

На правах рукописи

ХОЛИМЕНКО Иван Михайлович

**ИММУННЫЕ И ОКСИДАНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМ СЕРОЗНЫМ И ГНОЙНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

14.01.23 – урология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент **Шатохин Максим Николаевич;**
доктор медицинских наук, профессор **Братчиков Олег Иванович.**

Официальные оппоненты:

Ахматова Нэлли Кимовна – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», лаборатория механизмов регуляции иммунитета, заведующий лабораторией;

Зайцев Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.08 в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://sechenov.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 201 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Олег Витальевич Калюжин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования.

Заболеваемость инфекциями мочевыводящей системы в России составляет около 1000 случаев на 100000 человек, занимает второе место, уступая только заболеваниям респираторного тракта. Пиелонефрит составляет 14% от всех болезней почек, в популяции женщины подвержены этому заболеванию больше, чем мужчины (Перепанова Т.С., 2015). Проблема острого пиелонефрита актуальна еще и потому, что в запущенном состоянии данное заболевание может быть причиной развития сепсиса и септических осложнений, что в итоге может приводить к летальному исходу (Белый Л.Е., 2011; Довлатян А.А., 2013). Заслуживает внимание и то, что клиническая картина острого пиелонефрита в последние годы претерпела изменения, появилась большая склонность к малосимптомному течению болезни (Лопаткин Н.А., 2012; Глыбочко П.В., 2014). Известно много фактов о нарушении иммунных механизмов при пиелонефрите, особенно это относится к гнойной форме воспаления, при которой угнетаются гуморальные и клеточные формы иммунитета, а также факторы неспецифической защиты организма (характеризуется это снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, изменением количества Т- и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией), но все эти данные разрозненны, а порой и противоречивы (Мурзалиев А.Д., 2015).

Сейчас наибольшее значение уделяется системе цитокинов, дисбаланс в которой, по множеству мнений, и является тем самым ответом к пониманию механизмов развития острого серозного (ОСП) и острого гнойного (ОГП) пиелонефрита (Арбулиев К.М., 2014). Еще одним немаловажным фактором, играющим роль в прогрессировании ОСП и ОГП, является нарушение обмена липидов – дислипидемия, а также процесс активации перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантных систем организма (Тугушева Ф.А., 2009; Осиков М.В., 2013; Казмирчук А.В., 2016).

На сегодняшний день лечение и диагностика острого пиелонефрита – задача сложная и многогранная. Изучению особенностей и механизмов иммунных и оксидантных нарушений у больных ОСП и ОГП посвящено достаточное число исследований, однако многие из них не позволяют дать взвешенную оценку изменений изучаемых параметров иммунной реактивности и процессов перекисного окисления липидов, не объясняют их взаимосвязь и взаимообусловленность друг с другом (Кирилов А.Н., 2016).

Степень разработанности проблемы

Анализ источников литературы говорит о том, что недостаточно внимания отводится изучению и анализу роли иммунитета при остром пиелонефрите. Патогенез пиелонефрита, а именно фаз его воспаления, напрямую зависит от состояния иммунного и оксидантного статуса организма. Опыт лечения пациентов показывает, что недостаточно изучены механизмы развития иммунологической недостаточности и пути их коррекции. Требуется дальнейшее проведение исследований по поиску и внедрению в практическое здравоохранение иммунологических маркеров и тестов, которые можно было бы использовать в диагностике различных форм острого пиелонефрита и контроле его лечения. Актуальным остается также изучение показателей оксидантного статуса, играющих значительную роль в патогенезе данной патологии.

Исходя из этого, детальное изучение нарушений параметров иммунного и оксидантного статуса, персонализированное прогнозирование и ранняя диагностика на этой основе различных форм острого пиелонефрита являются актуальными и своевременными.

Цель работы – определение особенностей иммунных и оксидантных нарушений при остром серозном и гнойном пиелонефрите.

Задачи исследования:

1. Установить характер и степень иммунных и оксидантных нарушений на местном и системном уровнях у больных острым серозным пиелонефритом.
2. Выявить особенности иммунных и оксидантных нарушений у пациентов с острым гнойным пиелонефритом.
3. Определить взаимосвязи между лабораторными иммунными и оксидантными параметрами и клинико-инструментальными данными при остром серозном и гнойном пиелонефрите.
4. Определить диагностические достоверные критерии оценки выраженности иммунных и оксидантных расстройств у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.
5. Установить эффективность базисного лечения в коррекции иммунометаболических расстройств при остром серозном и гнойном пиелонефрите.

Научная новизна

Уточнены характер и степень иммунных и оксидантных нарушений у больных

остром серозным и гнойным пиелонефритом на местном и системном уровнях.

Модернизированы текущие представления об иммунопатогенезе острого серозного и гнойного пиелонефрита.

Определены достоверные критерии лабораторных параметров для оценки и выраженности иммунных и оксидантных нарушений у пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом.

Установлены корреляционные связи лабораторных показателей иммунного и оксидантного статуса и клинко-инструментальными данными у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что ведущими механизмами патогенеза острого пиелонефрита являются иммунные и оксидантные нарушения, а базисное лечение как серозного, так и гнойного пиелонефрита недостаточно эффективно в отношении измененных лабораторных параметров.

Определены перспективы использования показателей иммунного и оксидантного статуса для улучшения диагностики острого серозного и гнойного пиелонефрита, повышения эффективности лечебных мероприятий, снижения срока нетрудоспособности пациентов и уменьшения частоты перехода серозной формы пиелонефрита в гнойную.

