

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

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

доцент **Шатохин М.Н.**

доктор медицинских наук,

профессор **Братчиков О.И.**

Курск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите.....	11
1.2. Оксидантные нарушения у больных острым пиелонефритом.....	25
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Клиническая характеристика больных.....	37
2.2. Методы лабораторных исследований.....	39
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	41
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Иммунные и оксидантные нарушения на системном и локальном уровне при остром серозном и гнойном пиелонефрите.....	43
3.2. Клинико-лабораторная эффективность базового лечения острого гнойного и серозного пиелонефрита.....	55
3.3. Взаимосвязь лабораторных иммунных и оксидантных показателей и клинико-инструментальных данных у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.....	69
3.4. Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей иммунного и оксидантного статуса при остром серозном и гнойном пиелонефрите.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Заболеваемость инфекциями мочевыводящей системы в России составляет около 1000 случаев на 100 000 человек, они занимают второе место, уступая только заболеваниям респираторного тракта. Пожалуй, самым частым заболеванием в структуре мочевой системы является острый пиелонефрит. Пиелонефрит составляет 14% от всех болезней почек, в популяции женщины подвержены этому заболеванию больше, чем мужчины (Перепанова Т.С. 2015; Каприн А. Д. 2015). Актуальность проблемы острого пиелонефрита заключается еще в том, что в запущенном состоянии данное заболевание может быть причиной развития сепсиса и септических осложнений, что в итоге приводит 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, даже при выраженном воспалительно-деструктивном процессе в пораженном органе (Лопаткин Н.А., 2012; Глыбочко П.В. 2014).

Ведущую роль в патогенезе развития острого пиелонефрита, а также его форм – серозной и гнойной – отводится нарушениям иммунных механизмов организма. Известно много фактов о нарушении иммунных механизмов при пиелонефрите, особенно это относится к гнойной форме воспаления, при которой угнетаются гуморальные и клеточные факторы неспецифической защиты (характеризуется это снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, изменением Т и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией), но все эти данные разрозненны, а порой и противоречивы (Мурзалиев А. Д. 2015).

Сейчас наибольшее значение уделяется цитокиновой системе, дисбаланс в которой, по множеству мнений, и является тем самым ответом к пониманию механизмов развития ОСП и ОГП. Исследователи утверждают, что при ОСП и ОГП развивается дисбаланс в составе цитокинов (Арбулиев К.М. 2014).

Еще одним немаловажным фактором, играющим роль в прогрессировании ОСП и ОГП, является нарушение обмена липидов – дислипидемия, а также процесс активации липидного перекисного окисления и в свою очередь сама 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, которая зависит от целого ряда различных факторов. Изучению особенностей и механизмов иммунных и оксидантных нарушения у больных ОСП и ОГП, посвящено достаточное число исследований, однако, многие из них не позволяют дать полноценную оценку изменений изучаемых параметров иммунной реактивности и процессов перекисного окисления липидов, не объясняют их взаимосвязь и взаимообусловленность друг с другом. Так же недостаточно изучены и описаны способы коррекци-ивыявленных нарушений по ряду лабораторных показателей (Кирилов А. Н. 2016).

Цель исследования – 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 стандартного лечения в коррекции иммунометаболических расстройств при остром серозном и гнойном пиелонефрите.

Научная новизна

Структурированно уточнен характер и степень иммунных и оксидантных нарушений у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом на местном и системном уровнях.

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

Установлены патогенетически значимые корреляционные связи между лабораторными оксидантными и иммунными показателями и клинико-инструментальными данными больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

Теоретическая и практическая значимость работы обоснована тем, что:

доказаны на основании полученных результатов особенности иммунных и оксидантных нарушений у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом;

применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс базовых биохимических и иммунологических методик, а также статистических методов обработки полученных данных;

изложены доказательства, свидетельствующие о том, что одним из ведущих механизмов патогенеза пиелонефрита является нарушение иммунных и оксидантных систем, что базисное лечение, как серозного так и гнойного пиелонефрита, недостаточно эффективно по отношению к коррекции показателей иммунитета;

раскрыты новые патогенетические звенья иммунитета, которые могут быть использованы для улучшения диагностики заболевания, повышения эффективности лечебных мероприятий, снижения срока нетрудоспособности паци-

ентов и уменьшения частоты перехода серозной формы пиелонефрита в гнойную.

Методология и методы исследования

В исследовании использован комплексный подход к выявлению клинико-инструментальных данных, лабораторных параметров оксидантного и иммунного статуса 62 пациента (женщины в возрасте $41,5 \pm 3,9$ лет) с установленным и подтвержденным диагнозом, острый гнойный и острый серозный пиелонефрит, проходившие 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).

Исследуемым группам пациентам нами было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, с использованием иммуноферментного анализа. Иммунологические и оксидантные показатели определялись при поступлении, после дренирования пораженной почки и после стандартного лечения (при выписке), с последующим применением методов современной статистической обработки полученных нами данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При серозной форме 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, повышением кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов, увеличение процессов перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты, снижение 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 корреляционные связи между лабораторными иммуно-метаболическими параметрами и клинико-инструментальными данными у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом.

4. Проведенное базисное лечение пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом нормализовало и корригировало клинические признаки заболевания и общепринятые стандартные лабораторные показатели, однако, оно не нормализовало 96,4% исследованных параметров оксидантного и иммунного статуса у больных с 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.

Степень разработанности проблемы

Анализ источников литературы говорит о том, что мало внимания отводится изучению и анализу роли иммунитета при остром пиелонефрите. Патогенез пиелонефрита, а именно фазы его воспаления, напрямую зависит от состояния иммунного и оксидантного статуса макроорганизма. Опыт лечения пациентов показывает, что недостаточно изучены механизмы развития иммунологической недостаточности и пути их коррекции. Требуется дальнейшее исследование по разработке и внедрению в практическое здравоохранение иммунологических маркеров и тестов, которые можно было бы использовать при диагностике пиелонефрита и контроле его лечения. Актуальным остается также изучение оксидантных изменений, 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 и разработка дифференцированных методов иммунопрофилактики являются актуальными и своевременными.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы обсуждены и доложены на международных научно-практических конференциях: «Национальная Ассоциация ученых (НАУ)» (г. Екатеринбург, 2016); «Современные тенденции развития науки и технологий» (г. Белгород, 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); на X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (г. Курск, 2016); на XVI конгрессе Российского Общества урологов «Урология в XXI веке» (г. Уфа, 2016); на XVII конгрессе Российского Общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (г. Москва, 2017); на междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечения урологических заболеваний»; на I конгрессе урологов ОАО «РЖД» (г. Москва, 2016).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр урологии; микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВПО КГМУ (2018).

Личный вклад автора

Автором лично составлены дизайн и план исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Самостоятельно проводился отбор пациентов, сбор материала и лечение участвующих в исследовании пациентов. Автором лично проведена математическая и статистическая обработка, с интерпретацией 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

Материалы диссертации включены в научно-исследовательскую работу, учебные программы, используются при подготовке лекций и проведении

практических и учебных занятий на кафедре урологии Курского государственного медицинского университета и кафедре эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

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».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология в области «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» и второй формуле специальности 14.01.23 – урология «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 нашей диссертации в местной и центральной печати опубликовано 16 работ, в том числе 6 работ в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Материалы публикаций в полной мере раскрывают содержание диссертации.

Качество и количество печатных работ соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748), предъявляе-

мым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации.

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

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите

Диагностика и лечение того или иного заболевания состоит из факторного и системного анализа информации о знании всех сторон патогенеза болезни. Система иммунитета вместе с эндокринной и нервной системами поддерживают постоянство внутренней среды организма. В задачи иммунной системы входит не только распознавание и уничтожение чужеродных детерминант, но и регулировка процессов дифференцировки, пролиферации, детоксикации и, конечно же, регенерации всех клеток и тканей. Учитывая все эти факторы, система иммунитета является главным звеном развития всех патологических процессов и реакций, возникающих в живом организме [14, 128, 172].

Наиболее частым инфекционным заболеванием почек является острый пиелонефрит, который является еще и жизнеугрожающим заболеванием. Данная болезнь встречается у 100 из 100000 людей Земли. По частоте заболеваемости среди болезней почек эта цифра доходит до 25%. Женский пол, если сравнивать одну и ту же возрастную группу, подвержен заболеваемости в 5 раз чаще, чем мужской. При присоединении грозного осложнения – сепсиса, смертность от пиелонефрита достигает 80%. В нашей стране частота заболеваемости острым пиелонефритом равна 0,9-1,3 млн. или около 100 пациентов на 100 тысяч человек, а в последние годы эта цифра неуклонно растет. В амбулаторной практике врача, инфекции мочевыводящих путей занимают лидирующее место среди всех внутрибольничных инфекций, и второе место по обращаемости к врачу после простудных заболеваний [6,7, 13, 72, 89].

По данным Н.А. Лопаткина и соавторов, если брать все возрастные группы, то уже несколько десятилетий второе место в нашей стране по частоте заболеваемости принадлежит острому пиелонефриту, который уступает пальму первенства только вирусной респираторной инфекции. В США каж-

дый год, по данным Т.М. Hooton (2010 г.), выявляется 250 тысяч новых случаев пиелонефрита, причем 100 тысяч из них являются показанием для экстренной госпитализации и стационарного лечения. Таким образом, пиелонефрит и его почечные и внепочечные осложнения являются и остаются одной из самых актуальных проблем урологии [1, 4, 26, 190].

Выделяют три периода заболеваемости в зависимости от возраста. Первая возрастная группа до 3 лет (детская группа), вторая от 18 до 30 лет (чаще всего женщины трудоспособного возраста) и последний период (люди пожилого возраста), причем в третьей группе равное количество болеющих мужчин и женщин [15].

Согласно литературным данным, сейчас имеется много различных классификаций пиелонефрита, которые учитывают характер течения болезни, ее стадию, форму, а также наличие различных осложнений. Множество ведущих отечественных урологов предлагали разные классификации пиелонефрита, а именно Пытель А.Я., Студенкин М.Ю. Тиктинский О.Л., Лопаткин Н.А. и другие. Но наиболее удобной принято считать классификацию Н.А. Лопаткина. Николай Алексеевич рекомендовал делить пиелонефрит на первичный, при котором нет сопутствующей патологии со стороны мочевыводящих путей и вторичный, при котором характерна какая-либо патология мочевыводящей системы. Также в его классификации пиелонефрит делится на острый и хронический, серозный и гнойный, что характеризует клиническое течение болезни [28,95,135].

Причиной отрицательных результатов диагностики и лечения острого пиелонефрита является отсутствие знания и понимания всех сторон патогенеза этого заболевания. Его изучением занимались с конца девятнадцатого века. Первые исследования принадлежат Земблиновой В.И. (1883 г.) Степановой К.Я. (1899 г.), Москалева (1913 г.) [129, 176].

Острый пиелонефрит в современном мире, а особенно его гнойно-деструктивная форма, имеет тенденцию к высокой летальности и развитию почечной недостаточности [72, 91].

