

На правах рукописи

Чернова Юлия Геннадьевна

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

14.01.23 – урология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайском государственном медицинском университете» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Неймарк Александр Израилевич, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Момот Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кузьменко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года на заседании Диссертационного совета Д 208.002.03 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В течение последних лет неуклонно продолжает увеличиваться заболеваемость острым гнойным пиелонефритом. Наблюдения показывают, что частота гнойных форм пиелонефрита выросла преимущественно за счёт карбункулов почки в 4-5 раз, что представляет актуальную проблему урологии. Наиболее значимыми факторами, провоцирующими рост заболеваемости, являются: увеличение числа резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий, трансформация их биологических свойств (Перепанова Т.С., 2015), анатомические и функциональные особенности почек, а также снижение активности гуморальных факторов иммунитета (Лоран О.Б., Синякова Л.А., 2015). Истинное увеличение частоты встречаемости острых гнойных форм пиелонефритов связано и с улучшением их диагностики за счет применения новых инструментальных методов диагностики патологического процесса (Алексеев А.В. и соавт., 2014).

Главным в лечении гнойного пиелонефрита является соблюдение принципа комплексности медицинских мероприятий. Ряд авторов считает обязательным проведение оперативного вмешательства (Grabe M. et al., 2015). Оперативное лечение гнойных форм острого пиелонефрита, как правило, направлено на хирургическую санацию гнойных очагов путем вскрытия и дренирования воспалительного очага и декомпрессии почек с последующей антибактериальной и дезинтоксикационной терапией (Grabe M. et al., 2013). Такая тактика лечения 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. В последние годы все острые пиелонефриты стали чаще протекать с атипичным клиническим течением и более тяжело. У множества больных острым пиелонефритом имеются тяжёлые сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, что существенно осложняет оперативное лечение и связано с риском тяжелых осложнений, а также большой послеоперационной летальностью, которая, по данным разных авторов, составляет до 14,5 % (Лопаткин Н.А. и соавт., 2014; Синякова Л.А., 2016). Данные проблемы заставляют искать альтернативу оперативному лечению, в случаях, когда это возможно и нет абсолютных показаний для хирургического вмешательства.

Стандартный комплекс консервативных мероприятий при гнойном пиелонефрите не всегда обеспечивает адекватный лечебный эффект, что, в дальнейшем ведёт к переходу острого серозного процесса в гнойный (Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В., 2015). В это время в почечной ткани возникает тромбоз артериол, ишемия тканей и размножение бактерий, вызванное диффузным воспалительным процессом с вовлечением в процесс преимущественно артериальных сосудов. В последующем это приводит к глубоким гемостазиологическим и микроциркуляторным нарушениям с сопутствующим изменением соотношения белкового спектра крови и снижением уровня иммуноглобулинов, приводящем к угнетению иммунитета (Kamei J. et al., 2018).

Инфекционные поражения паренхиматозных органов неизбежно приводят к снижению уровня опсонизирующих белков, прежде всего фибронектина (To W.S., Midwood K.S., 2011). Последний присутствует в мембранах почек и характеризуется как полифункциональный межклеточный регулятор, обладающий к тому же антитромботическими свойствами (Carsons S.

Е., 2018). Известно, что фибронектин попав в очаг воспаления связывается с коллагеном, фибрином, гепарином, ДНК, продуктами распада клеток, бактериями, грибами и вирусами. Фибронектин улучшает доставку антибиотиков (Singh P., Carraher C., Schwarzbauer J.E., 2010). Данный белок принимает участие в процессе элиминации и адгезии фибрина, продуктов протеолитического расщепления, активированных тромбоцитов и тканевого фактора из кровотока и очага воспаления (Moriya K. et al., 2011).

Парентеральное введение очищенного фибронектина можно назвать оптимальным вариантом решения проблемы дефицита фибронектина при воспалении. Однако, учитывая, что данный препарат не зарегистрирован в Министерстве здравоохранения РФ, нами был сделан выбор в пользу криопреципитата. Этот препарат 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 используемого препарата (1 доза – 20-30 мл), отсутствию групповой принадлежности, обычному внутривенному введению и хорошей переносимости.

Степень разработанности темы исследования. Ранее уже было показано, что использование криопреципитата совместно с интенсивной антибактериальной терапией дает возможность влиять на гнойный пиелонефрит до возникновения гнойного очага расплавления (Неймарк А.И., Гаткин М.Я., 2005). Применение криопреципитата и адекватный своевременный подбор антибактериальной терапии – на сегодня это главное в лечении острых гнойных пиелонефритов и уросепсиса (Неймарк А.И., Гаткин М.Я., 2017). Данные меры позволяют снизить количество осложнённых форм пиелонефрита и оперативных вмешательств.

В настоящее время описаны положительные результаты применения криопреципитата при лечении пневмонии, ожогах, менингитах (Лубянский В.Г, Момот А.П., Жариков А.Н., 2011). Опыт использования данного вещества в лечении острых гнойных пиелонефритов недостаточно освещен в современной литературе. Не до конца выявлены механизмы положительного влияния криопреципитата на течение гнойно-воспалительных процессов в почках. Не изучено 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 неоангиогенез 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 неоангиогенез. Было установлено усиление ангиогенеза при гнойном расплавлении ткани почки и его стабилизация при регрессии воспаления, особенно это было выражено 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, происходящие в сосудистой стенке под действием терапии с использованием криопреципитата и оперативного лечения. Изучен процесс восстановления поврежденного эндотелия у больных острым пиелонефритом при разных подходах к терапии.