Приведены аргументы в пользу применения иммуномодуляторов в сочетании с антиоксидантными препаратами как средства повышения эффективности лечения больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

Материалы диссертации включены в научно-исследовательскую работу, учебные программы, используются при подготовке лекций и проведении практических и семинарских занятий на кафедре урологии Курского государственного медицинского университета и кафедре эндоскопической урологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Методология и методы исследования

В исследовании использован комплексный подход к выявлению клинко-инструментальных данных, лабораторных параметров оксидантного и иммунного статуса 62 пациенток (женщин в возрасте $41,5 \pm 3,9$ года) с установленным и подтвержденным диагнозом: острый гнойный и острый серозный пиелонефрит, проходивших стационарное лечение в период 2014 – 2015 гг. в урологическом отделении ОБУЗ КГКБ

СМП г. Курска и урологическом центре НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» (г. Москва). Иммунологические и оксидантные показатели определялись при поступлении, после дренирования пораженной почки и после лечения (при выписке), с последующим применением методов статистической обработки полученных нами данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При серозной и гнойной формах острого пиелонефрита установлены качественно однотипные изменения показателей иммунного и оксидантного статуса на местном и системном уровнях: дисбаланс параметров системы комплемента, повышение уровня провоспалительных цитокинов со снижением противовоспалительных цитокинов, повышение содержания уровня иммуноглобулинов М, G и А, повышение кислород-зависимой метаболической активности циркулирующих нейтрофилов, усиление процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, активности и интенсивности фагоцитоза полиморфноядерных лейкоцитов.

2. В количественном отношении выявлены более выраженные иммунные и оксидантные нарушения на системном и местном уровнях при остром гнойном пиелонефрите по сравнению с серозной формой.

3. Установлены патогенетически значимые корреляционные связи между лабораторными иммунометаболическими параметрами и клинико-инструментальными данными у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

4. Проведенное базисное лечение больных острым серозным и гнойным пиелонефритом купировало клинические проявления заболевания, нормализовало или корригировало стандартные лабораторные показатели, не влияя на 96,4% измененных исследованных параметров оксидантного и иммунного статуса у больных серозным пиелонефритом и 85,7% показателей у пациентов с гнойным пиелонефритом.

5. Определены достоверные критерии оценки выраженности иммунных и оксидантных расстройств у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

Личный вклад автора

Автором лично составлены дизайн и план исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Самостоятельно проводились отбор испытуемых, сбор материала и лечение участвовавших в исследовании пациентов. Автором лично проведена математическая и статистическая обработка с интерпретаци-

ей полученных в ходе исследования данных, сделаны соответствующие выводы и даны практические рекомендации. В совместных работах с соавторами доля автора составляет 70-90%.

Внедрение результатов в практику

Внедрение сформулированных автором практических рекомендаций в работу урологических лечебно-профилактических учреждений и специализированных отделений многопрофильных больниц существенно улучшит своевременность диагностики, оценку тяжести и результаты лечения острого серозного и гнойного пиелонефрита. Рекомендации внедрены в работу урологического отделения ОБУЗ КГКБ СМП, урологического центра НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД».

Апробация работы

Материалы диссертационной работы обсуждены и доложены на международных научно-практических конференциях: «Национальная Ассоциация ученых (НАУ)» (г. Екатеринбург, 2016); «Естественные и технические науки в современном мире» (г. Москва, 2016); «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли» (г. Москва, 2016); «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения» (г. Москва, 2016); X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (г. Курск, 2016); XVI конгрессе Российского общества урологов «Урология в XXI веке» (г. Уфа, 2016); XVII конгрессе Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (г. Москва, 2017); междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и I конгрессе урологов ОАО «РЖД» (г. Москва, 2016). Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр урологии; микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВПО КГМУ (2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» и второй формуле специальности 14.01.23 – урология в области «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний».

Диссертация подготовлена в соответствии с планом научных исследований

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (номер государственной регистрации АААА-А15-115120110097-2).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 7 оригинальных статей в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. В материалах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 2 рисунками, состоит из введения, 2 глав обзора литературы, описания методов исследования, изложения результатов собственных результатов (4 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 213 источников, в том числе 138 отечественных и 75 иностранных.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинических наблюдений

В исследование были включены 62 пациентки (женщины в возрасте $41,5 \pm 3,9$ года) с верифицированным диагнозом, подтвержденным клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования: острый серозный или острый гнойный пиелонефрит, рандомизированных по полу, возрасту, минимальному количеству сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии. Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз ОСП и ОГП, письменное согласие, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, вовлечение в процесс одной почки. Критериями исключения являлись: отказ от исследования, двусторонний процесс, наличие инфекций, передаваемых половым путем, соматическая патология в стадии неполной ремиссии и стадии обострения, аллергические реакции на проводимое лечение.

Критериями диагностики пиелонефрита и формы воспаления у исследуемых больных являлись: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс); местная реакция организма (боли в поясничной области); повышение уровня лейкоцитов, со сдвигом лейкоцитарной фор-

мулы влево, в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом 10^{*4} и более КОЕ/мл.

Больные ОСП (1 группа, 35 человек) получали консервативную терапию: внутривенную антибактериальную. Пациентам с ОГП (2 группа, 27 человек) выполняли оперативное лечение с целью дренирования почки, чрескожную нефростомию под ультразвуковым контролем, после чего начинали внутривенную антибактериальную терапию. Группа контроля состояла из 15 здоровых добровольцев-доноров того же возраста.

Методы лабораторных исследований

Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, после выделения гранулоцитов из цельной крови на градиенте плотности фиколлюрографина ($d=1,077$), определяли по фагоцитарному показателю (проценту фагоцитирующих из 100 подсчитанных нейтрофилов), фагоцитарному числу (среднему количеству поглощенных латексных частиц на фагоцит) и фагоцитарному индексу активности. Кислородзависимую активность оценивали по стимулированному и спонтанному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия, индексу стимуляции нейтрофилов (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН).