При гнойной форме пиелонефрита пораженная паренхима почки утрачивает свою функциональную способность, что может привести к потере органа. Вторая почка берет всю функцию на себя, и нагрузка на нее возрастает, при этом сохраняется возможность инфицирования единственной функционирующей почки и развития в ней гнойного процесса. Гнойный пиелонефрит в мире занимает второе место среди причин органоуносящих операций, его доля приблизительно равна 25 %, а первое место принадлежит опухолевым процессам в почках [22, 54, 116, 208].

Стадия воспалительного процесса, уровень общей интоксикации организма, почечные поражения вместе с почечной недостаточностью являются проявлением воспалительного процесса. Наиболее современным и актуальным вопросом в урологии является выявление пиелонефрита и правильная диагностика его форм. Учитывая современные диагностические пособия, остается трудной задача постановки диагноза гнойный пиелонефрит. Это связано с наличием сопутствующей патологии разной степени тяжести (в том числе сахарного диабета), стертостью клинической картины и отсутствием обструкции мочевыводящих путей на всех уровнях [33, 130].

В настоящее время все большее внимание урологов привлекает изучение влияния иммунных механизмов на патогенез и развитие различных заболеваний, в том числе и острого пиелонефрита. Уже доказано, что характер иммунного ответа играет ключевую роль для начала, прогрессирования и исхода воспаления, которое происходит в паренхиме почки. В литературе низкий уровень иммунной защиты на местном уровне в мочевой системе носит название «иммунологическая пустыня» [35, 116].

Организм постоянно находится под защитой врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета. Но, несмотря на это, в последнее время растет число инфекционных заболеваний во всем мире, а это говорит в целом о снижении уровня иммунной резистентности в различных популяциях людей [37, 57, 148].

По современным данным, считается, что заболевание пиелонефритом

активирует в паренхиме органа последовательность реакций, приводящих к поражению эндотелия и появлению фиброзных изменений в тубулярном аппарате почки. В почке формируется целая закрытая система, в которой принимают участие макрофаги, нейтрофилы, тубулоинтерстициальный эпителий, и при всем этом основной целью их приложения является эндотелий. [8, 85, 113, 76].

Процесс воспаления является результатом активации клеток эндотелия и клеток крови, а это предполагает под собой реактивные изменения межклеточного взаимодействия. Исход заболевания в итоге определяет высокий уровень эндотоксинов во всех тканях и жидкостях организма, нарушение регуляции ответа на воспаление, объем иммунных, метаболических и дисциркуляторных изменений. Стандартные методы диагностики не отражают полную картину нарушения метаболизма в клетках при остром пиелонефрите, и все это указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов клеточного и гуморального иммунитета [48, 184, 61].

При атаке острого пиелонефрита в интерстициальной ткани почки появляются очаги воспаления с инфильтрацией, все это происходит вместе с деструктивным поражением канальцевого аппарата и отека паренхимы органа. Наиболее чувствительной зоной к инфекции в почке является мозговое вещество. Причиной этого являются особенности гистологического строения, интерстициальная ткань здесь развита хуже, вследствие чего там наблюдается высокая осмолярность, а это ведет к замедлению и снижению кровотока. Зачастую это дает возможность говорить о пути инфицирования органа, потому что при развитии воспалительного процесса в почке создаются условия для распространения бактерий, которые попадают туда уриногенным и гематогенным путем. Необходимо отметить, что в мозговом слое почек отмечается низкий водородный показатель и большая концентрация аммония, в отличие от коркового слоя. Все перечисленное является благоприятным условием для роста бактерий и подавления хемотаксиса лейкоцитов [71, 114, 178].

Проявление серозной или гнойной формы зависит от различных факторов, таких как: состояние макроорганизма, наличие другой патологии в мочевыводящих путях, вида и характера возбудителя, адекватности антибиотикотерапии. Первичный пиелонефрит носит серозный характер воспаления, но при гематогенном распространении инфекции может иметь и гнойный характер. Вторичный пиелонефрит в своем развитии может проходить стадии как серозного, так и гнойного воспаления [146, 150, 205].

Как уже сказано выше, развитие воспалительного процесса в мочевыводящей системе зависит от определенных факторов: состояния иммунитета организма и особенностей микроорганизма – возбудителя болезни. Семейство *Enterobacteriaceae*, а именно *E. coli* является основным возбудителем заболеваний мочевыводящих путей. По имеющимся в литературе данным, кишечная палочка вызывает пиелонефрит в 60-80% случаев, на *Enterococcus* и *Proteus* приходится по 5% случаев, *Klebsiella* выявляется всего в 4% случаев. Процент других бактерий растет при внутрибольничных и осложненных инфекциях мочеполовой системы. В основном, это *Proteus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Также стафилококк, как представитель грамположительной флоры, не утратил своего значения. Этиологическим фактором осложненного пиелонефрита чаще всего бывают: *Enterococcus faecalis* (12,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,1%), *Proteus spp* (18,3%) и *E.coli* (30,9%). При мочекаменной болезни, осложнившейся пиелонефритом, процент выявления синегнойной палочки увеличивается до 32,2% [3, 22, 160, 165].

И все же ведущее место принадлежит грамотрицательной флоре, в особенности кишечной палочке. Если взять за сто процентов всю грамотрицательную флору, определяемую при посеве мочи на питательные среды, то кишечной палочке принадлежит 86%. *E. coli* является сапрофитным микроорганизмом кишечника, но при снижении иммунной резистентности макроорганизма она становится патологической для него. Доказана роль полиморфизма цитокинов, рецепторов и других адапторных молекул, которые оказывают свое действие через систему врожденного иммунитета на примере

E. coli. Их эндотоксин стимулирует провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, а при их гиперпродукции может наступить септический шок и даже смертельный исход. Сейчас описано множество токсинов бактерий, которые осуществляют свое действие, индуцируя простагландины, систему коагуляционного гемостаза, тромбоцитарного звена, систему фибринолиза, каскада реакций системы комплемента, а так же через различные цитокины [10, 20, 145, 166].

В самом начале воспалительного процесса в том месте, где произошла инвазия бактерий, появляется обширная инфильтрация паренхимы лейкоцитами, преимущественно полиморфноядерными, а так же мононуклеарными клетками, причем позже там же появляются макрофаги и в самом конце плазматические клетки. Результатом попадания в кровь бактерий служит активация системы комплемента и выброс лимфокинов, обладающих хемотаксическим действием. Сначала повреждение ткани почки вызвано внедрением полиморфноядерных лейкоцитов, точнее вызванный ими антителонезависимый лизис, который происходит под действием цитотоксического фактора и различных ферментов. Усугубляет течение пиелонефрита уменьшение активности системы комплемента, которая влияет на уровень фагоцитарной активности, понижая его. Так же доказано, что при протекании пиелонефрита в тяжелой форме значительно уменьшается суммарная активность комплемента [99, 136, 210].

Серьезным агрессивным фактором микробного агента являются факторы вирулентности. Уропатогены обладают антибактерицидными, антилизосимными, антикомплемментарными, антиинтерфероновыми свойствами, у них есть защита от лизиса и фагоцитоза. Патогенные штаммы способны менять свой антигенный состав и обладать способностью к антигенной мимикрии. Используя Р-пили PapG II, бактерия взаимодействует с мочевым эпителием, тем самым вызывая иммунный ответ, который должен останавливать дальнейшее продвижение инфекции. Бактерии, контактируя с Toll – like receptors 4, которые имеются только на клеточной мембране, активируют синтез и вы-

свобождение воспалительных медиаторов: IL - 8, ФНО α , IL - 6, IL - 1, пептида MCP1, а также различных адгезивных молекулы. Благодаря этим медиаторам, в очаг устремляются нейтрофилы, которые активируют и направляют В-лимфоциты и Т-лимфоциты, а это реализуется путем выработки активных форм кислорода, хемокинов, цитолитических ферментов и цитокинов. В итоге, начало и исход воспалительного процесса зависит от функциональной и метаболической активности нейтрофилов [101, 105, 187].

Новые сведения об этиологии и иммунопатогенезе пиелонефрита дают возможность ученым по новому взглянуть на участие иммунитета в процессе воспаления. Клинические наработки и различные эксперименты в этой области дали возможность предположить защитную роль противомикробных антител. Родство чужеродных детерминант микроорганизма и паренхимы почки ведет к ослаблению иммунитета, в частности его противомикробного компонента. Учитывая это, происходит перекрестное воздействие на паренхиму почки с поражением ее ткани. Все это может быть фоном для рецидива или обострения патологического процесса. Большое значение принадлежит антигенам бактерий, которые способны длительный период находиться в фагоцитах образовавшегося патологического инфильтрата, находящегося в ткани почки.

Сформировавшиеся иммунологические комплексы способствуют увеличению количества нейтрофилов в воспалительном очаге, а также активации хемотаксиса. Освободившиеся биологические факторы стимулируют иммунные комплексы, которые действуя на мембраны клеток, повреждают последние. Из этого следует, что антимикробные антитела при воспалительном процессе в почках оказывают как защитное, так и повреждающее действие [71, 132, 170, 182].

Отмечено, что значительную роль в защите от бактериальных агентов играет фагоцитоз, и, в первую очередь, он зависит от лизоцима, лактоферрина, активности лейкоцитов и ферментов органелл, находящихся в самой клетке. Как указывалось ранее, при воспалении снижается активность систе-

мы комплемента, уменьшается активность фагоцитов, вместе все это осложняет воспалительный процесс и увеличивает риск развития гнойного пиелонефрита, а в последующем и сепсиса [12, 133, 151, 163, 164].

При фагоцитозе запускается дегрануляция нейтрофилов, и освобождаются различные лизосомальные ферменты. Нейтрофилам характерны две важнейшие функции. Первая – это продукция огромного количества различных цитокинов: фибробластического фактора роста, фактора активации тромбоцитов, колониестимулирующего фактора, интерлейкина-1, интерлейкина-8, интерлейкина-12, интерферона α , фактора некроза опухоли α и других. Второй функцией является поглощение и киллинг бактериальных агентов. Жизненный цикл нейтрофилов очень маленький: они находятся в крови приблизительно 10 часов, затем включается механизм апоптоза, и они погибают в тканях организма в течение 4-5 дней или сами моноциты фагоцитируют их. Если рассматривать патогенез нейтрофильных реакций, то он состоит из нескольких пунктов. Во-первых, это способность накапливаться в патологическом очаге, стремительно и активно выделять цитотоксины. Во-вторых, это способность чувствовать малейшие изменения постоянства внутренней среды организма и перемещаться в этот очаг. В-третьих, нейтрофилы содержат мощный разрушающий клетки и ткани потенциал, требующий активации. В-четвертых, сам нейтрофил оказывает влияние на разные звенья воспалительного процесса [75, 96, 158, 173].

Существует два функциональных статуса фагоцитов. Первый - «redox», при котором все процессы происходят с низкой активностью. Второй – активированный, возникающий при взаимодействии с определенными стимуляторами. Ими являются бактерии, которые, являясь мощными стимуляторами, усиливают функциональную активность фагоцитов [34, 52, 100, 137].

