. 412(23–24). – P. 2157–2161.
141. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. Beckman, Z. Liaudet // *Physiological reviews*. American Physiological Society. – 2007. – Vol. 87. – P. 315–424.
142. Palmer, R.M.J. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine / R.M.J. Palmer, D.S. Ashton, S. Moncada // *Nature*. – 1988. – Vol. 333 (6174). – P. 664–666.
143. Pathophysiology of acute renal failure // *Replacement of Renal Function by Dialysis* / R.M. Bonello, G. Ratanarat, H. Salvatori et al. – Dordrecht: Springer, 2004. – P. 181-199.
144. Pearson, J.D. Vessels wall interaction regulating thrombosis / J.D. Pearson // *J Med Dull*. – 1995. – Vol. 50. – P. 776–788.
145. Pietilä, I. Kidney development: an overview / I. Pietilä, S.J. Vainio // *Nephron Exp. Nephrol*. – 2014. – Vol. 126. – P. 40–44.
146. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. / W.S. To, K.S. Midwood // *Fibrogenesis Tissue Repair*. - 2011. – Vol. 4. – P. 21.
147. Portal Vein Thrombosis in a Patient with Type 1 Diabetes Presenting as Acute Pyelonephritis / Z.A. Al Saeed, F.M. Alabdrabalnabi, AlA. AlAnazi et al. // *Eur J Case Rep Intern Med*. – 2020. – Vol. 7(3). – P. 001391.

148. Potente, M. Vascular heterogeneity and specialization in development and disease / M. Potente, T. Mäkinen // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* - 2017. – Vol. 18. – P. 477–494.
149. Predictors of septic shock in obstructive acute pyelonephritis / M. Tambo, T. Okegawa, T. Shishido et al. // *World J Urol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 803-811.
150. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis / T. Vodnik, G. Kaljević, T. Tadić, N.T. Majkić-Singh // *Clinical chemistry and laboratory medicine.* - 2013. - DOI:10.1515/cclm-2013-0061
151. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study / S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi et al. // *J Infect Chemother.* – 2014. – Vol. 20(1). – P. 30-34.
152. Recombinant Human Serum Albumin Dimer has High Blood Circulation Activity and Low Vascular Permeability in Comparison with Native Human Serum Albumin / S. Matsushita, V. Tuan, G. Chuang et el. // *Pharmaceutical Research.* – 2006. – Vol. 23, Is. 5. – P. 882–891.
153. Red cell aggregation as a factor influencing margination and adhesion of leukocytes and platelets / G.B. Nash, T. Watts, C. Thornton, M. Barigou // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2008. – Vol. 39. – P. 303–310.
154. Reiser, J. Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease / J. Reiser, S. Sever // *Annu. Rev. Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 357–366.
155. Schaeffer, A.J. Infections of the urinary tract / A.J. Schaeffer, E.M. Schaeffer // *Campbell Walsh Urology* / eds. L.R. Kavoussi, A.W. Partin, A.C. Novick, C.A. Peters. - 10th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2012. – P. 257-263.
156. Significant Association between Serum Levels of Von Willebrand Factor (vWF) Antigen with Stages of Cirrhosis / V.T. Yilmaz, D. Dincer, A. Berkant Avci, R. Cetinkaya // *Eurasian J Med.* – 2015. – Vol. 47(1). – P. 21–25.
157. Singh, P. Assembly of fibronectin extracellular matrix / P. Singh, C. Carraher, J.E. Schwarzbauer // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2010. – Vol.26. – P. 397–419.
158. Sinjuhin, V. N. Immunologicheskie aspekty ostrogo pielonefrita / V. N. Sinjuhin, L.V. Kovalchuk, N.V. Chirun // *Urologija.* - 2002. - N 1.

159. Specific electrostatic interactions between charged amino acid residues regulate binding of von Willebrand factor to blood platelets / G. Interlandi, O. Yakovenko, A-Y. Tu et al. // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol. 292(45). – P. 18608-18617.
160. Su, S.S. Fluid Stresses on the Membrane of Migrating Leukocytes / S.S. Su, G.W. Schmid-Schönbein // *Annals of Biomedical Engineering.* – 2008. – Vol.36, Is. 2. – P.298–307.
161. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection / K.P. Singh, G. Li, F.S. Mitrani-Gold et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57(11). – P. 5284–5290.
162. Tankanag, A. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin / A. Tankanag, N. Chemeris // *Phys. Med. Biol.* - 2013. - Vol. 53, N 21. - P. 5967–5976.
163. The socially evaluated cold-pressor test (SECPT) for groups: Effects of repeated administration of a combined physiological and psychological stressor / N. Minkley, T.P. Schröder, O.T. Wolf, W.H. Kirchner // *Psychoneuroendocrinology.* - 2014. - Vol. 45. - P. 119–127.
164. Theory of Intercellular Communication in the Development of Endothelial Dysfunction / A.I. Inzhutova, A.A. Larionov, M.M. Petrova, A.B. Salmina // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* - 2012. – Vol. 153, Is. 2. – P. 201–205.
165. Urosonography of cancellation, including urethrosonography: high-quality studies with an optimized procedure using a second-generation US contrast agent / C. Duran, J. del Riego, L. Rivera et al. // *Pediatr Radiol.* – 2012. – Vol. 42. – P. 660–667.
166. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study / S. Endo, Y. Suzuki et al. // *Journal of Infection and Chemotherapy.* – 2012. – Vol.18, Is. 6. – P. 891–897.
167. Vahlensieck, W. Pyelonephritis und Nierenabszess / W. Vahlensieck // *Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie* / eds. H.U.