Уровень цитокинов (IL-1RA, IL-8, IL-10, TNF, IL-2, IF α , IL-1 β), классов иммуноглобулинов А, М, G и СРБ определяли в исследуемом биоматериале (сыворотке крови и моче) методом иммуноферментного твердофазного анализа с детекцией продуктов реакции в пределах длины волны 405-630 нм с использованием специальных коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Фактор Н и компоненты системы комплемента (C_{5a}, C_{3a}) определяли диагностическими наборами ООО «Цитокин» с применением двух методов: ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами, и гемолитического метода учета активации системы комплемента. Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу. Для оценки ЦИК использовали метод селективной преципитации с полиэтиленгликолем.

Интенсивность и активность процессов перекисного окисления липидов определяли общепринятыми методами по наличию в плазме крови продуктов деградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты на спектрофотометре «Апель-330» (Япония) при диапазоне волны 535 нм и 570 нм.

Для оценки антиоксидантной системы использовали иммуноферментный анализ с

применением наборов: «Bender Medsystems» (Австрия) для активности супероксиддисмутазы и «Cayman Chemical» (США) – для каталазы. Активность супероксиддисмутазы и каталазы оценивали методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Антиокислительную активность оценивали способом ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота определяли спектрофотометрическим методом при помощи реактива Грисса и детекцией образовавшихся продуктов при спектре волны 540 нм. Фиксация всех полученных данных производилась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel (2010). При сравнении количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p \leq 0,05$. По всем исследуемым показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунные и оксидантные нарушения на системном и локальном уровнях при остром серозном и гнойном пиелонефрите

Проводя анализ изменений в стандартных лабораторных показателях до начала базисного лечения у пациентов с серозной формой пиелонефрита, нами выявлено повышение уровня лейкоцитов с увеличением палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, повышение лейкоцитарного индекса, индекса сдвига лейкоцитов и СОЭ. В биохимическом анализе крови увеличивался уровень креатинина крови, уровень СРБ. В моче было повышенным количество лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток, высоким было и содержание микроальбумина. Во второй группе эти изменения были более выраженными в своих значениях в сравнении с первой группой, что соответствовало стадии гнойного воспаления.

У больных ОСП перед началом базисного лечения в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: $IFN\alpha$, TNF, IL-2, IL-8, IL-1RA, и

разнонаправленное изменение противовоспалительных цитокинов. У больных ОГП выявлено увеличение уровня провоспалительных, $IFN\alpha$, $IL-2$ и снижение противовоспалительных цитокинов. Изучая состояние системы комплемента у больных ОСП перед лечением, в плазме крови установлено повышение концентрации компонентов системы комплемента (C_4 , C_{5a} , C_5), но понижение C_3 и C_{3a} , ингибиторов системы комплемента (C_1 -инг. и фактора Н). Повышались все классы исследуемых нами иммуноглобулинов (А, М и G), однако уровень ЦИК понижался. При изучении показателей больных ОГП перед базисным лечением определены схожие по направленности с ОСП изменения показателей иммуноглобулинов и системы комплемента, за исключением нормального уровня ЦИК и повышенного уровня фактора Н (табл. 1)

Таблица 1

Цитокиновый спектр, иммуноглобулины и компоненты системы комплемента у больных острым пиелонефритом (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$TNF\alpha$	пкг/мл	5,8±0,7	36,8±1,9 ^{*1}	32,0±2,7 ^{*1}	23,6±1,6 ^{*1,2}	22,2±1,2 ^{*1}
$IL-1\beta$	пкг/мл	3,8±0,3	20,4±1,1 ^{*1}	18,75±1,4 ^{*1}	14,3±1,0 ^{*1,2}	13,1±1,0 ^{*1}
$IL-8$	пкг/мл	24,7±1,9	52,6±2,3 ^{*1}	47,8±2,5 ^{*1}	55,2±3,6 ^{*1}	290,5±17,1 ^{*1,4}
$IFN\alpha$	пкг/мл	6,2±0,8	27,3±1,7 ^{*1}	23,9±1,8 ^{*1}	167,3±5,1 ^{*1,2}	162,4±4,8 ^{*1}
$IL-2$	пкг/мл	0,2±0,03	182,5±8,4 ^{*1}	191,6±8,1 ^{*1}	33,9±1,4 ^{*1,2}	21,2±1,2 ^{*1,4}
$IL-10$	пкг/мл	2,9±0,05	11,9±1,1 ^{*1}	12,9±1,3 ^{*1}	1,3±0,09 ^{*1,2}	6,5±0,7 ^{*1,4}
$IL-1RA$	пкг/мл	450,4±12,7	123,4±2,1 ^{*1}	122,7±2,2 ^{*1}	326,4±13,3 ^{*1,2}	437,2±14,5 ^{*4}