При заражении выход нейтрофилов в ткани занимает считанные минуты. Происходит эволюция моноцитов и нейтрофилов в наиболее совершенные клетки благодаря участию рецепторов интегринов и селектинов. На сегодняшний день открыто пять типов интегринов, они включают в себя по

три гетеродимера, структурированные из бета-цепи CD18 и трех альфа цепей CD11a, CD11b, CD11c. Селективных открыто два типа – это E (CD62 E) и L (CD62L). Нейтрофилы могут концентрироваться в патологическом очаге и запускать реакцию синтеза и выхода токсических для клетки веществ, что создает дисбаланс в системе «эффе́ктор-индукто́р» [47, 154, 183] .

Сама атака пиелонефрита связана с угнетением клеточного иммунитета. Присутствие воспалительного агента запускает пролиферацию клеток супрессоров, а они уже и определяют силу иммунного клеточного ответа. При этом, острое течение серозного пиелонефрита характеризуется запуском хелперной дееспособности лейкоцитов. Первой линией противомикробной защиты являются полиморфноядерные лейкоциты и гранулоциты. Именно они самыми первыми попадают в очаг с инфекцией, и от их фагоцитоза зависит удаление патологических микробных агентов [122, 162, 200].

Различные исследования показывают важную функцию цитокинов в исходе интерстициального склерозирования почек при воспалительном процессе и возможное использование цитокинов для постоянного наблюдения за состоянием паренхимы органа и в целом за иммунитетом организма. Основой иммунопатогенеза пиелонефрита служит пуск цитокинового каскада реакций, в который входит выделение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Уже изучено больше 100 интерлейкинов, факторов роста, интерферонов, даже изучена в них последовательность аминокислот, все они регулируют местный уровень защиты в паренхиме почки совместно с эпителием, соединительной тканью, кровяными клетками и эндотелием. Интерлейкины по своей природе пептидно-белковые факторы, интегрирующие молекулярные взаимодействия, а именно функциональную активность, рост и угнетение клеток, а так же апоптоз. Свойствами провоспалительных цитокинов являются усиление проницаемости мембран клеток и отечности ткани, активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, участие в воспалительном процессе при бактериальной инвазии [102, 124, 169, 185,189].

Достоверно определен целый спектр медиаторов, принимающих участие в патологическом процессе при пиелонефрите. К основным из них относятся: С-реактивный белок, рецепторный антагонист IL-1, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10. Установлено, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины могут быть ключом в диагностике практически любого воспалительного процесса [180, 201, 203].

Перейдем к описанию известных эффектов цитокинов при остром пиелонефрите. Провоспалительный IL-1 β вырабатывается воспалительными клетками, основное его действие – это высвободить другие медиаторы воспаления, а именно: рецепторы к адгезии, активные радикалы, металлопротеазы, цитокины, активные липиды, хемокины и факторы роста. Так же он влияет на пролиферацию макрофагов и на количество внеклеточного матрикса. Клинически все это проявляется подъемом температуры тела и активацией иммунной системы.

IL-6 является самым активным из провоспалительных цитокинов, он обладает многонаправленным действием в ходе воспалительной реакции. На ранних стадиях воспаления колебания его уровня в плазме более чувствительны, чем уровень С-реактивного белка. При остром пиелонефрите увеличение его уровня сочетается со значительным поражением эндотелия, что влияет на основные звенья патогенеза пиелонефрита: увеличивается синтез вазоконстрикторных медиаторов, усиливается проницаемость стенки сосудов, нарушается баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови, изменяется микроциркуляция. По данным мировой литературы при остром пиелонефрите активируется провоспалительное звено, а именно: IL-8, IL-6, IL-1 β , ФНО α . Так же доказана прямо пропорциональная зависимость количества концентрации их в плазме от уровня тяжести при остром пиелонефрите.

IL-4 является противовоспалительным цитокином и обладает свойством замедлять цитотоксическую способность макрофагов и Т-лимфоцитов. Вместе с другими цитокинами при остром пиелонефрите он улучшает про-

лиферацию тучных клеток. Ему отводится значительная роль в хронизации процесса воспаления в почках.

Еще одним представителем противовоспалительных цитокинов, играющих важную роль в генезе развития пиелонефрита, является IL-10, его действие заключается в уменьшении синтеза провоспалительных интерлейкинов: IL-1, IL-6, IL-8 [24, 156, 195, 197].

В обычных условиях макрофаги выделяют цитокин TNF α . TNF α производит выброс белков острой фазы, различных литических ферментов, индуцирует фагоцитоз и, самое главное, активирует эндотелий сосудов. Отрицательной стороной избытка этого цитокина является повреждение клеток и тканей почечной паренхимы, т.е. деструктивная реакция в тканях. Клинически это может быть выражено интоксикацией организма [70, 84, 112].

IL-23 является важным медиатором в воспалительном процессе: он усиливает ангиогенез, регулирует матричные металлопротеазы и снижает инфильтрацию клеток CD8+, а при взаимодействии с трансформирующим ростовым фактором бета 1 (TGF- β 1) и IL-6, он усиливает образование CD4+, а это является важным элементом противоинфекционной защиты.

Цитокин MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1) отвечает за увеличение макрофагов, лимфоцитов, моноцитов в очаге воспаления почечной паренхимы, также он активирует микрогенез цитокина TGF- β 1, который обладает просклеротическим эффектом из-за активации им фибробластов, что может приводить к тубулоинтерстициальному фиброзу и при дальнейшем течении пиелонефрита к развитию хронической почечной недостаточности. При повышении концентрации этого цитокина происходит переход фибробластов в миофибробласты, которые являются профиброгенными клетками. Под воздействием TGF- β 1 уменьшается синтез протеаз и увеличивается синтез их ингибиторов. Так же он регулирует апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и синтез коллагенов I, II, V типа, протеогликанов и фибронектина [19, 47, 179, 213].

Система интерферона, особенно I типа, так же является важным звеном иммунитета. Ведущее значение отводится ИФ α , который оказывает антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Последнее достигается благодаря клеточно-опосредованным действиям системы иммунитета, а это ведет к повышению интенсивности иммунного ответа, путем активации НК-клеток, CD8⁺ Т-киллеров, активации макрофагально-моноцитарной системы, ускорения дифференцировки В-лимфоцитов. Интерферон альфа регулирует уровень выработки иммуноглобулина А и экспрессирует молекулы главного комплекса гистосовместимости первого типа. И все это позволяет иммунной системе находить и распознавать инфицированные клетки. При воспалении интерферон активирует лейкоциты, которые находятся во всех слоях слизистой мочевыводящих путей, а это способствует элиминации очагов инфекции. Отрицательным моментом является то, что многие из урогенитальных патологических агентов способны вызывать супрессию интерферонов, а это, в свою очередь, требует патогенетической коррекции интерферонового статуса не только у больных острым пиелонефритом, но и при любой инфекции мочевыводящих путей [29, 98, 88, 149].

Изменению подвергается и Т-клеточное звено иммунитета: характерно снижение общего числа клеток CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, а также резкое увеличение CD8⁺ клеток. Что же касается В-клеточного звена иммунитета, то отмечено увеличение концентрации IgG и IgM, а также резкое увеличение выделения IgA [45, 82, 199].

Эпителий мочевыводящих путей является первым клеточным барьером при инвазии патогенных бактерий. Результатом повреждения является резкое увеличение в моче провоспалительных интерлейкинов IL-8, IL-6, IL-1 β . Эти интерлейкины инфильтрируют ткани мочевыводящих путей лейкоцитами и макрофагами, способствуя развитию воспаления в канальцах и интерстиции, а также отвечают за развитие синдрома системного воспалительного ответа. Повышение количества провоспалительных цитокинов в моче есть результат тесно связанных между собой процессов, которые поддерживают друг друга.

Это пропитывание всех тканей почки клетками воспаления, прогрессирующее фиброза, а также нарастание атрофии в структуре пораженного органа [55, 73, 152, 157].

Еще одним важным звеном в патогенезе острого пиелонефрита являются проапоптотические механизмы. Они мало изучены, но уже относятся к важным критериям тяжести иммунодефицитного состояния. При остром пиелонефрите возрастает количество CD95+ лимфоцитов, который является ключевым рецептором для активации апоптоза в почечной паренхиме. Все эти механизмы действуют под контролем системы FasL-FasR. Тесная связь между апоптозом и активностью противоинфекционного иммунитета позволяет точно прогнозировать течение и осложнения инфекций мочевыводящих путей [131, 155, 194].

Хирургическая операция на почке совместно с действием анестезиологического пособия вызывают стрессовую реакцию организма и всех его систем. Запускаются иммуносупрессивные механизмы, замедляются иммунные реакции, а также ряд различных метаболических нарушений. Выраженность иммунологических нарушений и состояния различных компонентов системы иммунитета зависит от формы протекающего воспаления. По одним данным, происходят сдвиги нормальной пролиферации T-клеточного звена лимфоцитов, меняется экспрессия антигенов комплекса гистосовместимости в тканях, нарушаются функции цитокинов, еще больше усугубляется процесс фагоцитоза, хемотаксиса и, что немаловажно, выработка активных форм кислорода. Другие работы в этой области говорят об изменении соотношения T-хелперов различных типов и разобщении регуляции и баланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов иммунитета. Доказано, что дезорганизация иммунных механизмов, которая произошла за счет операционного пособия, может приводить к развитию сепсиса. Важнейшее значение для хирургической урологии имеют деструктивные процессы в почке, возникающие при обструкции мочевыводящих путей, которая может быть связана с различными аномалиями развития, мочекаменной болезнью, онкологиче-

ским процессом в мочевых путях и забрюшинном пространстве, а так же гиперплазией предстательной железы у мужчин [142, 188].

В последнее время участились случаи атипичного течения данной патологии. Это связано, в том числе и с изменением принципов течения инфекционного процесса в условиях иммуносупрессии, возникающей при изменениях гомеостаза, что, в свою очередь, требует дальнейшего детального изучения механизмов местного и системного иммунитета. Современная медицина располагает значительным арсеналом знаний в диагностике форм пиелонефрита, но, несмотря на все это частота фатальных осложнений в виде инфекционно-токсического шока с сепсисом, хронической и острой почечной недостаточности приводит к высокой летальности таких больных. Целью лечения острого пиелонефрита должна быть профилактика сепсиса, сохранение органа и предотвращение рецидива заболевания [21, 25, 86,127].

Именно методы определения уровня различных медиаторов воспаления являются наиболее многообещающими при диагностике острого пиелонефрита, для оценки его тяжести и сокращения сроков лечения. Дальнейшее детальное и углубленное изучение иммунных механизмов даст возможность понять принципы течения болезни, а самое главное, улучшить возможности ее лечения. Только зная и понимая полностью все грани иммунопатогенеза воспалительного процесса, можно будет прогнозировать и влиять на развитие и исход болезни [11, 90].