Установлена роль пресепсина в определении 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 на изобретение № 2715143 от 25 февраля 2020 г.), 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».

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

4. Оперативное лечение 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.

5. 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.

Апробация и внедрение в практику результатов исследования. Результаты исследования и практические рекомендации используются в практической деятельности урологического отделения НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД и в урологическом отделении КГБУЗ КГБ «Городская больница №11, г. Барнаул». Основные положения диссертационной работы используются в педагогической практике на кафедре урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

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).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России 26 марта 2020 года (Протокол № 3 от 26 марта 2020 года).

Степень достоверности результатов. Высокая степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом материала, использованием современных методов исследования и адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских и докторских диссертаций. Патент на изобретение № 2715143 от 25 февраля 2020 года «Способ прогнозирования развития гнойного пиелонефрита». Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Комплексная консервативная терапия больных гнойным пиелонефритом» № 2019621073 (заявка № 2019620949, дата поступления 1 июня 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 21 июня 2019 г.).

Личный вклад автора в исследование. Автор принимала непосредственное участие в разработке темы, определении цели и задач работы, выборе методов исследования, обработке медицинских и статистических данных, анализе и интерпретации полученного материала, написании публикаций по теме работы. Автор самостоятельно формировала регистр больных с гнойным пиелонефритом и осуществляла их мониторинг на протяжении всего периода лечения. Автором подробно изучена и обработана отечественная и зарубежная литература по теме исследования, оформлена диссертационная работа.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список используемой литературы, содержит 34 таблицы, 41 рисунок. Список использованной литературы включает 176 наименований, из них 76 отечественных и 100 иностранных источников.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.23 – «урология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в период с 2016 г. по 2019 г. на клинической базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в КГБУЗ КГБ «Городская больница № 11». Всего в исследование было включено 153 человека в возрасте от 20 до 60 лет. Также был выполнен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с диагнозом острый гнойный пиелонефрит в период с 2007г по 2015г. Анализу подверглись 3912 историй болезней, средний возраст пациентов составил 33 года.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 14 от 18.11.2016г), все участники подписали информированное согласие на использование биологического материала согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра.

Для достижения поставленной в диссертационном исследовании цели нами был разработан и реализован дизайн исследования, состоящий из трех последовательно проведенных этапов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап – клинико-анамнестический анализ данных пациента, проведение общеклинического обследования, постановка предварительного диагноза.

За время исследования были обследованы и пролечены 138 пациента с диагнозом острый серозный или гнойный пиелонефрит. Все исследуемые больные поступали в дежурный урологический стационар по службе скорой медицинской помощи или по направлениям поликлиник с места жительства в экстренном порядке.

При поступлении происходил сбор анамнеза заболевания, для установления времени и причин начала заболевания, выявления сопутствующих патологий. Далее пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимические анализы крови. Устанавливался предварительный диагноз острый пиелонефрит.

Второй этап – проведение функциональных, рентгенологических методов обследования и дополнительных лабораторных анализов, постановка окончательного диагноза.

При выполнении обзорной и экскреторной рентгенографии признаков нарушения оттока мочи не выявлялось. По данным УЗИ с доплерографией определялись диффузно-неоднородные изменение структуры паренхимы почек, гипо- или изоэхогенные очаги паренхимы почек, отек паранефральной клетчатки. Проведение лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выявляло снижение уровня базального кровотока в пораженной почке в разной степени. При необходимости выполнялась МРТ и МСКТ почек.

Дополнительно проводилось следующее лабораторное обследование: определение уровня иммуноглобулинов, цитокинов, VEGFA, ang 1 и ang 2, эндотелина-1, ADMA, фактора Виллебранда, фибронектина, пресепсина. После этого устанавливался окончательный диагноз.

Третий этап – рандомизация пациентов по группам и начало терапии.

Все больные были разделены на группы. Пациенты с гнойным пиелонефритом (94 пациента) были разделены на две группы. Рандомизация взятых в исследование пациентов осуществлялась с использованием генератора случайных чисел при помощи программы «Random Microsoft Excel».

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 в объеме декапсуляции почки с вскрытием гнойного очага на 3-4 сутки терапии. Во вторую группу вошли 47 больных (6 мужчин, 41 женщина) с тяжелым течением пиелонефрита. В комплекс терапии этих пациентов был добавлен криопреципитат, произведенный КГБУЗ «Алтайский краевой центр крови» (г. Барнаул), который вводился в/в от 3 до 5 доз в сутки в течение 3–5 дней.

Пациенты с серозными формами пиелонефрита (без риска развития гнойного процесса и уросепсиса) были отнесены в группу сравнения, всего 44 пациента (8 мужчин, 36 женщин), получавших только стандартную консервативную терапию. Также была набрана группа контроля - 15 практически здоровых человек.