C ₃	мг/ дл	58,3±4,1	40,2±3,1 ^{*1}	39,4±2,8 ^{*1}	29,5±2,5 ^{*1,2}	25,8±3,1 ^{*1,5}
C _{3a}	нг/ мл	45,4±3,3	22,4±1,1 ^{*1}	22,8±0,9 ^{*1}	13,2±1,1 ^{*1,2}	7,0±0,4 ^{*1,4,5}
C ₄	мг/ дл	24,8±2,1	48,1±3,9 ^{*1}	40,4±4,0 ^{*1}	36,1±3,3 ^{*1,2}	40,2±4,6 ^{*1,5}
C ₅	нг/ мл	8,3±0,6	17,8±1,2 ^{*1}	15,7±1,7 ^{*1}	12,5±0,9 ^{*1,2}	11,8±0,7 ^{*1,5}
C _{5a}	нг/ мл	3,8±0,07	5,1±0,05 ^{*1}	5,0±0,05 ^{*1}	14,8±0,4 ^{*1,2}	11,4±0,8 ^{*1,4,5}
C ₁ -инг.	мкг/ мл	250,1±15,5	203,5±11 ^{*1}	224,2±12,5	107,5±8,7 ^{*1,2}	168,7±13,9 ^{*1,4,5}
Фактор Н	мкг/ мл	142,3±8,4	107,7±7,3 ^{*1}	113,5±2,7 ^{*1}	239,7±7,2 ^{*1,2}	165,1±4,2 ^{*1,4,5}
IgM	мг/ мл	3,7±0,2	5,1±0,7 ^{*1}	6,4±0,8 ^{*1}	4,5±0,4 ^{*1}	5,7±0,9 ^{*1}
IgG	мг/ мл	7,9±0,6	26,6±1,2 ^{*1}	26,1±1,1 ^{*1}	25,1±0,8 ^{*1}	25,5±1,0 ^{*1}
IgA	мг/ мл	1,6±0,08	2,6±0,05 ^{*1}	2,8±0,04 ^{*1}	4,4±0,3 ^{*1,2}	4,0±0,2 ^{*1}
ЦИК	%	92,6±2,4	72,7±3,9 ^{*1}	82,1±2,3 ^{*1,2}	89,5±5,3 ^{*2}	62,1±5,0 ^{*1,4}

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

При изучении функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, исследуемых в периферической крови у больных ОСП, на момент поступления в стационар было выявлено уменьшение интенсивности и активности фагоцитоза. Повышалась и кислородзависимая активность полиморфноядерных лейкоцитов. Тесты НСТ-ст. и НСТ-сп. были значительно выше показателей контрольной группы. В группе ОГП показатели интенсивности и активности фагоцитоза в сравнении с контрольной группой и группой ОСП были снижены. Что касается кислородзависимых систем у пациентов с ОГП, их активность отличалась от показателей группы контроля, а именно НСТ-ст. выше в 3,2 раза, а НСТ-сп. в 8,7 раза, показатели ИСН и ФРН были равномерно

снижены. Сравнивая показатели пациентов с ОГП и пациентов с ОСП, отмечали, что показатели ИСН и ФРН были еще более снижены, а показатели НСТ-ст. и НСТ-сп. выше.

При изучении оксидантных показателей первой группы (больные ОСП) до проведения базисной терапии выявлена активация процессов ПОЛ, в плазме крови были повышены концентрации АГП и МДА, но снижены SM_{NO} и ОАА. Повышенными также оказались активность каталазы и содержание СРБ. Без изменений остались уровни СОД и неоптерина. В группе больных острым гнойным пиелонефритом показатели оксидантного статуса менялись однонаправленно с показателями при серозном пиелонефрите, исключение составила повышенная активность СОД. В сравнении с пациентами с ОГП имелось значительное повышение таких показателей, как: АГП, МДА, а также SM_{NO} , который вообще был снижен в группе с серозной формой пиелонефрита. Сниженными же были показатели СОД, ОАА, каталазы и неоптерина. Что касается выявленных изменений оксидантного статуса мочи, то у пациентов с ОСП были повышены уровни МДА, АГП, каталазы и стабильные метаболиты азота, при этом сохранялись нормальные показатели неоптерина и СОД. У пациентов с ОГП изменения были более выражены.

В моче пациентов с ОСП была повышенной концентрация всех исследуемых нами цитокинов. Исключение составил IL-4, который имел нормальное значение, и IL-1RA, значение которого было снижено относительно нормы. Также установлены повышенные концентрации содержания C_5 - и C_3 -компонентов комплемента, при этом нормальными остались остальные показатели системы комплемента.

Клинико-лабораторная эффективность базисного лечения острого гнойного и серозного пиелонефрита

После лечения практически все стандартные показатели нормализовались или приближались к нормальным значениям. Анализируя эффективность лечения по показателям иммунного статуса пациентов с ОСП, нами не выявлено достоверных отличий в уровне цитокинов. У пациентов с ОГП, после оперативного пособия, в сравнении с показателями на момент поступления, выявлено продолжающееся повышение уровня IL-8. На момент выписки установлена нормализация уровня IL-1RA, снижение концентрации IL-2, но не до уровня здоровых пациентов из контрольной группы, увеличение кон-

центрации IL-10 и IL-8, в сравнении с данными, полученными при поступлении. Показатели IFN α , IL-1 β и TNF плазмы крови не менялись в сравнении с данными, полученными при госпитализации в урологическое отделение.

При изучении динамики показателей системы комплемента у пациентов с серозной формой пиелонефрита при выписке было выявлено повышенное содержание C₁-инг. Кроме того, остаются повышенными концентрации ЦИК и исследуемых иммуноглобулинов (А, G и М). Показатели пациентов с гнойной формой пиелонефрита изменялись после оперативного пособия: повышались уровни C₄- и C₅-компонентов комплемента, снижались концентрации ЦИК и фактора Н. При выписке этих пациентов в контрольных анализах отмечалось стойкое снижение концентрации ЦИК, C_{3a}- и C_{5a}-компонентов комплемента, увеличение содержания ингибиторов системы комплемента.

Активность кислородзависимых систем была повышенной по сравнению с группой здоровых доноров. После базисного лечения нормализовался лишь только ИСН. У пациентов второй группы отмечалось уменьшение показателей фагоцитоза. Значения кислородзависимых систем нейтрофилов после лечения отличались в группах доноров и пациентов с серозной и гнойной формой пиелонефрита. Нормализовались показатели системы комплемента, ФРН, ИСН и НСТ-тесты (табл. 2).