1.2. Оксидантные нарушения у больных острым пиелонефритом

Двадцатый век, а в особенности его вторая половина, отметился большим количеством открытий в области оксидантных нарушений при различных заболеваниях. Большие успехи в этих направлениях принадлежат нашим ученым. Огромный вклад внес лауреат Нобелевской премии Н.Н. Семенов, академики Арчакова В.И., Владимирова Ю.А.; профессора Коган А.Х., Бурлакова Е.Б., Журавлева А.И. и другие. Началом послужило изучение обычных химических реакций, в результате чего и образовались частицы с нестабильной структурой – свободные радикалы. Выяснилось, что в живых системах, будь то растения или животные и даже человек, каждую секунду с определенной скоростью происходят важные для жизни свободнорадикальные реакции. Патология в этой обширной системе ведет к росту числа заболеваний и смерти населения. На сегодняшний день это является перспективной областью знаний и в ней работает большое количество научных исследователей и практикующих врачей. Выходит в печать огромное количество научных работ, посвященных нарушениям оксидантного равновесия при различных болезнях.

Урология не является исключением, и вместе с различными методами диагностики пиелонефрита, в последнее время широкое внимание приковано к изменениям биохимических процессов в организме человека. Пиелонефрит, как и любое воспалительное заболевание, в своей основе имеет метаболические нарушения, так как при воспалении вырабатывается большое количество активных форм кислорода. Одним из основных звеньев патогенеза, протекающих на молекулярном уровне, являются мембранопатологические механизмы, а особенно возникающий в очаге воспаления недостаток антиоксидантов, негативное действие процессов липопероксидации и разрушительное действие внутриклеточных фосфолипаз. Атака пиелонефрита, подразумевает собой изменения метаболизма в органе, что выражено окислительным стрессом, а далее дестабилизацией и разрушением клеточных мембран. Антибак-

териальные препараты, используемые для лечения пиелонефрита, не только действуют на микроорганизмы, но и принимают участие в повреждении органа путем увеличения токсического действия свободнорадикального окисления, тем самым принося вместе с пользой и вред [5, 78, 143].

Наличие активных форм кислорода является нормой для организма, доказано, что в определенных условиях они обладают патологическим действием на клетки почечной паренхимы. Иными словами высокомолекулярные вещества, такие как нуклеиновые кислоты, белки и липиды, подвергаются окислению. Но существование антиоксидантной системы, а именно ее ферментативного и неферментативного звена, ограничивает их разрушительную силу. В неферментативное звено входят низкомолекулярные гидрофильные и гидрофобные соединения (аскорбиновая кислота, глутатион, α -токоферол, хелатирующие ионы меди и железа). Их работа заключается в захвате свободных радикалов и затем замедления уже запущенной реакции синтеза новых радикалов, а также поглощения избыточной энергии, вырабатываемой этими радикалами. Ферментативное же звено составляет каталаза, глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Их механизм действия заключается в дезактивации активных форм кислорода в менее патогенные радикалы, такие как перекись водорода. Итогом их работы становится обычный кислород и вода. Самый начальный этап защиты находится под контролем супероксиддисмутазы, которая является главной составляющей антиоксидантной защиты, действуя путем ускорения реакции супероксидного аниона. Затем каталаза и глутатионпероксидаза увеличивают скорость окисления восстановленного глутатиона с присоединением одной молекулы воды или липидного пероксида, при этом каталаза расщепляет перекись водорода до воды и кислорода. В конце глутатионредуктаза увеличивает скорость восстановления дисульфидного глутатиона [18, 67, 107, 147, 198].

При остром пиелонефрите активные формы кислорода замедляют действие антиоксидантов. Все это может быть обусловлено и другими измене-

ниями, а именно гликированием супероксиддисмутазы. Свободнорадикальное окисление ведет к уменьшению концентрации в паренхиме почек и в крови больного витаминов С и Е, а также глутатиона [105, 139, 171].

Изначально оксидантным стрессом называлось состояние, при котором возникал дисбаланс с избыточным образованием активных форм кислорода. В настоящее время оксидантный стресс – это состояние, приводящее к повреждению клеток, которое заключается в различном соотношении оксидантов и антиоксидантов в биологической среде [46, 93, 94, 193].

Активные формы кислорода не повреждают клетку: они являются естественными продуктами, образующимися в митохондриях и цитоплазматических реакциях. Они всегда образуются первыми в реакциях и помогают образовываться другим радикалам. В норме при контроле антиоксидантной системы, при малой концентрации активные формы кислорода принимают участие в регулировании тонуса сосудов, в иммунной защите, а так же являются мессенджерами при передачи команд через мембрану клеток. Также они регулируют нормальный синтез лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, простациклинов. Они вырабатывают хемоаттрактанты, тем самым усиливают протеолитическую белковую активность, что вызывает прямое повреждающее и разрушающее действие на компоненты почечной ткани. В итоге активные формы кислорода принимают прямое участие в воспалении и ходе иммунного ответа.

Сам баланс между поступлением и удалением активных форм кислорода описывается в литературе как восстановительно-окислительное состояние клеток. Для поддержания жизнедеятельности и функционирования любых клеток необходим баланс образования активных форм, нейтрализация и удаление продуктов окисления. Физиологической функцией активных форм кислорода является поддержание микробоцидного состояния клетки [9, 17, 63, 206].

Вместе с цитокинами и другими компонентами системы иммунитета в течении воспалительного процесса в почках, в роли регуляторов выступают

активные формы кислорода. Более того, вместе с ними выбрасываются и цитокины, в основном провоспалительные, а это еще больше усиливает выработку оксидантов. Активные формы кислорода, продуцируемые фагоцитами при бактериальной инвазии, в норме действуют бактерицидно и запускают фактор транскрипции, а это, в свою очередь, приводит к индукции различных иммунных рецепторов и различных цитокинов. Множество исследований, проводимых в настоящее время, доказывают, что активные формы кислорода играют значительную роль в патогенезе пиелонефрита [49,103,168,204].

Уже накоплен значительный опыт, доказывающий немаловажную роль свободнорадикального окисления при различных заболеваниях почек. Существует два вида источников свободных радикалов: экзогенный и эндогенный. К первому относятся те факторы, которые действуют на организм снаружи, а именно табачный дым, ионизирующая радиация, техногенные загрязнения, ультрафиолет, озон, диеты с избыточным содержанием меди и железа. Ко второму виду источников относят процессы, происходящие в живом организме, такие как синтез энергии и обмен веществ. Макрофаги, гранулоциты, ксантиноксидазные и цитохромзависимые ферменты также способны выделять свободные радикалы. Более того сейчас выделяют три пути синтеза липидных радикалов. Первый путь – это неферментативный путь окисления полиненасыщенных жирных кислот, который включается экзогенными источниками радикалов. Вторым путем называется квазиферментным, в начале этого процесса принимают участие генерирующие активные формы кислорода, ферменты. К ним относятся миелопероксидазы, оксид азота продуцирующие ферменты, перекись водорода образующие ферменты и НАДФ-Н и НАД оксидазы совместно с ксантиноксидазами. Последний путь состоит из использования ферментов липоксигеназ и циклогеназ, которые замедляют процесс окисления арахидоната совместно с другими жирными кислотами, в результате чего образуются алифатические гидроксипероксиды и циклические эндопероксиды [44, 69, 126].

Главное место среди них занимают гипохлорная кислота, супероксида-нион, пероксинитрит, оксид азота и перекись водорода. Сам кислород опасности не несет, но учитывая его электронную структуру, он легко восстанавливается и образуется токсический интермедиат, супероксидазный анион. Длительная и активная продукция оксидантных частиц включает каскад свободнорадикального окисления, а это ведет к нарушению нормальных биохимических процессов в клетках организма. К наиболее разрушительным радикалам относятся алкоксильный радикал, липидный пероксирадикал и гидроксирадикал и в последние годы прибавившийся к ним оксид азота [59, 192, 207].

Кислород – один из самых активных в живом организме электронных акцепторов. Он является более чем в девяносто процентов случаев финальным продуктом свободнорадикальных окислений. При остром пиелонефрите клетками, которые вырабатывают активные формы кислорода, являются моноциты, нейтрофилы и мезангиальные клетки [16].

При пиелонефрите, как и любом другом инфекционном воспалении, выделяют несколько форм и путей метаболизма кислорода в реакциях пероксидации, будь то патологическое или регуляторное действие. Другие формы кислорода образуются при его постепенном восстановлении. При потере одного электрона образуется супероксидный радикал анион, который способен генерироваться в митохондриях из-за малого количества перенесенных электронов в эту дыхательную цепь. Это происходит при активировании в эндоплазматическом ретикулуме оксидоредуктаз, цитохрома P450 и различных мембранных оксидаз, к которым относится фермент ксантиноксидаза. Более мощное по силе окисление кислорода происходит при связывании протона с супероксидом аниона. На этой стадии вырабатывается пергидроксильный радикал, он по своей силе более мощный, чем супероксидный радикал-анион. В определенных обстоятельствах супероксидный радикал – анион способен создавать другую форму кислорода, которая отличается от обычной внутримолекулярной структурой электронов и обладает более высоким энергетиче-

ским уровнем, это синглетный кислород. Он обладает более мощной биохимической и реакционной способностью. Процесс его образования характеризуется хемилюминесценцией в видимой части спектра, благодаря этому и возможно говорить о процессе поведения активных форм кислорода в пораженном органе [111, 153, 177].

Другой активной формой является оксид азота, он по своей природе свободный радикал, и при нормальных условиях он координирует множество процессов не только в почках, но и во всем организме. Что касается почек, то в них он дилатирует различные сосуды, регулируя тем самым процессы перфузии, которые способны повреждать орган. Иными словами оксид азота регулирует перемещение электролитов и состояние гемодинамики в почке.

Оксид азота, являясь медиатором апоптоза и воспаления. Он относится к компонентам неспецифического иммунитета. Обладает способностью усиливать свое токсическое на клетки действие, реагируя совместно с супероксидным радикалом, в результате этого синтезируется гиперактивная токсическая для клеток и тканей молекула пероксинитрита. Тот или иной эффект зависит от нескольких факторов: наличие иных активных форм кислорода, уровень самого оксида азота, биохимического потенциала клетки и уровня ее развития. В малых концентрациях оксид азота замедляет адгезию и миграцию лейкоцитов, синтез цитокинов, а так же замедляет экспрессию адгезивных молекул. В больших же концентрациях он, взаимодействуя с воспалительными медиаторами, проявляет цитотоксическое действие. Ещё одной особенностью оксида азота является его участие в метаболизме арахидоновой кислоты, путем запуска действия фосфолипазы A₂, тем самым потенцируя выделение из фосфолипидов клеточной мембраны арахидоновой кислоты, а затем и выработку ее активных воспалительных метаболитов [31, 115, 141,211].

Инфекционно-воспалительный процесс в паренхиме почек ведет к дисбалансу между индуцибельной и конституционной звеньями продукции оксида азота, который реализуется увеличением реактивности индуцибельной

формы оксида азота синтетазы, совместно с потерей эндотелиальной азот-синтетазы. Сверхбыстрое, происходящее при оксидантном стрессе, превращение произведенного индуцибельного азота в пероксинитрит ведет к утрате антиагрегационных и сосудорасширяющих свойств азота, а так же индуцирует нитрозависимый стресс. В конечном итоге оксида азота выступает как цитостатик. В итоге все это еще более способствует развитию деструктивного процесса в почечной ткани [62, 121, 196, 79].