Четвертый этап - оценка эффективности терапии и сосудистых изменений на фоне терапии.

На фоне проводимой терапии (на 9 сутки) проводился повторный общеклинический и лабораторный контроль, а также выполнялись ЛДФ и функциональные методы диагностики для оценки эффективности терапии.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 и MS Excel 2010.

Статистическая обработка данных расчета достоверности различия показателей до и после лечения проводилась с помощью критерия Уилкоксона, Фишера, сравнение между группами проводилось с помощью непараметрического метода U-теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий (P), определен как $P < 0,05$.

Методы обследования. Исследование факторов ангиогенеза и повреждения эндотелия 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» - все производства фирмы «BenderMedSystems». 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 микропланшетныйридер «Bio-Rad 680», во втором – автоматический коагулометр «Sysmex CA-1500». Единицы измерения ADMA – нанограмм на миллилитр (нг/мл), эндотелина-1 - пикограмм на миллилитр (пг/мл), уровень фактора Виллебранда - % от нормы.

Содержание в плазме крови пресепсина устанавливалась с использованием тест-системы «PATHFAST» на иммунохемилюминесцентном анализаторе (фирмы «Mitsubishi Chemical Medience Corporation»). Концентрация пресепсина определялась в пикограммах вещества на 1 мл плазмы (пг/мл). Для определения уровня фибронектина использовались наборы фирмы «Иммунотех», Россия.

При анализе показателей иммунного статуса определялось содержание основных иммуноглобулинов, таких как IgM, IgG и IgA методом ИФА с помощью набора реагентов «Иммуноскрин-А, М, G-ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Анализ уровня интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , ФНО- α в сыворотке крови и содержание интерлейкина-8 в моче проводился с помощью тест-системы иммуноферментного анализа «Интерлейкин-1 β -ИФА» и «Интерлейкин-6-ИФА»; «Интерлейкин-8 – ИФА»; «Альфа-ФНО-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 .

Для определения нормативных значений изучаемых в работе маркеров соответствующие исследования были проведены у 15 практически здоровых доноров в возрасте 20-35 лет.

В соответствии с поставленными задачами всем больным производилась обзорная и экскреторная урография для оценки выделительной функции поражённой почки. Функция чаще являлась сниженной, но без признаков нарушения оттока мочи из почки.

По ультразвуковому исследованию почек эхографически судили 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. Одновременно, с помощью цветного доплеровского картирования (ЭК) оценивался кровоток в поражённой и здоровой почке вплоть до сосудов коры (a. arcuata).

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

Для оценки уровня микроциркуляции в тканях почек применялся аппарат ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) на основе программного обеспечения LDF. Исследование происходило на протяжении 1-2 мин. Для анализа применяли светопроводимый зонд с инфракрасной областью спектра излучения. Излучаемая длина волны, составляла 1,15 мкм и толщина зондируемого слоя около – 1,8 мм. Анализ производился с биологически активных точек проекции почек на коже, имеющих точную локализацию и интенсивное кровоснабжение (Пишель Я.В. и соавт., 1991).

РЕЗУЛЬТАТЫ

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). Терапия была основана на результатах посевов мочи на микробную флору и чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам; спазмолитические (дротаверин, папаверин 40 мг 3 раза в день, в течение 7 дней) и обезболивающие препараты (анальгин 200 мг, парацетамол 500 мг × 2 раза в день при болях). После проведенной терапии, пациентам на 10 дней назначалась фитотерапия, включающая «Канефрон» по 2 таблетки 3 раза в день.

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

У пациентов в группе сравнения до начала терапии в точке V 25 достоверно определялся сниженный индекс эффективности микроциркуляции (с $1,16 \pm 0,10$ до $0,41 \pm 0,02\%$), показатель шунтирования (с $2,27 \pm 0,07$ до $0,87 \pm 0,04$ отн. ед.), средний поток крови (с $9,20 \pm 0,66$ до $4,09 \pm 0,57$ пф. ед.) и средне квадратичное отклонения скорости колебаний эритроцитов (с $2,83 \pm 0,40$ до $1,43 \pm 0,11$ пф. ед.) в сравнении с контрольной группой. Отмеченные ранее изменения определяют функциональное уменьшение интенсивности перфузии, и, как следствие, снижение микроциркуляции в почках по типу ишемии.

На основании полученных данных установлено, что в результате проведенной стандартной антибактериальной терапии, у пациентов группы сравнения имело место статистически значимое повышение показателя шунтирования в точке V 25 (с $0,87 \pm 0,04$ до $1,13 \pm 0,05$ отн. ед.). Индекс эффективности микроциркуляции и среднее квадратичное отклонение возросли незначительно.

Статистически значимое повышение (от нормальных значений) содержания IgG и IgM (соответственно, с $12,43 \pm 0,17$ до $16,91 \pm 0,80$ мг/мл и с $0,96 \pm 0,09$ до $1,87 \pm 0,09$ мг/мл), понижение уровня IgA (с $2,79 \pm 0,36$ до $1,91 \pm 0,18$ мг/мл) в сыворотке крови у больных острым пиелонефритом при поступлении указывало на нарушение антиинфекционной устойчивости, дисбаланс гуморального звена иммунитета и высокий уровень воспалительного процесса в мочевыделительной системе.