Таблица 2

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови больных острым пиелонефритом (M \pm m)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4	5
			здоровые	Больные острым пиелонефритом			
				серозный		гнойный	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активность и интенсив-	ФИ	%	79,1 \pm 3,1	46,8 \pm 3,2 ^{*1}	43,9 \pm 3,1 ^{*1}	57,8 \pm 4,2 ^{*1,2}	58,6 \pm 3,1 ^{*1,3}
	ФЧ	абс.	7,1 \pm 0,3	5,6 \pm 0,22 ^{*1}	5,6 \pm 0,32 ^{*1}	5,1 \pm 0,31 ^{*1}	5,5 \pm 0,22 ^{*1}

сив- ность фагоци- тоза	ИАФ	-	5,6±0,1	2,6±0,12 ^{*1}	2,5±0,17 ^{*1}	2,9±0,11 ^{*1,2}	3,2±0,14 ^{*1,3}
Актив- ность кисло- род- зависи- мых систем	НСТ- сп.	%	7,9±0,4	25,7±2,4 ^{*1}	22,1±2,5 ^{*1}	68,7±2,4 ^{*1,2}	55,4±2,7 ^{*1,3,4}
	НСТ- стим.	%	23,3±3,4	64,2±2,1 ^{*1}	62,1±2,0 ^{*1}	74,6±2,1 ^{*1,2}	69,4±1,1 ^{*1,3,4}
	ФРН	%	15,4±1,1	38,5±2,7 ^{*1}	40,0±2,6 ^{*1}	5,9±0,2 ^{*1,2}	14,0±1,3 ^{*3,4}
	ИСН	-	3,0±0,07	2,5±0,1 ^{*1}	2,8±0,2	1,1±0,02 ^{*1,2}	1,3±0,06 ^{*1,3,4}

После базисного лечения у пациентов с серозной формой пиелонефрита нормализовался показатель ОАА, но снизилась концентрация МДА, повысилась активность СОД. У пациентов с гнойной формой пиелонефрита по окончании базисного лечения нормализовалось значение неоптерина, показателей ферментов антиоксидантной защиты, уровня АГП, стабильных метаболитов SM_{NO} и МДА. Что касается изменений показателей оксидантного статуса мочи, то после лечения у пациентов с серозной формой пиелонефрита нормализовалось содержание SM_{NO} и АГП, снизилась концентрация МДА. У больных гнойной формой пиелонефрита изначально в большей степени были повышены концентрация SM_{NO} и продуктов ПОЛ, также были понижены уровни антиоксидантной защиты. После базисного лечения пришел к значениям нормы уровень неоптерина, нормализовались значения показателей антиоксидантной системы, другие показатели лишь имели тенденцию к нормализации (табл. 3, 4).

Таблица 3

Показатели оксидантного статуса плазмы крови больных ОСП и ОГП (M±m)

Показа- тели	Едини- цы из- мере- ния	1	2	3	4	5
		здоровые	Больные острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечением	после лечения
СОД	у.е.	15,7±0,4	16,6±0,5	18,3±0,5 ^{*1,2}	8,3±0,4 ^{*1,2}	16,6±0,5 ^{*4}
SM_{NO}	мкмоль/ л	0,8±0,02	1,7±0,1 ^{*1}	1,9±0,08 ^{*1}	2,4±0,05 ^{*1,2}	1,6±0,03 ^{*1,4}

ОАА	%	41,0±0,5	36,3±0,4 ^{*1}	40,7±0,3 ^{*2}	37,4±0,3 ^{*1}	36,3±0,4 ^{*1}
АГП	у.е.	0,13±0,01	0,38±0,03 ^{*1}	0,3±0,02 ^{*1,2}	1,3±0,06 ^{*1,2}	0,64±0,06 ^{*1,4}
МДА	мкмоль/ л	0,24±0,02	0,75±0,08 ^{*1}	0,74±0,04 ^{*1}	4,4±0,2 ^{*1,2}	1,3±0,09 ^{*1,4}
Неоп- терин	нмоль/л	4,2±0,3	4,6±0,2	4,0±0,5	3,1±0,1 ^{*1,2}	3,9±0,2 ^{*4}
Ката- лаза	мкат/л	11,2±0,2	15,4±0,5 ^{*1}	16,3±0,5 ^{*1}	8,6±0,3 ^{*1,2}	10,7±0,7 ^{*4}

После проведенного базисного лечения у пациентов с ОСП в моче нормализовалось содержание следующих показателей: IL-6, IL-1β, IL-10, IFNγ и C₅-компонента комплемента, остальные показатели оставались на исходном уровне. После базисного лечения у пациентов с ОГП содержание в моче цитокинов IL-10, IL-1β, C₅-компонента комплемента и фактора Н нормализовалось, а концентрации IL-1RA, IL-4, C₁-ингибитора системы комплемента оставались на прежнем уровне (табл. 4).