Изначальным звеном, запускающим свободнорадикальное окисление, является синтез анион-супероксид-радикала, который взаимодействуя с липидной структурой мембраны клетки, вырабатывает перекисные соединения. В реакции свободнорадикального окисления вступают все составляющие части клетки: углеводы, аминокислоты, белки, но, в большей степени, ненасыщенные жирные кислоты. Из-за этого процесс стал называться «перекисным окислением липидов». Окисление жирных кислот входящих в состав фосфолипидов протекает по свободнорадикальному пути. Результатом этого является образование неустойчивых гидроксиперекисей фосфолипидов, которые затем самостоятельно распадаются, это характеризует перекисное окисление как многоуровневый и разветвленный процесс. Скорость окисления напрямую зависит от жирокислотного состава мембран, металлосодержащих соединений разной валентности и структуры липидного слоя. Основываясь на субклеточном составе мембран, при одинаковых условиях, более высокой активности окисления подвержены мембраны эритроцитов, липиды мембран сыворотки крови и плазм, а так же липиды в мембране митохондрий. Причем это путь липидного окисления протекает не только в мембранах почечных структур и эритроцитов, но и других не только клеточных, но и внутриклеточных структурах, имеющих мембраны, такие как лизосомы, эндоплазматический ретикулум, митохондрии и другие. [74, 110, 134, 43].

При постепенном истощении полиненасыщенных липидов, синтезируются различные молекулярные вещества, которые способны изменять химические и физические свойства биологических мембран. Диеновая конъюга-

ция совместно с гидроперекисями действуют на первых этапах свободнорадикального окисления, тем самым они являются первичными продуктами свободнорадикального окисления, а именно это кетодиены и диеновые конъюгаты. В клетках с избыточным количеством диеновых конъюгатов происходит ускоренное уменьшение функциональности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, различных митохондриальных оксигеназ, цитохромоксидазы, аденилатциклазы, глутаматдекарбоксилазы и АТФ-азы. Что касается первичных продуктов при свободнорадикальном окислении белковых молекул, то здесь это аминокислотные остатки. Липидные перекиси являются легко разрушающимися веществами, что более выражено в реакциях с присутствием катализаторов, таких как ионы металлов, у которых переменная валентность, в результате чего образуются более стойкие вторичные продукты. К таким продуктам относятся диальдегиды и альдегиды, особенно малоновый диальдегид, который синтезируется за счет окисления углеводородных остатков жирных кислот и липидов. Увеличение концентрации малонового диальдегида свидетельствует о чрезмерной активации свободнорадикального окисления, а снижение ниже нормы – о подавлении липидного обмена. По своей природе малоновый диальдегид высоко химически активный и токсический агент. Избыточное накопление малонового альдегида ведет за собой снижение функциональности глюкозо-6-фосфатазы, ацетилхолинэстеразы и многих АТФ-аз, в эритроцитах и эндоплазматическом ретикулуле.

Продукты свободнорадикального окисления, которые имеют функциональные группы: кетонные, эпоксидные, альдегидные, карбоксильные, оказывают токсическое действие на живую клетку. Наибольшим разрушающим действием при этом обладают димеры и мономеры метил и этилолеата. При чрезмерной активности процессов свободнорадикального окисления белков и липидов, когда объектом окисления становятся огромное количество фосфолипидов мембран, и при этом значительно уменьшается количество непредельных фосфолипидов, интегральные белковые структуры оказываются «вмороженными» в твердую матрицу мембраны клетки. После чего меняется

конформационная активность цепи полипептидов, которая нужна при нормальной деятельности ферментативного звена, рецепторов и других функций клетки. Результатом этих действий является торможение комплекса Ca^{2+} -АТФ, а затем и удалением кальция из клетки, где и происходит их травматическое действие. Результатом активации свободнорадикального окисления является скопление окисленных фосфолипидов, которые способны образовывать перекисные кластеры, а это ведет к появлению гидрофильных пор в мембране с гидрофобной областью, и усилением ее проницаемости для различных ионов, а особенно для ионов кальция. Дальнейший процесс роста перекисных кластеров и продуктов окисления служит разделением и гибелью биомембраны.

Вторичные продукты окисления липидов и белков, а так же диальдегиды, способны взаимодействовать с азот-концевыми частями аминокислот и фосфолипидов, в результате этого появляются светящиеся конъюгированные соединения - основания Шиффа. Это наиболее стабильные продукты реакции свободнорадикального окисления, их удаление из организма происходит с очень медленной скоростью, следствием этого происходит их накопление в тканях органа. Эти основания по своей молекулярной структуре липопротеидные комплексы, входящие в состав липофусцина, и несут в себе мощную способность вступать в реакции, генерировать межмолекулярные сшивания и принимать участие в реакциях поликонденсации и полимеризации. В итоге биологические мембраны теряют свои природные характеристики, а увеличение оснований Шиффа является показателем, характеризующим хронизацию процессов избыточной активации свободнорадикального окисления [108, 148, 212].

Из-за перекисидации липидов перестраиваются химические и физические свойства структур мембран, в основном это фосфолипиды и белки. Результатом этого является уменьшение проницаемости мембраны, нарушение ионного транспорта, а также ухудшение активности ферментов в клетке. Далее подавляется функция натрий-калиевого насоса, а также снижается элек-

трический потенциал фосфолипидов мембраны. Результатом этого является нарушение процессов окисления в клетках и снижение метаболизма в этих клетках. Сам процесс пероксидации ведет к истощению антиоксидантов во всем организме, а не только в пораженном органе [30, 50, 80, 144].

Активированные процессы липопероксидации замедляют активность ферментов, патологически влияют на агрегацию тромбоцитов, изменяют реологические свойства крови, нарушают синтез молекул ДНК, а также вызывают и другие негативные последствия. Активированные при окислении и липопероксидации свободные радикалы губительно действуют на микроструктуру клеток и ДНК, выводя из строя действие ферментов. Когда же наступает избыток свободных радикалов, негативные изменения возникают во многих жизненно важных клеточных структурах [56, 58, 191, 202].

Процесс липопероксидации еще носит название свободно-радикальной аутоагрессии и является главным фактором разрушения клеток во всех тканях и органах при любых воспалительных процессах, в том числе и при остром и хроническом пиелонефрите. В зарубежной литературе это носит название свободнорадикальная патология [174, 117].

Для профилактики патологического действия и активирования механизмов липопероксидации применяют антиоксиданты. Это ингибиторы окисления, специфически реагирующие с различными свободными радикалами, результатом чего служит создание сопряженных соединений, которым не присущи процессы аутоагрессии. Выделяют высокомолекулярные соединения или еще их называют ферментные, являющиеся катализаторами, к которым относятся белки, связывающие ионы железа и меди, например, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, глутатионзависимые ферменты, каталаза и другие. Свойством этих антиоксидантов является строгая клеточная и органная локализация, а также высокая специфичность. Кроме того, к этой группе можно отнести лактоферрин, трансферрин, альбумины крови и ферритин, но они практически не проникают через мембранные барьеры. Эффекты ферментных антиоксидантов усиливают естественные антиоксиданты, к которым

относятся стероидные гормоны, витамин Е, серосодержащие аминокислоты, пептиды, фосфолипиды, производные γ -аминомасляной кислоты и продукты метаболизма эйкозаноидов. Все ферментные антиоксиданты действуют внутриклеточно, молекулярная масса энзимов, которые находятся внутриклеточно, не дает им выйти из клетки. К низкомолекулярным соединениям антиоксидантов относят и витамины К, Р, А, некоторые аминокислоты, токоферол, аскорбиновая кислота, глутатион, полиамины. Единой системы классификации антиоксидантной защиты нет, но можно выделить пять ее уровней. На первом уровне это обусловлено уменьшением количества кислорода в клетках и тканях в сравнении с атмосферным кислородом. Второй уровень – это восстановление четырехэлектронного внутриклеточного кислорода с помощью цитохромоксидазы, при котором не вырабатываются свободные радикалы. Третий уровень – элиминация перекисей водорода и супероксидного радикал-аниона. На четвертом уровне защита обусловлена свободнорадикальными ловушками. И на последнем (пятом) уровне происходит восстановление полиненасыщенных жирных кислот и гидроксиперекисей. Учитывая все это, можно утверждать, что эффективность функционирования антиоксидантной системы зависит от всех уровней системы [2, 64, 60, 118,].

Хотелось бы отметить, роль хирургической травмы, которую можно назвать запланированным необходимым стрессом, в процессах перекисного окисления липидов. Результатами такого стресса являются нарушения процессов липопероксидации и нормального функционирования дыхательной системы, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и, конечно же, выделительной. Хирургическое лечение и его последствия в виде гипоксии, ацидоза и течения раневого процесса в ходе лечения поддерживают процессы липопероксидации на фоне недостатка антиоксидантов. Проблема эта весьма актуальна и требует дальнейшего изучения [106, 175, 209].

В последние годы проявляют большой интерес к диагностике различных патологических процессов, посредством определения продуктов процесса липопероксидации различными методами, наиболее перспективным явля-

ется метод хемилюминесценции. Все продукты липопероксидации можно определять в крови, моче и других биологических средах. Изучение коррекции свободнорадикального окисления и активации антиоксидантной системы позволит улучшить эффективность лечения пиелонефрита и воздействовать напрямую на механизм патогенеза любого заболевания [159, 181,119].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Под нашим наблюдением были пациенты с подтвержденным диагнозом острый пиелонефрит, находившиеся на стационарном лечении в урологическом отделении ОБУЗ КГКБ СМП г. Курска и урологическом центре НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» (г. Москва), в период 2014 – 2015 гг. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование согласно стандартам.

В исследование были включены 62 пациента (женщины в возрасте $41,5 \pm 3,9$ лет) 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 на участие в проводимых исследованиях, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, вовлечение в процесс одной почки. Критериями исключения являлись: отказ от проводимого исследования, двусторонний процесс поражения, наличие специфических инфекций, передаваемых половым путем, наличие соматической патологии в стадии неполной ремиссии и стадии обострения, аллергических реакций на проводимое лечение.

Диагноз острого пиелонефрита и тяжесть процесса определялись после комплексного стандартного обследования, которое включало: жалобы, анамнез болезни и анамнез жизни пациента, обследование локального статуса, общий анализ мочи и общий анализ крови, биохимическое исследование крови, инструментальное обследование (ультразвуковое исследование мочевой системы, рентгенологическое обследование в объеме обзорной и экскреторной урографии).

Критериями диагностики пиелонефрита и формы воспаления у исследуемых больных являлось: 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 формулы влево, в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10^4 КОЕ/мл.

Больные ОСП (1 группа, 35 человек), получали консервативную терапию согласно стандартам лечения и оказания медицинской помощи: внутривенную антибактериальную, которая состояла из комбинации антибиотиков разных групп (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны), инфузионно-детоксикационную, противовоспалительную терапию. Так же при лечении назначались антикоагулянты и дезагреганты.

Пациентам с ОГП (2 группа, 27 человек), выполнялось оперативное лечение с целью дренирования почки, чрескожная нефростомия под ультразвуковым контролем. После дренирования начиналась стандартная антибактериальная терапия, включающая в себя меропенем, внутривенно, капельно, противовоспалительную и инфузионно-детоксикационную терапию. Использовались также антикоагулянты, витамины и дезагреганты. Взятие крови происходило до начала комплексного лечения, после оперативного пособия на почке и перед выпиской пациента из стационара, примерно это были 10-е-15-е сутки после лечения.