Проведенные исследования также показали, что у больных группы сравнения после курса традиционной терапии содержание иммуноглобулинов G и M в сыворотке крови незначительно снижалось (относительно значений при поступлении), а иммуноглобулин A также незначительно повысился, что указывало на не полное купирование воспалительного процесса.

Анализ цитокинового профиля в группе сравнения свидетельствовал о статистически достоверном увеличении активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β с $7,12 \pm 0,52$ до $16,90 \pm 1,46$ пг/мл, ФНО- α с $2,80 \pm 0,24$ до $7,58 \pm 0,57$ пг/мл, ИЛ-6 с $6,33 \pm 0,34$ до $19,15 \pm 1,12$ пг/мл) (от нормальных значений) в сыворотке крови больных, что подтверждало наличие активного воспалительного процесса. Исследование уровня ИЛ-8 в моче определило его достоверное

повышение (с $7,51 \pm 0,66$ до $19,18 \pm 1,9$ пг/мл) за счет повреждающего действия инфекционного агента на эпителиальную выстилку мочевыводящих путей.

В связи с тем, что ИЛ-8 в моче является одним из активаторов туболоинтерстициального воспаления, а повышенный уровень интерлейкина-6 в крови приводил к последующему склерозу и рубцеванию почечной ткани, мы в праве утверждать об активном развитии воспалительного процесса в мочевыделительной системе при пиелонефрите.

После проведенной консервативной терапии у пациентов группы сравнения, даже при условии статистически значимого снижения уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови и ИЛ-8 в моче (соответственно, с $16,90 \pm 1,46$ до $12,62 \pm 1,17$ пг/мл, с $7,58 \pm 0,57$ до $6,80 \pm 0,34$ пг/мл, с $19,15 \pm 1,12$ до $14,43 \pm 0,80$ пг/мл. и с $19,18 \pm 1,9$ до $16,96 \pm 1,06$ пг/мл), перечисленные показатели не достигли контрольных значений, что указывало на частичную нормализацию 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 данные (таблица 1).

Таблица 1 – 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 – А, 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

Примечание, здесь и в таблицах 2,3:

P_{к-1} – достоверность различий между контролем и первой группой;

P_{к-2} – достоверность различий между контролем и второй группой;

P₁₋₂ – достоверность различий между первой и второй группой.

Можно видеть, что при поступлении у больных данной группы имело место повышение VEGFA и уменьшение ангиопоэтина 1, но статистически не значимо – что указывает на вероятное усиление ангиогенеза на фоне серозного воспаления.

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, свойственном серозному пиелонефриту, возникает умеренная эндотелиопатия, поскольку повышение уровня ангиопоэтина 2 вызывает, как ранее показано, опосредованную дестабилизацию зрелых структур кровеносных сосудов (Арефьев Н.О., 2016). При этом известно, что ангиопоэтин 2 вносит свой вклад в неоангиогенез в присутствии повышенного уровня VEGF A (Zhao W., 2012).

Изменения показателей факторов повреждения эндотелия у больных в группе сравнения представлены на рисунке 2.

Исследование факторов повреждения эндотелия у больных группы сравнения при поступлении показало статистически значимое повышение активности эндотелина-1, ADMA и уровня фактора Виллебранда в сыворотке крови, что свидетельствовало о повреждении эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов мочевыводящих путей вследствие бактериальной инвазии.

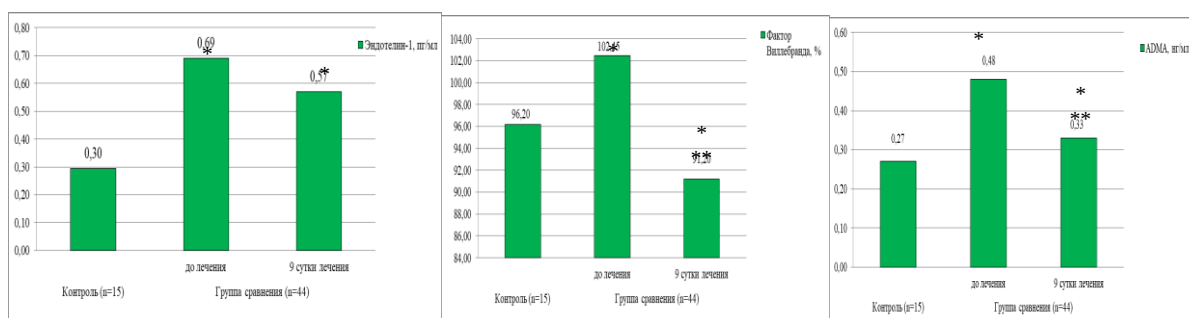


Рисунок 2 – Динамика концентрации эндотелина-1, Виллебранда, ADMA у больных острым пиелонефритом группы сравнения

Примечание, здесь и на рисунках 3,4,5,6,7:

*- достоверность различий от контрольных значений, $P < 0,05$;

** - достоверность различий до и на 9 сутки терапии, $P < 0,05$.

Снижение величины данных показателей на 9 сутки терапии (при не достижении ими значений контрольной группы) указывало на регрессию воспалительного процесса и восстановление сосудистой стенки.