Таблица 4

Показатели оксидантного статуса мочи больных ОСП и ОГП (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		здоровые	Больные острым пиелонефритом			
			Серозный		Гнойный	
			перед лечением	после лечения	Перед лечением	после лечения
АГП	у.е.	0,11±0,02	0,23±0,04 ^{*1}	0,12±0,02 ^{*2}	0,86±0,05 ^{*1,2}	0,33±0,04 ^{*1,4}
СМ _{NO}	ммоль/л	0,3±0,02	1,1±0,04 ^{*1}	0,34±0,03 ^{*2}	2,3±0,2 ^{*1,2}	1,8±0,2 ^{*1,4}
СОД	у.е.	7,1±0,3	7,5±0,3	8,5±0,4 ^{*1,2}	5,2±0,2 ^{*1,2}	7,4±0,4 ^{*4}
МДА	мкмоль/ л	0,2±0,02	0,52±0,05 ^{*1}	0,29±0,02 ^{*1,2}	1,7±0,2 ^{*1,2}	0,69±0,1 ^{*1,4}
Неоп- терин	нмоль/л	2,3±0,2	2,4±0,1	2,6±0,3	1,8±0,08 ^{*1,2}	2,2±0,1 ^{*4}
Ката- лаза	мкат/л	7,8±0,2	12,0±0,3 ^{*1}	12,7±0,5 ^{*1}	5,7±0,6 ^{*1,2}	7,4±0,4 ^{*4}

Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей иммунного и оксидантного статуса

Одним из вариантов оценки тяжести пиелонефрита может быть использован специальный нейросетевой классификатор, который основан на самообучающихся нейроструктурах. Включение данных в программу оценки степени тяжести острого серозного и гнойного пиелонефрита осуществлялось методом сплошной выборки из отобранных 206 историй болезни больных острым пиелонефритом.

Абсолютно для всех нейросетей производилось обучение и упрощение их структуры для ведущей обучающей выборки, серозный пиелонефрит – 102 пациента (набор первого класса), гнойный пиелонефрит – 104 пациента (набор второго класса). Также они были протестированы на тестовой выборке, бралось 20 записей каждого набора класса. Нейросетевой тест выдал значимо высокую степень уверенности предполагаемых явлений заболевания, а именно «Пиелонефрит». После окончания эксперимента было определено 24 нейросети минимальной структуры из 43 предложенных, которые абсолютно правильно выполняли поставленную задачу. Для оценки информационной полноценности каждого симптома в функционировании нейросети мы высчитывали коэффициент использования фактора (КИФ) $КИФ = M/N$. Число данного показателя говорит о количестве использования данного значения нейросетью с целью оценки тяжести заболевания пиелонефритом. Также был вычислен средний показатель значимости каждого симптома, данные которого говорят о значимости определенного показателя при принятии нейросетью решения в оценке тяжести состояния больного острым пиелонефритом.

Итогом тестирования нейросетевого консилиума на финальной выборке, а именно 40 пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита, было определение высокозначимых показателей точности прогнозирования болезни «Пиелонефрит». Среднее число значений правильно вычисленных примеров на нейросетевом консилиуме было 96% при 100% уверенности в данном результате. Работоспособность данной нейросети подтверждена при использовании всего 24 показателей, а не 43.

Для увеличения качества прогнозирования тяжести течения пиелонефрита был проведен поиск иммунологических показателей, для этого выполнялся анализ иммунологических нарушений у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита. Лабораторные показатели для 14 нейросетей были обучены и упрощены по своей

структуре, в итоге было создано 3 нейросети с минимальной структурой, которые правильно решали поставленную задачу: фактор Н, TNF, C_{3a}-компонент комплемента. Результаты второго тестирования нейросетевого консилиума с контрольной выборкой, при участии фактора Н, TNF, C_{3a}, выявили увеличение точности прогнозирования болезни «Пиелонефрит» до 99% при стопроцентной уверенности в данном результате. Нами произведена проверка достоверности определения формы пиелонефрита, в основе было минимальное количество более информативно значимых критериев лабораторной диагностики. Для этого были определены и выбраны самые значимые показатели на основе среднего показателя значимости и коэффициента использования фактора: количество белка в общем анализе мочи (КИФ – 0,70 и СПЗ – 0,82), количество суточного белка в выделяемой моче (СПЗ – 0,35 и 0,74), частота дыхательных движений (КИФ – 0,38 и СПЗ – 0,32), показатель TNF (КИФ – 0,70 и СПЗ – 0,72).

Испытание нейросетевого консилиума при контрольной выборке на 4 показателях позволило прийти к заключению. Если у пациента с острым пиелонефритом в анализе мочи белок 1,1 г/л и более; экскреция белка с мочой за 24 часа больше 0,51 г; учащенное число дыхательных движений до 25 в одну минуту (и более), уровень TNF в плазме крови 10,0-25,0 пкг/мл, то с 96% вероятностью можно предположить наличие ОГП. Белок в моче, равный 0,033 г/л и менее; экскреция белка с мочой за сутки меньше 0,05 г; число дыхательных движений меньше 20 в одну минуту; уровень TNF в плазме крови, равный 32,0 пкг/мл и более, говорит о наличии ОСП у пациента.

ВЫВОДЫ

1. До начала базисного лечения острого серозного, в большей степени острого гнойного пиелонефрита в крови повышено количество лейкоцитов с увеличением палочкоядерных нейтрофилов, лейкоцитарного индекса и индекса сдвига лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, концентрация креатинина и С-реактивного белка. В моче повышено содержание лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток. Проведенное базисное лечение нормализовало или существенно корректировало все измененные показатели.

2. В плазме крови больных острым серозным пиелонефритом до начала базисного лечения установлено повышение концентрации цитокинов IL-1 β , TNF α , IFN α , IL-8, IL-2, IL-10, компонентов комплемента C₄, C₅, C_{5a}, иммуноглобулинов А, G и М при снижении

концентрации циркулирующих иммунных комплексов, C_3 и C_{3a} компонентов системы комплемента, IL-1RA, фактора Н. После проведенного базисного лечения 76,5% параметров иммунного статуса изменялись в сторону нормальных показателей здоровых, но не достигали их значений. При гнойной форме пиелонефрита были выявлены сходные по направленности, но более выраженные нарушения содержания цитокинов и компонентов системы комплемента, которые лишь на 61,1% изменялись в сторону показателей здоровых доноров на фоне базисного лечения.