Группа контроля состояла из 15 здоровых добровольцев-доноров того же возраста.

Для оценки информативности качественных факторов и создания на основе их прогностической модели использовался нейромиметатор NeuroPro 0,25. Для этого был проведен ретроспективный анализ 206 историй болезни больных, находившихся на стационарном лечении.

2.2. Методы лабораторных исследований

Для определения иммунологических показателей забирали кровь из локтевой вены утром натощак, объемом 10 мл в стеклянные пробирки, затем центрифугировали и помещали полученную нами сыворотку крови в пробирки типа Ерpendorf, затем замораживали при температуре -35°C . У больных острым первичным пиелонефритом производился забор средней порции мочи при акте мочеиспускания, у пациентов с острым вторичным пиелонефритом получали для исследования мочу из нефростомы. Общий анализ крови получали стандартным общепринятым способом.

Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, после выделения гранулоцитов из цельной крови на градиенте плотности фиколл-урографина ($d=1,077$), определяли по фагоцитарному показателю (проценту фагоцитирующих из 100 подсчитанных нейтрофилов), фагоцитарному числу (среднему количеству поглощенных латексных частиц на фагоцит) и фагоцитарному индексу активности [81].

Кислородзависимую активность оценивали по стимулированному и спонтанному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-ст. и НСТ-сп.), индексу стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов [40].

Уровень цитокинов (IL-1RA, IL-8, ИЛ-10,ФНО, IL -2, ИФ α , IL-1 α), классов иммуноглобулинов А М, G и СРБ определяли в исследуемом биоматериале 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 (ацилгидроперекиси и малоновый диальдегид – с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия) на спектрофотометре «Апель-330» (Япония) при диапазоне волны 535нм и 570 нм.

Для оценки антиоксидантной системы использовали иммуноферментный анализ с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 нм, 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. Антиоксидательную активность, оценивали способом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{NO}) определяли спектрофотометрическим методом при помощи реактива Грисса и детекцией образовавшихся продуктов при спектре волны 540 нм.

Фиксация всех полученных с помощью иммуноферментного анализа данных производилась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

2.3. 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 сравнения количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$ [66].

Частотный анализ, который оперирует риском формирования патологии по конкретным показателям заданной 2-3 степени в популяции больных, проводили с предварительным определением степени изменения показателей. Степень расстройств для исследуемых лабораторных показателей иммунного статуса определяли по указанной формул [36, 38]:

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель здорового}} - 1 \right] \times 100\%. \quad (1)$$

Если выявлялись изменения лабораторных иммунных и оксидантных параметров до 33%, то это оценивалось как 1-я степень, от 34 до 66% - вторая степень, выше 66% - третья степень.

По всем исследуемым показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности:

$$K_j = \frac{2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}, \quad (2)$$

где σ_1, σ_2 это средние квадратичные отклонения, а M_1 и M_2 это средние арифметические величины показателей.

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу расстройств путем выбора из всех изученных параметров иммунного статуса трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы.

Рейтинговый алгоритм определяли по величине степени расстройств. Для этого исследованные параметры оксидантного и иммунного статусов

выстраивались в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [92].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Иммунные и оксидантные нарушения на системном и локальном уровне при остром серозном и гнойном пиелонефрите

Процесс воспаления является основным в патогенезе пиелонефрита, он протекает в ее интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системе, но когда патоген попадает во внутреннюю среду организма происходит мобилизация иммунной системы. Те изменения, которые при этом происходят, являются ключевыми для понимания механизма развития воспалительного процесса, его течения и исхода. Научные данные о иммуногенезе развития серозной и гнойной формы пиелонефрита не достаточно изучены. Имеются общие данные, но конкретного разделения по формам в литературе не встречается. Тем не менее, знание этих механизмов и коррекция нарушений может снизить риск ряда осложнений, повысит эффективность лечения и предотвратить риск хронизации процесса.

Первым звеном диагностики любой болезни является определение стандартных лабораторных показателей. Самым распространенным, простым и достаточно информативным является общий анализ крови, при котором для следования используется капиллярная кровь из пальца. Его суть заключается в оценке форменных элементов крови. Помимо числа эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определяется процентное количество всех видов лейкоцитов, количество гемоглобина, форму и размер эритроцитов. Все это позволяет диагностировать многие болезни, а что самое главное точно оценивать динамику процесса воспаления и эффективность проводимой терапии.

Другим не менее значимым стандартным лабораторным показателем является общий анализ мочи. В норме моча всегда должна быть стерильна. В ней можно выявить наличие белка, глюкозы, кетоновых тел, микроскопировать осадок и определить клетки эпителия, лейкоциты, эритроциты. Так же определяется относительная плотность мочи, как показатель концентрационная функции почек. При подозрении на воспалительный процесс, который

выявлен в мочевыводящей системе, проводят посев мочи на питательные среды, а затем определяют наличие патогенного возбудителя.

Для биохимического анализа, кровь берется из вены, и с помощью биохимических методов определяются электролиты крови, ферменты, характеризующие состояние отдельных органов и систем органов, количество общего белка с фракциями. При исследовании определяют содержание продуктов обмена, которые при нормальных условиях выводятся почками (мочевина и креатинин).

Проводя анализ изменений, в стандартных лабораторных показателях до начала базисного лечения, в группах больных с острым серозным и гнойным пиелонефритом нами отмечены однотипные, характеризующие воспалительный процесс изменения. Так в крови у пациентов с серозной формой пиелонефрита повышался уровень лейкоцитов, с увеличением палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, повышался лейкоцитарный индекс и индекс сдвига лейкоцитов, возрастало СОЭ. В биохимическом анализе крови увеличивался уровень креатинина крови, уровень СРБ. В моче было большое количество лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток, высокой концентрацией было и содержание микроальбумина. Во второй группе эти изменения были более выраженными в своих значениях, в сравнении с первой группой, что соответствует гнойной фазе воспаления (табл. 1).

Таблица 1

**Стандартные лабораторные показатели крови и мочи
больных ОСП и ОГП (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	
		Здоровые	Острый пиелонефрит				
			серозный		гнойный		
			перед лечением	после лечения	перед лечением	после лечения	
Кровь							
Цветной показатель	-	0,95±0,02	0,98±0,01	0,98±0,02	0,95±0,01	0,96±0,01	
Гемоглобин	г/л	141,4±6,3	139,7±4,1	130,3±3,6	137,2±4,4	129,9±8,4	
Эритроциты	10 ¹² /л	4,2±0,2	4,3±0,1	4,0±0,1	4,3±0,1	4,1±0,2	
Лейкоциты	10 ⁹ /л	6,8±0,5	12,8±1,1 ^{*1}	5,8±0,4 ^{*2}	11,9±1,1 ^{*1}	6,5±0,4 ^{*4}	
СОЭ	мм/час	9,3±2,2	21,5±3,5 ^{*1}	24,9±4,1 ^{*1}	24,3±2,8 ^{*1}	22,5±4,5 ^{*1}	
Нейтрофилы	ПЯ	%	4,0±0,5	8,0±1,4 ^{*1}	3,0±0,5 ^{*2}	11,1±1,8 ^{*1}	4,8±0,7 ^{*4}
		10 ⁹ /л	0,25±0,03	1,1±0,2 ^{*1}	0,2±0,03 ^{*2}	1,4±0,2 ^{*1}	0,3±0,05 ^{*4}
	СЯ	%	56,4±2,4	73,0±1,7 ^{*1}	58,0±1,8 ^{*2}	68,1±2,4 ^{*1}	57,8±2,6 ^{*4}
		10 ⁹ /л	3,6±0,3	9,3±0,7 ^{*1}	3,4±0,3 ^{*2}	8,3±0,9 ^{*1}	3,8±0,3 ^{*4}
Лимфоциты	%	33,2±2,1	16,0±1,6 ^{*1}	33,0±1,7 ^{*2}	17,7±1,9 ^{*1}	28,3±2,4 ^{*4}	
	10 ⁹ /л	2,2±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,2	1,8±0,2	
Эозинофилы	%	1,9±0,06	0,3±0,06 ^{*1}	1,2±0,03 ^{*1,2}	0,3±0,05 ^{*1}	1,3±0,05 ^{*1,4,5}	
	10 ⁹ /л	0,18±0,02	0,04±0,02 ^{*1}	0,06±0,01 ^{*1}	0,02±0,01 ^{*1}	0,08±0,03 ^{*1,4}	
Моноциты	%	4,5±0,2	2,8±0,2 ^{*1}	4,9±0,5 ^{*2}	2,8±0,3 ^{*1}	5,9±0,5 ^{*1,4}	
	10 ⁹ /л	0,4±0,03	0,4±0,05	0,3±0,02 ^{*1,2}	0,4±0,03	0,5±0,08	
ИСЛ	-	1,7±0,04	5,1±0,2 ^{*1}	1,7±0,05 ^{*2}	4,5±0,3 ^{*1}	2,0±0,04 ^{*1,4}	
Общий белок	г/л	65,9±4,9	72,6±3,4	72,2±4,7	67,1±2,1	66,1±3,4	
Билирубин общий	мкмоль/л	9,1±0,9	17,0±2,8 ^{*1}	13,9±1,1 ^{*1}	14,3±1,4 ^{*1}	11,1±1,1 ^{*4}	

ЛИИ	-	1,5±0,03	5,0±0,1 ^{*1}	1,6±0,02 ^{*2}	4,5±0,2 ^{*1}	2,0±0,03 ^{*1,4}
СРБ	мг/дл	2,8±0,2	4,9±0,6 ^{*1}	2,7±0,1 ^{*2}	5,6±0,7 ^{*1}	3,2±0,2 ^{*4}
Цистатин	мг/л	0,75±0,05	0,46±0,07 ^{*1}	0,68±0,06 ^{*2}	0,78±0,05 ^{*2}	0,66±0,07
Креатинин	мкмоль/ л	75,0±5,5	87,1±6,1 ^{*1}	76,7±5,5	111,0±20,2 ^{*1}	88,9±16,3
Билиру- бин непрямой	мкмоль/ л	6,0±0,7	10,0±1,7 ^{*1}	8,9±1,6 ^{*1}	10,3±1,7 ^{*1}	7,1±0,7 ^{*4}
Мочевая кислота	мкмоль/ л	220,5±14	238,8±16,1	225,1±13,5	301,5±26,7 ^{*1,2}	246,4±15,2 ^{*4}
Мочевина	ммоль/л	4,1±0,4	4,2±0,3	4,8±0,5	10,5±1,9 ^{*1,2}	5,3±1,2 ^{*4}
Билиру- бин прямой	мкмоль/ л	3,1±0,5	7,0±1,4 ^{*1}	5,0±0,6 ^{*1}	4,3±0,9 ^{*2}	4,0±0,6
Моча						
Эпители- альные клетки	п/зр	2,4±0,5	6,1±1,2 ^{*1}	3,2±0,6 ^{*2}	5,6±1,2 ^{*1}	2,6±0,4 ^{*4}
Эритро- циты	п/зр	1,4±0,6	3,1±0,7 ^{*1}	1,7±0,3 ^{*2}	10,1±1,2 ^{*1,2}	1,9±0,4 ^{*4}
Белок	г/л	0,03±0,01	0,02±0,01	0,04±0,02	0,16±0,05 ^{*1,2}	0,06±0,03 ^{*4}
Удельный вес	г/л	1014,0±2,0	1013,9±1,6	1017,7±3,4	1013,5±2,2	1015,4±2,2
Лейкоци- ты	п/зр	2,2±0,8	50,1±8,6 ^{*1}	3,5±1,0 ^{*2}	39,4±7,6 ^{*1}	9,9±2,9 ^{*1,4}
Цистатин	мг/л	0,22±0,0 2	0,07±0,02 ^{*1}	0,06±0,02 1	0,28±0,07 ^{*2}	0,03±0,01 1,4
Мик- роальбу- мин	мг/л	16,4±1,3	38,5±4,7 1	42,8±4,2 ^{*1}	192,8±6,3 ^{*1,2}	93,2±8,0 3,4

Примечание: звездочкой отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между показателями больных ОСП и ОГП; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Цитокиновое звено давно описывается в литературе, как один из важных компонентов процесса воспаления при остром пиелонефрите. Одни авторы и работы показывают динамику до начала лечения, при которой возрастают значений показателей в сыворотке крови (ФНО, IL -6, IL-1RA, IL -8),

однако, в этих работах отсутствует деление больных по формам заболевания (серозная или гнойная) [83]. Другие работы описывают уменьшение уровня провоспалительных цитокинов при остром пиелонефрите, обосновывая это нарушением иммунных механизмов защиты, но не указывая на то, какой была эта форма пиелонефрита - серозной или гнойной [41,125].