Изменения показателей воспалительного процесса у больных группы сравнения приведены на рисунке 3.

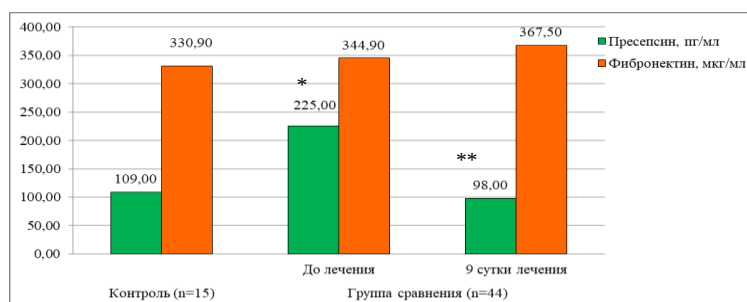


Рисунок 3 – Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных острым пиелонефритом группы сравнения

Из представленных данных можно видеть умеренное увеличение уровня фибронектина при статистически значимом повышении содержания пресепсина.

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

В первую группу вошли 47 пациентов, страдающих первичным острым гнойным пиелонефритом, которым, в виду неэффективности консервативной терапии, было проведено оперативное лечение. Больные острым гнойным пиелонефритом в первой группе с момента поступления в дежурный стационар получали комплексную антибактериальную терапию, назначение которой производилось также эмпирическим путем. После изучения 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 (растворы глюкозы, натрия хлорида, реополиглюкина, рингера), 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 при неэффективности консервативной терапии (сохранение клинической симптоматики, лабораторных данных и данных ультразвуковой диагностики).

Рентгенологическое (обзорная, внутривенная экскреторная урография) и ультразвуковое исследования почек с доплерографией 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.

Во время проведения исследования показателей микроциркуляции методом ЛДФ, до назначения терапии в 1 группе больных выявлялись более значительные различия уровня базального кровотока, нежели в группе сравнения. Основное отличие заключалось в достоверном понижении индекса эффективности микроциркуляции (с $1,17 \pm 0,10$ до $0,52 \pm 0,06\%$), показателя шунтирования (с $2,27 \pm 0,07$ до $1,36 \pm 0,04$ отн.ед.), снижении среднего потока крови (с $9,20 \pm 0,66$ до $3,44 \pm 0,67$ пф.ед.) и колебаний скорости эритроцитов (с $2,83 \pm 0,40$ до $0,49 \pm 0,09$ пф.ед.), коэффициента вариации ($30,6 \pm 1,3$ до $26,6 \pm 2,1\%$) по сравнению с группой контроля (в очке проекции V25).

Вследствие проведенной комплексной терапии, дополненной оперативным лечением, отмечалось статистически значимое повышение индекса эффективности микроциркуляции (с $0,52 \pm 0,06$ до $0,64 \pm 0,02\%$), среднего потока крови ($3,44 \pm 0,67$ до $6,09 \pm 0,89$ пф.ед.), показателя шунтирования (с $1,36 \pm 0,04$ до $1,63 \pm 0,07$ отн.ед.), но не до уровня значений здоровых людей. Несмотря на проведенное оперативное и антибактериальное лечение воспалительный процесс в почках сохранялся.

При анализе состояния иммунной системы больных 1 группы определено разнонаправленное изменение уровня иммуноглобулинов: статистически достоверное повышение (от нормальных значений) содержания IgG, и IgM (с $12,43 \pm 0,17$ до $19,72 \pm 0,85$ мг/мл и с $0,96 \pm 0,09$ до $1,32 \pm 0,12$ мг/мл), уменьшение содержания IgA (с $2,79 \pm 0,36$ до $1,68 \pm 0,35$ мг/мл) в сыворотке крови, что указывало на нарушении гуморального иммунитета. На 9 сутки проводимого лечения у больных 1 группы достоверно сохранялся сниженный уровень IgA ($1,76 \pm 0,31$ мг/мл), в то же время IgG (до $14,08 \pm 0,44$ мг/мл) и IgM (до $1,30 \pm 0,13$ мг/мл) имели тенденцию к снижению.

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

Исследование влияния стандартной консервативной терапии, дополненной оперативным лечением на динамику показателей ангиогенеза у больных острым гнойным пиелонефритом, показало следующие результаты (таблица 2):

Таблица 2 – Уровень содержания факторов ангиогенеза у больных 1 группы больных острым пиелонефритом (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) P _{к-1} = 1,00 P ₁₋₂ =0,04	1045,19 (164,13-1926,25) P _{к-2} = 0,05
Ангиопоэтин 1, пг/мл	33110,35 (7017,41-38691,45)	20128,30 (13360,28-26896,32) P _{к-1} = 0,21 P ₁₋₂ =0,04	38990,10 (34495,86-43484,33) P _{к-2} = 0,29
Ангиопоэтин 2, пг/мл	1729,72 (595,51-3283,41)	3862,81 (1921,59-5804,03) P _{к-1} = 0,09 P ₁₋₂ =0,22	2379,25 (2147,99-2610,50) P _{к-2} = 0,14

Анализ данных показал, что при поступлении статистически незначительное понижение уровня VEGFA и ангиопоэтина 1 соответствовало гнойному расплавлению ткани почки, уровень ангиопоэтина 2, наоборот, при поступлении был повышен незначительно.