3. При остром серозном пиелонефрите выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитарной с одновременным увеличением кислородзависимой активности нейтрофилов циркулирующей крови. Базисное лечение нормализовало индекс стимуляции нейтрофилов, но не изменило остальные параметры функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов. При гнойном пиелонефрите до лечения выявлены более выраженные отклонения в показателях функционально-метаболической активности нейтрофилов от нормальных значений, без полной нормализации после лечения.

4. При гнойной форме пиелонефрита, в меньшей степени при серозной, установлено увеличение в плазме крови концентрации малонового диальдегида, ацилгидроперекисей, стабильных метаболитов азота, снижение общей антиокислительной активности сыворотки крови, активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержания неоптерина. В моче при серозной форме повышены уровни малонового диальдегида, ацилгидроперекисей, стабильных метаболитов оксида азота, а так же активность каталазы при нормальной концентрации неоптерина и активности супероксиддисмутазы. При гнойном пиелонефрите изменения показателей оксидантного стресса более выражены. После проведенного базисного лечения остались нарушенными при серозной форме 34%, при гнойной форме 72,2% показателей.

5. При серозной форме пиелонефрита выявлено 34 достоверные корреляционные взаимосвязи между лабораторными иммунометаболическими параметрами и клинико-инструментальными данными, в большей мере между показателями провоспалительных цитокинов, С-реактивным белком, фактором Н, активностью каталазы. При гнойной форме установлено 64 корреляционные связи, в большей степени между провоспалительными цитокинами, компонентами системы комплемента, С-реактивным белком, малоновым диальдегидом, ацилгидроперекисями и цистатином.

6. Использование нейросетей с различными топологиями и параметрами обучения позволило найти оптимальную структуру нейросети, дающую максимально возможную для выбранной нейросетевой структуры точность прогнозирования формы острого пиелонефрита. Наличие у больного с острым пиелонефритом в общем анализе мочи белка 1,1 г/л и более; выделение с мочой белка за сутки более 0,51 г; учащение частоты дыхательных движений до 25 и более в минуту и уровень в плазме крови фактора некроза опухолей 10,0-25,0 пкг/мл с 96% вероятностью позволяет констатировать, что у больного имеет место гнойная форма пиелонефрита, требующая активной хирургической тактики. Наличие в общем анализе мочи 0,033 и менее г/л белка, выделение с мочой за сутки менее 0,05 г белка, частота дыхательных движений менее 20 в минуту и уровень в плазме крови фактора некроза опухолей 32,0 пкг/мл с более аналогичной вероятностью свидетельствует о серозной форме пиелонефрита, для лечения которого нужно проводить консервативную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать использовать в клинической практике для диагностики форм острого серозного пиелонефрита определение показателей плазмы крови: ФИ, TNF, IL-1RA, а при гнойной форме – НСТ_{сп}, НСТ_{ст}, СРБ, IL-10, фактора Н, С₁-инг.

2. Использовать в практической работе количественный анализ содержания IL-1RA, фактора Н, микроальбумина, цистатина в моче и концентрацию фактора Н, IL-1RA, С₁-инг., TNF α в сыворотке крови для выбора тактики лечения больных острым пиелонефритом (применение активного хирургического вмешательства или консервативной терапии).

3. Учитывая недостаточную эффективность базисного лечения в отношении большинства иммунологических и оксидантных показателей, необходимо включение в комплексное лечение иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов при серозной и гнойной форме острого пиелонефрита, что будет способствовать снижению осложнений и усилению регенерационных процессов.

4. Полученные на основе нейросетевого классификатора данные могут быть использованы для составления обучающих программ с целью формирования правильного клинического мышления, а также как вспомогательное средство для врачей-урологов и врачей смежных специальностей, сталкивающихся с различными формами острого пие-

лонефрита. Использование данной программы-классификатора не требует затрат на подготовку специалистов и дорогостоящей техники, так как данное приложение может быть установлено на любой планшет или смартфон.

5. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания о характере и степени нарушений иммунных и оксидантных показателей у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Провести исследования иммунных и оксидантных нарушений при других формах пиелонефрита, что даст возможность расширить имеющиеся знания об иммунных механизмах и свойствах свободнорадикального окисления в формировании почечной патологии и ее осложнений.

2. Установить наличие изменений в структурно-функциональных свойствах эритроцитов у пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом до и после базисного лечения.

3. Оценить эффективность иммунных и метаболических нарушений после добавления в базисную терапию больных острым серозным и гнойным пиелонефритом антиоксидантов и иммуномодуляторов.

4. Продолжить детальное изучение нарушений фагоцитарной функции нейтрофилов при серозной и гнойной форме острого пиелонефрита для конкретного поиска высокоэффективных средств иммунокоррекции и иммунореабилитации среди фармакологических препаратов.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Конопля, А.И. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с серозным и гнойным пиелонефритом на фоне стандартного лечения / Конопля А.И., Локтионов А.Л., Холименко И.М., Шатохин М.Н. // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 107-111.

2. Холименко, И.М. Лабораторная эффективность стандартного лечения при остром серозном и гнойном пиелонефрите / Холименко И.М., Братчиков О.И., Джаримок А.Р., Шатохин М.Н., Маврин М.Ю., Быстрова Н.А. // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»**. – 2016. – № 1. – С. 62-68.

3. Холименко, И.М. Лабораторные показатели эффективности лечения острого серозного и гнойного пиелонефрита / Холименко И. М., Холименко Н.М. // Сборник тезисов конференции.