У больных с ОСП перед началом базисного лечения в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ИФ α , ФНО, ИЛ -2, ИЛ -8, ИЛ-1RA, и разнонаправленное изменение противовоспалительных цитокинов. У больных с ОГП выявлено увеличение уровня провоспалительных, ИФ α , ИЛ -2 и снижение противовоспалительных цитокинов. Уровни в плазме крови ИЛ-1RA, ИФ α , ФНО не менялись в сравнении с исследованием иммунологических параметров при поступлении пациентов в стационар (табл. 2).

Таблица 2

Лейкоформула и цитокиновый спектр плазмы крови у больных острым пиелонефритом до начала базисного лечения (M \pm m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	Больные острым пиелонефритом	
			серозный	гнойный
			до лечения	до лечения
ИЛ -10	пкг/мл	2,9 \pm 0,05	11,9 \pm 1,1 ^{*1}	1,3 \pm 0,09 ^{*1,2}
ПЯ	10 ⁹ /л	0,25 \pm 0,03	1,1 \pm 0,2 ^{*1}	1,4 \pm 0,2 ^{*1}
ИЛ-1RA	пкг/мл	450,4 \pm 12,7	123,4 \pm 2,1 ^{*1}	326,4 \pm 13,3 ^{*1,2}
СЯ	10 ⁹ /л	3,6 \pm 0,3	9,3 \pm 0,7 ^{*1}	8,3 \pm 0,9 ^{*1}
ИЛ -2	пкг/мл	0,2 \pm 0,03	182,5 \pm 8,4 ^{*1}	33,9 \pm 1,4 ^{*1,2}
Моноциты	10 ⁹ /л	0,4 \pm 0,05	0,4 \pm 0,05	0,4 \pm 0,03
ИЛ -8	пкг/мл	24,7 \pm 1,9	52,6 \pm 2,3 ^{*1}	55,2 \pm 3,6 ^{*1}
ИФ α	пкг/мл	6,2 \pm 0,8	27,3 \pm 1,7 ^{*1}	167,3 \pm 5,1 ^{*1,2}
ИЛ -1 α	пкг/мл	3,8 \pm 0,3	20,4 \pm 1,1 ^{*1}	14,3 \pm 1,0 ^{*1,2}
Лимфоциты	10 ⁹ /л	2,2 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1 ^{*1}	2,0 \pm 0,18 ^{*1}
Лейкоциты	10 ⁹ /л	6,8 \pm 0,5	12,8 \pm 1,1 ^{*1}	11,9 \pm 1,1 ^{*1}
ФНО	пкг/мл	5,8 \pm 0,7	36,8 \pm 1,9 ^{*1}	23,6 \pm 1,6 ^{*1,2}

Изучая состояние системы комплемента у больных с ОСП, перед лечением, в плазме крови определено 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, уровни ЦИК снижались. В показателях больных с ОСП перед базисным лечением определены схожие изменения с ОСП по направленности показателей иммуноглобулинов и системы комплемента, за исключением нормального уровня ЦИК и повышенного уровня фактора Н (табл. 3).

Таблица 3

Состояние системы комплемента и иммуноглобулинов при остром пиелонефрите ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	Больные острым пиелонефритом	
			серозный	гнойный
			перед лечением	перед лечением
Фактор Н	мкг/мл	142,3±8,4	107,7±7,3 ^{*1}	113,5±2,7 ^{*1}
IgA	мг/мл	1,6±0,08	2,6±0,05 ^{*1}	4,4±0,3 ^{*1,2}
C_5	нг/мл	8,3±0,6	17,8±1,2 ^{*1}	15,7±1,7 ^{*1}
ЦИК	%	92,6±2,4	72,7±3,9 ^{*1}	89,5±5,3 ^{*2}
IgM	мг/мл	3,7±0,2	5,1±0,7 ^{*1}	4,5±0,4 ^{*1}
C_4	мг/дл	24,8±2,1	48,1±3,9 ^{*1}	40,4±4,0 ^{*1}
C_1 -инг.	мкг/мл	250,1±12,3	203,5±10,9 ^{*1}	224,2±11,5 ^{*1}
IgG	мг/мл	7,9±0,6	26,6±1,2 ^{*1}	25,1±0,8 ^{*1}
C_{3a}	нг/мл	45,4±3,3	22,4±1,1 ^{*1}	22,8±0,9 ^{*1}
C_{5a}	нг/мл	3,8±0,07	5,1±0,05 ^{*1}	4,97±0,05 ^{*1}
C_3	мг/дл	58,3±4,1	40,2±3,1 ^{*1}	39,4±2,8 ^{*1}

Первой линией защиты являются клетки, которые могут фагоцитировать, и тем самым элиминировать чужеродные организму агенты. Этими клетками являются эпителиальные, миелоидные и лимфоидные клетки. Общеизвестно, что нейтрофильные гранулоциты являются особым пулом

клеток, которым присуща не только фагоцитарная функция, но и способность регулировать и активировать иммунную систему. Основной же функцией нейтрофильных гранулоцитов является поддержание иммунного гомеостаза [138]. При изучении функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, исследуемых в периферической крови у больных ОСП, на момент поступления в стационар было выявлено значительное уменьшение интенсивности и активности фагоцитоза, а именно снижение ФИ на 41%, ФЧ на 21% и ИАФ на 54%. Повышалась и кислородозависимая активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. Тесты НСТ-ст. и НСТ-сп. были значительно выше показателей контрольной группы на 63,7% и 69,3%. Функциональный резерв нейтрофилов был выше на 60%, а индекс стимуляции был снижен на 16,7% по сравнению с контрольной группой.

В группе пациентов с ОГП показатели интенсивности и активности фагоцитоза в сравнении с контрольной группой были также снижены: ФИ на 26,9%, ФЧ на 28,2% и ИАФ на 48,2%. Что касается кислородозависимых систем у пациентов с ОГП, их активность в разы 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 в 2,7 и 2,6 раза. Неоспоримым фактом является различие показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при гнойной и серозной формах пиелонефрита. Имеет место достоверное увеличение показателей ИАФ и ФИ при ОГП.

Достаточно большая разница установлена и в отношении показателей кислородозависимой активности нейтрофильных гранулоцитов. Значительно выше оказались значения НСТ-сп. и НСТ-ст. в группе пациентов с ОГП, одновременно с выраженным понижением ФРН и ИСН у этой же группы больных.

В сравнении показателей функциональной активности НГ в крови у пациентов с гнойной и серозной формами пиелонефрита установлено: стойкое повышение ИАФ и ФИ при гнойной форме пиелонефрита. Однако большое различие выявлено в абсолютном отношении, показателей НСТ-сп. и

НСТ-ст. при ОГП в сравнении с ОСП. Также при сравнении показателей этих же форм болезни существенно были снижены ФРН и ИСН (табл. 4).

Таблица 4

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при ОСП и ОГП (M±m)

показатели		единицы измерения	1	2	3
			здоровые	Больные острым пиелонефритом	
	серозный	гнойный			
		перед лечением		перед лечением	
интенсивность активности и фагоцитоза	ИАФ	-	5,6±0,1	2,6±0,2 ^{*1}	2,9±0,1 ^{*1}
	ФЧ	абс.	7,1±0,3	5,6±0,2 ^{*1}	5,1±0,3 ^{*1}
	ФИ	%	79,1±3,1	46,8±3,2 ^{*1}	57,8±4,2 ^{*1,2}
активность кислородзависимых систем	ИСН	-	3,0±0,07	2,5±0,1 ^{*1}	1,1±0,02 ^{*1,2}
	НСТ-стим.	%	23,3±3,4	64,2±2,1 ^{*1}	74,6±2,1 ^{*1,2}
	ФРН	%	15,4±1,1	38,5±2,7 ^{*1}	5,9±0,2 ^{*1,2}
	НСТ-сп.	%	7,9±0,4	25,7±2,4 ^{*1}	68,7±2,4 ^{*1,2}

Изучая оксидантные показатели первой группы больных 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. Сравнивая 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.

В оксидантных показателях эритроцитов, у пациентов с ОСП было по-

вышено содержание АГП и МДА, несмотря на то, что остальные параметры были не изменены. Пациенты с ОГП, в сравнении с пациентами ОСП имели повышенные показатели ПОЛ, нитратов и нитритов. Сниженными были показатели активности антиоксидантных систем.

Что же 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. Существенно была увеличена концентрация продуктов перекисного окисления липидов и стабильных метаболитов азота, сниженными же были факторы антиоксидантной защиты (табл. 5).