На 9 сутки лечения у больных отмечалось статистически значимое повышение VEGFA (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 свидетельствует об усилении неоангиогенеза, вызванном проведением оперативного лечения. При этом, уровень ангиопоэтина 2 на 9 сутки лечения незначительно снизился.

Для оценки влияния консервативной терапии, дополненной оперативным лечением, на эндотелий сосудов почки при остром гнойном пиелонефрите определен уровень факторов повреждения эндотелия у больных 1 группы. Результаты данных исследований представлены на рисунке 4.

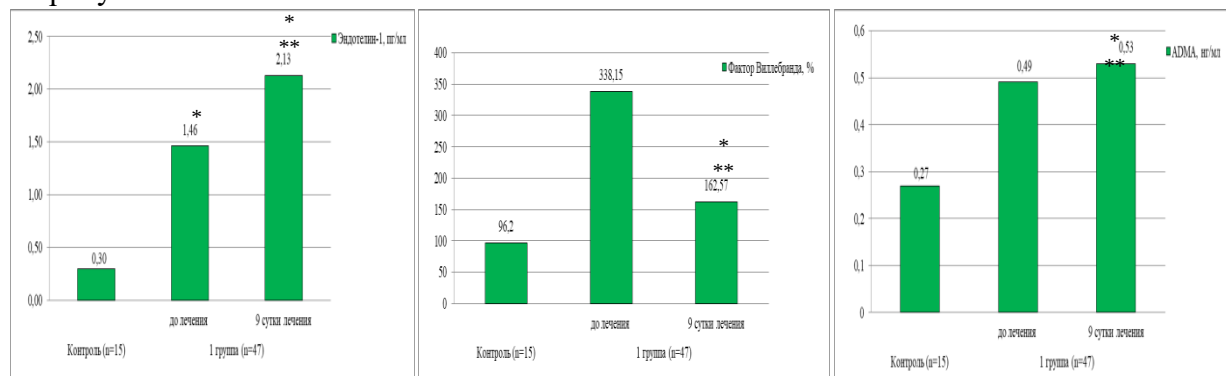


Рисунок 4 – Динамика концентрации эндотелина -1, фактора Виллебранда, ADMA у больных 1 группы

В соответствии с полученными данными при поступлении отмечено статистически значимое увеличение показателей эндотелина-1, ADMA и фактора Виллебранда (относительно данных, полученных 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 уменьшение 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.

Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 1 группы представлена на рисунке 5.

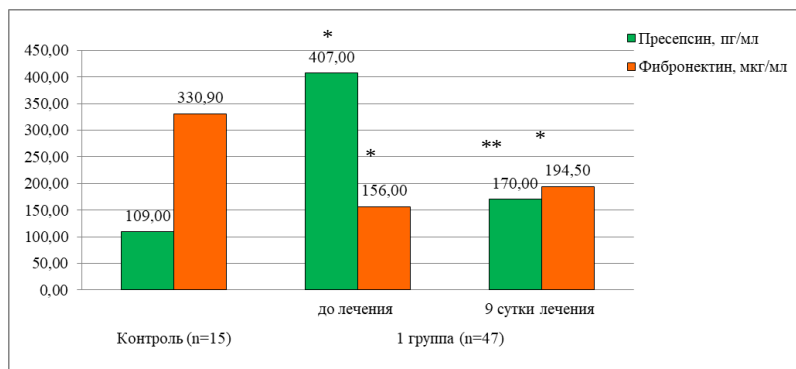


Рисунок 5 – Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 1 группы

Из представленных данных можно видеть статистически значимое повышение уровня пресепсина и 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 умеренное, статистически незначимое, повышение содержания фибронектина, что указывает на купирование гнойного процесса, как такового, но учитывая, что уровень фибронектина повысился слабо – регрессия происходила медленно.

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

Пациенты 2 группы помимо стандартной консервативной терапии, соответствующей данному заболеванию, получали криопреципитат. Доза препарата подбиралась индивидуально и зависела от тяжести состояния больного и массы его тела. В среднем использовались 3-5 доз на протяжении 3-5 дней в зависимости от наблюдаемой динамики заболевания.

Проведение обзорной и внутривенной урографии, ультразвукового исследования почек с доплерографией осуществлялись трижды - при поступлении, на 3-4 день и на 9 сутки терапии.

Мультиспиральная компьютерная томография и магниторезонансная томография почек проводились лишь в сложных диагностических случаях.