Национальная Ассоциация ученых, г. Екатеринбург, 14 февраля 2016 г. – Екатеринбург, 2016. – С. 14-16.

4. **Холименко, И.М.** Показатели врожденного иммунитета до и после стационарного лечения при остром пиелонефрите / **Холименко И. М.**, Холименко Н.М. // Мат. I международной научно-практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире», г. Москва, 4 февраля 2016 г. – М., 2016. – С. 25-28.

5. **Холименко, И.М.** Эффективность стандартного лечения больных пиелонефритом по показателям функциональной и метаболической активности нейтрофилов / **Холименко И.М.** // Материалы XX международной научно-практической конференции «Тенденции развития естественных наук в современном мире», г. М., 26-27 февраля 2016 г. – М., 2016. – С. 62-65.

6. **Холименко, И.М.** Показатели лабораторной диагностики как критерий эффективности лечения серозного и гнойного пиелонефрита / **Холименко И.М.**, Мальцев В.Н., Холименко Н.М. // Мат. XXIII международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения», г. Москва, 26-27 февраля 2016 г. – М., 2016. – С. 106-108.

7. **Холименко, И.М.** Динамика показателей иммунитета до и после комбинированного лечения острого пиелонефрита / **Холименко И.М.** // Материалы XI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий», г. Белгород, 29 февраля 2016 г. – Белгород, 2016. – С. 91-93.

8. **Холименко, И.М.** Показатели иммунного статуса при серозной и гнойной формах острого пиелонефрита / **Холименко И.М.**, Братчиков О.И., Шатохин М.Н., Конопля А.И., Теодорович О.В., Джаримок А.Р., Краснов А.В., Маврин М.Ю. // Мат. Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и I конгресс урологов ОАО «РЖД». Москва, 18-20 февраля 2016 г. – М., 2016. – С. 163-166.

9. **Холименко, И.М.** Метаболическая активность нейтрофилов в крови у пациентов с различными формами острого пиелонефрита / **Холименко И.М.**, Братчиков О.И., Конопля А.И., Шатохин М.Н., Холименко Н.М. // Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, г. Курск, 26-27 февраля 2016 г. – Курск, 2016. – С. 405-408.

10. Шатохин, М.Н. Состояние врожденного иммунитета до и после комплексного лечения при остром пиелонефрите / Шатохин М.Н., **Холименко И.М.**, Джаримок А.Р., Маврин М.Ю., Конопля Н.А., Чирков С.В. // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2016. – № 1. – С. 57-63.

11. Конопля, А.И. Состояние иммунного статуса у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита / Конопля А.И., Братчиков О.И., **Холименко И.М.**, Шатохин М.Н., Джаримок А.Р., Маврин М.Ю., Локтионов А.Л. // **Урология.** – 2016. – № 2. – С. 10-16.

12. **Холименко, И.М.** Нарушение иммунного статуса у пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом / **Холименко И.М.**, Шатохин М.Н., Братчиков О.И., Конопля А.И., Краснов А.В., Маврин М.Ю. // Материалы XVI конгресса Российского общества урологов «Урология в XXI веке», г. Уфа, 20-22 октября 2016 г. – Уфа, 2016. – С. 389-390.

13. Шатохин, М.Н. Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей при серозном и гнойном пиелонефрите / Шатохин М.Н., Холименко И.М., Конопля А.И., Братчиков О.И., Гаврилюк В.П., Краснов А.В., Маврин М.Ю. // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2016. – № 4. – С.104-110.
14. Холименко, И.М. Оксидантный стресс при остром серозном и гнойном пиелонефрите / Холименко И.М., Конопля А.И., Братчиков О.И., Быстрова Н.А., Маврин М.Ю., Шатохин М.Н. // **Нефрология.** – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 87-94.
15. Холименко, И.М. Иммунные и оксидантные нарушения при остром серозном и гнойном пиелонефрите / Холименко И.М., Конопля А.И., Маврин М.Ю., Братчиков О.И., Шатохин М.Н., Мальцев В.Н. // **Медицинская иммунология.** – 2017. – № 19. – С.215-216.
16. Холименко, И.М. Оксидантный стресс при остром пиелонефрите / Холименко И.М., Шатохин М.Н., Братчиков О.И., Маврин М.Ю., Коцарь А.Г., Мальцев В.Н. // Материалы XVII конгресса Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов», г. Москва, 8-10 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 314-315.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– ацилгидроперекиси, усл. ед.
АФК	– активные формы кислорода
ИСН	– индекс стимуляции нейтрофилов
Кат	– каталаза, мккат/л
КИФ	– коэффициент использования фактора
МДА	– малоновый диальдегид, нмоль * 10 ⁶ эр
НСТ-сп.	– тест восстановления нитросинего тетразолия спонтанный
НСТ-ст.	– тест восстановления нитросинего тетразолия стимулированный
ОСП	– острый серозный пиелонефрит
ОГП	– острый гнойный пиелонефрит
ОП	– острый пиелонефрит
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
С _{3, 3a, 4, 5, 5a}	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл,
СМ _{NO}	– стабильные метаболиты оксида азота
СОД	– супероксиддисмутаза, уе/мл
СПЗ	– осреднений показатель значимости
СРБ	– С-реактивный белок
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФРН	– функциональный резерв нейтрофилов
ФЧ	– фагоцитарное число
IL-1RA	– рецепторный антагонист интерлейкина-1
IL-1β, 6, 8, 4, 2, 10	– интерлейкины – 1β, 8, 4, 2, 10
TNFα	– фактор некроза опухоли альфа
IFNα	– интерферон-альфа