- Schmelz, C. Sparwasser, W. Weidner. - 3eds. - Heidelberg, Springer, 2014. - P. 13-36.
168. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock / S. Karlsson et al. // *Anesthesia-Analgesia*. – 2008. – Vol. 106 (6). – P. 1820–1826.
169. Verma, S.K. Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury / S.K. Verma, B.A. Molitoris // *Seminars in Nephrology*. – 2015. – Vol. 35, Is. 1. – P. 96-107.
170. Vessel tone regulating function of endothelium in patients with bronchial asthma / E.A. Sobko, A.Yu. Kraposhona, O.P. Ischenko et al. // *European Respiratory Journal*. - 2013. - Vol.42, N 57. - P. 866.
171. Wolin, M.S. Superoxide in the vascular system / M.S. Wolin, S.A. Gupte, R.A. Oeckler // *J. Vasc. Res.* – 2002. – Vol.39. – P. 191-207.
172. Zafrani, L. The Microcirculation of the Septic Kidney / L. Zafrani, D. Payen, E. Azoulay // *Seminars in Nephrology*. - 2015. – Vol.35, Is. 1. – P. 75-84.
173. Zanchetta, M. Intraoperative intrasac thrombin injection to prevent type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair / M. Zanchetta, F. Faresin, S. Ronsivalle // *Endovascular therapy*. - 2007. - DOI:10.1177/152660280701400209.
174. Zetterstrom, B.E. Protection of Functional and Vascular Integrity of the Spleen in Traumatic Shock by Denervation / B.E. Zetterstrom, C. Palmerio, J. Fine // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1964. – Vol. 117. – P. 373-376.
175. Zhang, K. Circulating Endothelial Cells and Chronic Kidney Disease / K. Zhang, F. Yin, L. Lin // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 364738.
176. Zhao, W. Binding affinities of vascular endothelial growth factor (VEGF) for heparin-derived oligosaccharides / W. Zhao, S.A. McCallum, Z. Xiao et al. // *Bioscience Report*. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 71-81.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А
(справочное)

Патент № 2715143



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** (11) **2 715 143** (13) **C1**(51) МПК
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/68 (2019.08); G01N 33/577 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018141920, 27.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.11.2018Дата регистрации:
25.02.2020Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 27.11.2018

(45) Опубликовано: 25.02.2020 Бюл. № 6

Адрес для переписки:
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, АГМУ,
научное управление(72) Автор(ы):
Неймарк Александр Израильевич (RU),
Момот Андрей Павлович (RU),
Чернова Юлия Геннадьевна (RU)(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Алтайский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Инструкция к набору Quantikine
ELISA Endothelin-1 Immunoassay. R&D Systems
Inc. 2018, стр.14. RU 2478968 C2, 10.04.2013. RU
2263918 C2, 10.11.2005. RU 2236176 C1,
20.09.2004. UA 68846 U, 10.04.2012. WO
2011163085 A2, 29.12.2011. ДРЕМИНА Н.Н. и
др. Эндотелины в норме и патологии.
Международный журнал прикладных и
фундаментальных исследований. (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования развития гнойного пиелонефрита

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии и гематологии, и может быть использовано для прогнозирования гнойного пиелонефрита путем исследования венозной крови. Забор крови для исследования осуществляют при поступлении пациента в стационар. Свежесобранные образцы крови немедленно помещают на грелку со льдом, центрифугируют в течение дня при 1400g в течение 15 мин при комнатной температуре, отбирают для исследования супернатант. Подготавливают последовательные разведения растворенного ET-SROCK в культуральной среде до значения 0,625 фмоль/мл, используя как нулевой стандарт. Проводят исследование с помощью иммуноферментного набора для

количественного определения эндотелина 1-21 человека в сыворотке, плазме, моче, слюне, и супернатантных клеточных культурах. Вносят по 50 мкл стандартов, образцов и контролей STD/SAMPLE/CTRL в соответствующие ячейки в дублях, лунка для бланка остается пустой. Добавляют по 200 мкл детектирующих антител АВ в каждую ячейку, кроме бланка, перемешивают. Накрывают стрипы пленкой и инкубируют в течение ночи 16-24 часа при комнатной температуре 18-26°C. При исследовании удаляют пленку со стрипов, полностью удаляют содержимое ячеек и промывают их 5 раз по 300 мкл разведенным буфером для промывок WASHBUF. Удаляют остаток жидкости в ячейках после последней

Приложение Б
(справочное)

Свидетельство № 2019621073

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019621073

**«Комплексная консервативная терапия больных с острым
гнойным пиелонефритом»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Алтайский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Чернова Юлия Геннадьевна (RU), Неймарк Александр
Израилович (RU), Момот Андрей Павлович (RU)**

Заявка № **2019620949**

Дата поступления **11 июня 2019 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **21 июня 2019 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**