Анализ общего уровня микроциркуляции в точках проекции почек на коже (V25) методом ЛДФ выявил изменение базального кровотока схожее с данными в 1 группе больных. Статистически достоверно уменьшился уровень эффективности микроциркуляции (с $1,17 \pm 0,10$ до $0,29 \pm 0,09$ %), скорость среднего потока крови (с $9,20 \pm 0,66$ до $3,43 \pm 0,58$ пф.ед), показатель шунтирования (с $2,27 \pm 0,07$ до $0,67 \pm 0,07$ отн.ед.), среднее квадратичное отклонение колебаний скорости эритроцитов (с $2,83 \pm 0,40$ до $0,92 \pm 0,13$ пф.ед.). На 9 сутки терапии отмечалась нормализация всех показателей микроциркуляции. На основании этих изменений можно говорить о улучшении кровообращения в зоне ишемии и купировании гипоксии в пораженной области почек.

Анализ данных во второй группе больных до назначения медикаментозной терапии выявлял выраженные изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Достоверно повышались IgG, и IgM в сыворотке крови (с $12,43 \pm 0,17$ до $19,70 \pm 0,87$ мг/мл и с $0,96 \pm 0,09$ до $1,30 \pm 0,14$ мг/мл) в сравнении с контрольной группой, а уровень IgA снижался (с $2,79 \pm 0,36$ до $1,70 \pm 0,27$ мг/мл), что указывало на исходные нарушения, касающиеся гуморального звена иммунитета. В то же время, после проведенной терапии, отмечалась нормализация их концентрации, что свидетельствовало о восстановлении этого вида иммунного ответа.

Кроме того, у пациентов второй группы проводился анализ цитокинового профиля. При поступлении имел место увеличенный (более, чем в 2 раза) уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных, в сравнении с контрольными значениями, что являлось следствием развивающегося воспалительного процесса. После курса медикаментозной терапии, с применением криопреципитата, уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 достоверно вернулись к показателям физиологической нормы (соответственно, с $16,05 \pm 1,34$ до $7,88 \pm 0,92$ пг/мл, с $6,82 \pm 0,72$ до $2,75 \pm 0,30$ пг/мл, с $18,58 \pm 1,06$ до $6,52 \pm 0,42$ пг/мл, и с $18,97 \pm 0,73$ до $7,52 \pm 0,46$ пг/мл). Данные наблюдения свидетельствуют о полном купировании воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованном подходе к лечению.

Анализ влияния традиционной консервативной терапии, дополненной использованием криопреципитата, на динамику показателей ангиогенеза у больных острым гнойным пиелонефритом показал следующие результаты (таблица 3):

Таблица 3 – Динамика концентрации показателей ангиогенеза у больных 2 группы больных острым пиелонефритом (медиана, 95% ДИ)

Показатели	Контроль (n=15) (P _к)	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 _{к-1} = 0,79 P ₁₋₂ =0,07	559,98 (142,51-977,46) P _{к-2} = 0,27
Ангиопоэтин 1, пг/мл	33110,35 (7017,41-38691,45)	18606,01 (10637,66-26574,49) P _{к-1} = 0,05 P ₁₋₂ = 0,16	30481,70 (17038,78-43924,62) P _{к-2} = 0,43
Ангиопоэтин 2, пг/мл	1729,72 (595,51-3283,41)	3858,59 (1005,72-6711,46) P _{к-1} = 0,01 P ₁₋₂ =0,16	1975,11 (1657,87-2292,36) P _{к-2} = 0,71

Можно видеть, что при поступлении уровень VEGFA незначительно снижался, кроме того 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.

На 9 сутки лечения отмечалась тенденция к стабилизации всех показателей. Уровень VEGFA и ангиопоэтина 1 повысился, уровень ангиопоэтина 2 понизился, не отмечалось статистических различий между контрольной и 2 группой. Эти данные указывают на обратное развитие воспалительного процесса и снижение интенсивности неоангиогенеза. Иными словами, наблюдался ангиостабилизирующий эффект криопреципитата.

Данные по исследованию маркеров эндотелиальной дисфункции в этой группе больных представлены на рисунке 6.

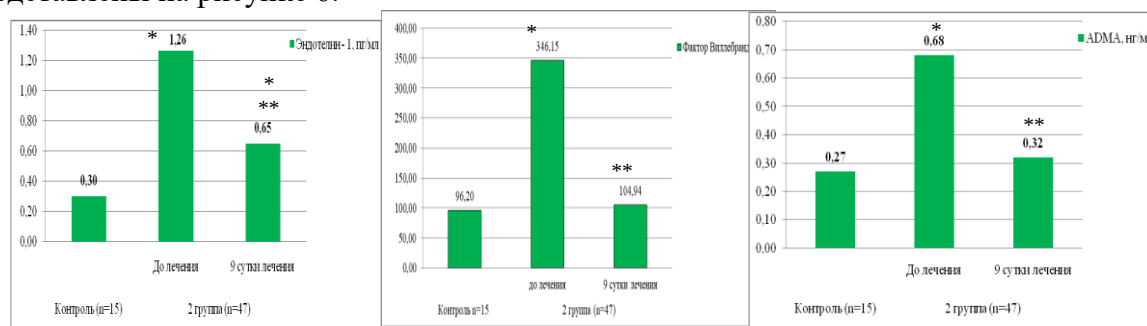


Рисунок 6 – Динамика концентрации эндотелина -1, фактора Виллебранда, ADMA у больных 2 группы

Можно видеть, что при поступлении у пациентов, включенных во 2 группу, отмечалось статистически значимое повышение уровней как эндотелина-1 и ADMA, так и фактора Виллебранда, в сравнении данными, полученными в контрольной группе.

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.

Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 2 группы представлена на рисунке 7.

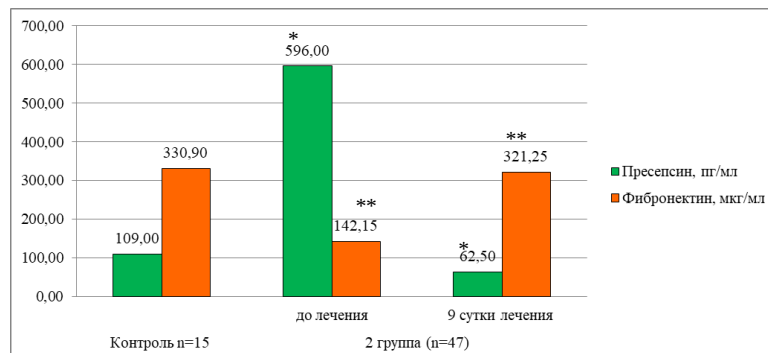


Рисунок 7– Динамика концентрации пресепсина и фибронектина у больных 2 группы

На основании полученных данных установлено, что при поступлении имеет место статистически значимое увеличение уровня пресепсина и статистически значимое снижение уровня фибронектина. На 9 сутки терапии наблюдалось статистически значимое 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.

Таким образом у пациентов 2 группы, проводимая комплексная консервативная терапия с использованием криопреципитата, способствовала нормализации показателей микроциркуляции, восстановлению гуморального звена иммунитета и содержанию цитокинов, стабилизации ангиогенеза, восстановлению поврежденного эндотелия сосудов и полному купированию воспалительного процесса.

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 раз 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 с 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; повреждение эндотелия сосудов почек, за счет повышения эндотелина-1 в 4,7 раза, фактора Виллебранда в 3,5 раз, ADMA на 2,1 раза; ухудшение микроциркуляции, за счет снижения показателя микроциркуляции в 2,3 раза, индекса эффективности микроциркуляции в 3,7 раз, развитие системного воспалительного ответа, за счет повышения пресепсина в 4,6 раза, понижения 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 с момента операции, и исчезновение признаков воспаления наступает значительно позднее.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. 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.

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

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комплексная консервативная терапия с использованием криопреципитата у больных острым гнойным пиелонефритом / А.И. Неймарк, Ю.Г. Самчук, М.Я. Гаткин, А.П. Момот // Урология. – 2017. - №2. - С. 54-59.
2. Чернова, Ю.Г. Роль пресепсина в оценке тяжести и эффективности лечения гнойного пиелонефрита / Ю.Г. Чернова, А.И. Неймарк, А.П. Момот // Урология. – 2018. - №5. – С. 22-26.
3. Чернова, Ю.Г. Эндотелиопротективное действие Криопреципитата при лечении гнойного пиелонефрита / Ю.Г. Чернова, А.И. Неймарк, А.П. Момот // Эффективная фармакотерапия. - 2019. - Том 15, № 10. - С 24-29.
4. Чернова, Ю.Г. Влияние криопреципитата на неоангиогенез у больных гнойным пиелонефритом / Ю.Г. Чернова, А.И. Неймарк, А.П. Момот // Урологические ведомости. – 2020. - Том 10, №1. – С. 43-48.
5. Самчук, Ю.Г. Ретроспективный анализ применения криопреципитата в составе комплексной консервативной терапии гнойного пиелонефрита. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний / Ю.Г. Самчук, А.И. Неймарк, М.Я. Гаткин // VI конгресс урологов Сибири с Международным участием. - Барнаул, 2017. - С 124-127.
6. Самчук, Ю.Г. Влияние криопреципитата на состояние эндотелия в сосудах почки / Ю.Г. Самчук, А.И. Неймарк, А.П. Момот // VII конгресс урологов Сибири с Международным участием. - Кемерово, 2018. – С. 89-90.
7. Чернова, Ю.Г. Комплексная консервативная терапия больных гнойным пиелонефритом: свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019621073 / Ю.Г. Чернова, А.И. Неймарк, А.П. Момот. - Заявка №2019620949, дата поступления 1 июня 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 21 июня 2019 г. // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2019.
8. Неймарк, А.И. Способ прогнозирования развития гнойного пиелонефрита: патент на изобретение № 2715143 / А.И. Неймарк, А.П. Момот, Ю.Г. Чернова. - Заявка № 2018141920 от 27.11.2018 // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2020. – № 6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ –интерлейкин
 ИФА –иммуноферментный анализ
 ИЭМ –индекс эффективности микроциркуляции
 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
 ПШ –показатель шунтирования
 СВР –системная воспалительная реакция
 ФНО- α –фактор некроза опухоли альфа
 ADMA–асимметричный диметиларгинин
 ang1 –ангиопоэтин 1
 ang2 –ангиопоэтин 2
 VEGFA–васкулоэндотелиальный фактор роста А