Таблица 5

Оксидантные показатели на системном и локальном уровне при ОСП и ОГП (M±m)

Показатели	единицы измерения	1	2	3
		здоровые	Больные острым пиелонефритом	
			серозный	гнойный
			перед лечением	перед лечением
Показатели оксидантного статуса плазмы крови				
МДА	мкмоль/л	0,24±0,02	0,75±0,08 ^{*1}	4,4±0,2 ^{*1,2}
АГП	у.е.	0,13±0,01	0,38±0,03 ^{*1}	1,3±0,06 ^{*1,2}
ОАА	%	41,0±0,5	36,3±0,4 ^{*1}	37,4±0,3 ^{*1}
СОД	у.е.	15,7±0,4	16,6±0,5	8,3±0,4 ^{*1,2}
Каталаза	мкат/л	11,2±0,2	15,4±0,5 ^{*1}	8,6±0,3 ^{*1,2}
Неоптерин	нмоль/л	4,2±0,3	4,6±0,2	3,1±0,1 ^{*1,2}
СМ _{NO}	мкмоль/л	0,8±0,02	1,7±0,1 ^{*1}	2,4±0,05 ^{*1,2}
Показатели оксидантного статуса эритроцитов				
МДА	мкмоль/л	0,32±0,02	0,41±0,02 ^{*1}	0,85±0,04 ^{*1,2}
АГП	усл. ед.	0,1±0,01	0,22±0,03 ^{*1}	0,4±0,03 ^{*1,2}
Каталаза	мккат/л	12,7±0,9	12,2±0,5	8,4±0,5 ^{*1,2}
СОД	усл. ед.	11,2±0,8	10,2±1,3	8,4±0,5 ^{*1,2}
СМ _{NO}	мкмоль/л	0,23±0,01	0,25±0,02	0,81±0,03 ^{*1,2}

Показатели оксидантного статуса мочи				
СМ _{NO}	ммоль/л	0,3±0,02	1,1±0,04 ^{*1}	2,3±0,2 ^{*1,2}
АГП	у.е.	0,11±0,02	0,23±0,04 ^{*1}	0,86±0,05 ^{*1,2}
Неопте-рин	нмоль/л	2,3±0,2	2,4±0,1	1,8±0,08 ^{*1,2}
Каталаза	мкат/л	7,8±0,2	12,0±0,3 ^{*1}	5,7±0,6 ^{*1,2}
СОД	у.е.	7,1±0,3	7,5±0,3	5,2±0,2 ^{*1,2}
МДА	мкмоль/л	0,2±0,02	0,52±0,05 ^{*1}	1,7±0,2 ^{*1,2}

Моча должна первой реагировать и менять свои показатели в соответствии с патологическим процессом. Полученные в ходе исследования данные об уровне цитокинов и комплимента в моче не противоречит уже имеющимся данным. Что объясняется наличием и реакцией рекрутированных и резидентных клеток почечного эпителия на чужеродные паттерны.

В исследуемой моче пациентов с ОСП была повышенной концентрация всех исследуемых нами цитокинов. Исключением были IL-4, который имел нормальное значение. Так же определены повышенные концентрации содержания компонентов системы комплимента C5 и C3, при этом нормальными были остальные показатели системы комплемента.

У пациентов с ОГП, при госпитализации в стационар и до начала базисного лечения, определено значительное повышение, в сравнении с серозной формой пиелонефрита, практически всех иммунологических показателей, исключение составил показатель фактора Н (табл. 6,7).

Таблица 6

**Цитокины мочи больных острым серозным и гнойным пиелонефритом
перед началом базисного лечения (M±m).**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		здоровые	Форма острого пиелонефрита	
			серозная	гнойная
			перед лечением	перед лечением
TNFα	пкг/мл	5,2±0,6	9,2±0,5* ¹	15,8±2,2* ^{1,2}
IL-1β	пкг/мл	0,11±0,02	0,29±0,02* ¹	0,31±0,02* ¹
IL-6	пкг/м	3,1±0,4	10,5±1,8* ¹	11,7±1,4* ¹
IL-8	пкг/мл	3,3±0,2	7,3±0,5* ¹	12,2±1,3* ^{1,2}
IFNα	пкг/мл	3,0±0,1	8,2±0,3* ¹	16,3±0,3* ^{1,2}
IFNγ	пкг/мл	0,9±0,1	1,2±0,07	3,0±0,2* ^{1,2}
IL-4	пкг/мл	6,4±0,5	7,4±0,4* ¹	14,3±0,8* ^{1,2}
IL-10	пкг/мл	44,2±2,5	12,3±0,5* ¹	19,8±1,7* ^{1,2}
IL-1RA	мг/дл	3,2±0,1	11,7±0,2* ¹	26,4±1,4* ^{1,2}

Таблица 7.

**Показатели системы комплемента в моче больных острым серозным и
гнойным пиелонефритом перед началом базисного лечения (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		здоровые	Форма острого пиелонефрита	
			серозная	гнойная
			перед лечением	перед лечением
C4	мг/дл	2,0±0,4	1,9±0,2	15,7±1,3* ^{1,2}
C5	нг/мл	0,07±0,02	0,47±0,06* ¹	1,1±0,06* ^{1,2}
C-1 инг.	мкг/мл	25,0±3,1	29,2±4,0	41±4,8* ^{1,2}
Фактор Н	мкг/мл	15,0±1,6	13,0±2,1	10,9±1,8* ¹

Учитывая полученные данные, можно утверждать, что при ОСП и ОГП имеют место однотипные изменения иммунологических показателей, в параметрах приобретенного и врожденного иммунитета, а именно: увеличение уровня провоспалительных цитокинов с уменьшением содержания противовоспалительных при гнойной форме, их диспропорцией при серозной форме пиелонефрита, снижение активности фагоцитоза, уменьшение функционального резерва нейтрофилов, повышение метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов, диспропорция компонентов системы комплемента, увеличение продукции иммуноглобулинов, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. В целом, полученные в ходе работы данные, описанные в этой главе, можно трактовать как наличие у пациентов дисбаланса иммунологической реактивности на фоне происходящего в организме воспаления.

3.2. Клинико-лабораторная эффективность базового лечения острого гнойного и серозного пиелонефрита

В данной главе описаны результаты собственных исследований, в которых отражена лабораторная эффективность базисного лечения острого пиелонефрита в условиях стационара, а именно его серозной и гнойной формы.

После лечения практически все стандартные показатели нормализовались, или приближались к нормальным значениям. Нормализовался уровень лейкоцитов, сегментоядерных палочкоядерных и нейтрофилов после лечения ОСП. При выписке пациентов с ОГП на уровне здоровых доноров было содержание лейкоцитов, всех форм нейтрофилов.

Анализируя эффективность базисного лечения, по показателям иммунного статуса пациентов с серозной формой пиелонефрита, нами не выявлено достоверных отличий в уровне цитокинов. У пациентов с гнойной формой пиелонефрита, после оперативного пособия, в сравнении с показателями на момент поступления, выявлено продолжающееся повышение уровня ИЛ-8. На момент выписки установлена нормализация уровня ИЛ-1RA, снижение концентрации ИЛ-2, но не до уровня здоровых пациентов из контрольной группы, увеличение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-8, в сравнении с данными полученными при поступлении. Показатели плазмы крови ИФа, ИЛ-1 α и ФНО не менялись в сравнении с данными полученными при госпитализации в урологическое отделение.

Изучая динамику показателей системы комплемента у пациентов с серозной формой пиелонефрита, при выписке было выявлено повышенное содержание C₁-инг., повышение концентрации ЦИК и исследуемых иммуноглобулинов (А, G и М). Показатели пациентов с гнойной формой пиелонефрита изменялись после оперативного пособия: повышался уровень C₄ и C₅-компонентов комплемента, снижалась концентрация ЦИК и фактора Н. При выписке этих пациентов в контрольных анализах отмечалось стойкое сниже-

ние концентрации ЦИК, C_{3a} и C_{5a} -компонентов комплемента, увеличение содержания ингибиторов системы комплемента. Важным фактом остается то, что ни один из показателей не вернулся к уровню контроля (табл. 8).

Показатели иммунного статуса у больных острым пиелонефритом (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6
		Здоровые	острый серозный пиелонефрит		Острый гнойный пиелонефрит		
			до лечения	после лечения	до лечения	после операции	после лечения
C _{3a}	нг/мл	45,4±3,3	22,4±1,1 ^{*1}	22,8±0,9 ^{*1}	13,2±1,1 ^{*1,2}	12,2±0,9 ^{*1}	7,0±0,4 ^{*1,4,5}
IgG	мг/мл	7,9±0,6	26,6±1,2 ^{*1}	26,1±1,1 ^{*1}	25,1±0,8 ^{*1}	25,5±1,02 ^{*1}	25,5±1,0 ^{*1}
IL -10	пкг/мл	2,9±0,05	11,9±1,1 ^{*1}	12,9±1,3 ^{*1}	1,3±0,09 ^{*1,2}	1,6±0,1 ^{*1}	6,5±0,7 ^{*1,4}
C ₄	мг/дл	24,8±2,1	48,1±3,9 ^{*1}	40,4±4,0 ^{*1}	36,1±3,3 ^{*1,2}	52,4±4,4 ^{*1,4}	40,2±4,6 ^{*1,5}
IgM	мг/мл	3,7±0,2	5,1±0,7 ^{*1}	6,4±0,8 ^{*1}	4,5±0,4 ^{*1}	5,3±0,8 ^{*1}	5,7±0,9 ^{*1}
Лейкоциты	10 ⁹ /л	6,8±0,5	12,8±1,1 ^{*1}	5,8±0,4 ^{*2}	11,9±1,1 ^{*1}	14,7±1,4 ^{*1,4}	6,5±0,4 ^{*4,5}
IL -8	пкг/мл	24,7±1,9	52,6±2,3 ^{*1}	47,8±2,5 ^{*1}	55,2±3,6 ^{*1}	295,4±17,3 ^{*1,4}	290,5±17,1 ^{*1,4}
C ₃	мг/дл	58,3±4,1	40,2±3,1 ^{*1}	39,4±2,8 ^{*1}	29,5±2,5 ^{*1,2}	34,4±3,3 ^{*1}	25,8±3,1 ^{*1,5}
ФНО	пкг/мл	5,8±0,7	36,8±1,9 ^{*1}	32,0±2,7 ^{*1}	23,6±1,6 ^{*1,2}	22,8±1,2 ^{*1}	22,2±1,2 ^{*1}
Фактор Н	мкг/мл	142,3±8,4	107,7±7,3 ^{*1}	113,5±2,7 ^{*1}	239,7±7,2 ^{*1,2}	203,2±7,7 ^{*1,4}	165,1±4,2 ^{*1,4,5}
IL-1RA	пкг/мл	450,4±12,7	123,4±2,1 ^{*1}	122,7±2,2 ^{*1}	326,4±13,3 ^{*1,2}	352,8±12,9 ^{*1}	437,2±14,5 ^{*4}
C ₅	нг/мл	8,3±0,6	17,8±1,2 ^{*1}	15,7±1,7 ^{*1}	12,5±0,9 ^{*1,2}	16,3±2,2 ^{*1,4}	11,8±0,7 ^{*1,5}
IL -1α	пкг/мл	3,8±0,3	20,4±1,1 ^{*1}	18,75±1,4 ^{*1}	14,3±1,0 ^{*1,2}	13,9±1,1 ^{*1}	13,1±1,0 ^{*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}	32,9±1,6 ^{*1}	21,2±1,2 ^{*1,4}
ИФα	пкг/мл	6,2±0,8	27,3±1,7 ^{*1}	23,9±1,8 ^{*1}	167,3±5,1 ^{*1,2}	165,9±4,3 ^{*1}	162,4±4,8 ^{*1}
C ₁ -инг.	мкг/мл	250,1±15,5	203,5±10,9 ^{*1}	224,2±12,5	107,5±8,7 ^{*1,2}	96,8±7,4 ^{*1}	168,7±13,9 ^{*1,4,5}
ЦИК	%	92,6±2,4	72,7±3,9 ^{*1}	82,1±2,3 ^{*1,2}	89,5±5,3 ^{*2}	70,3±5,4 ^{*1,4}	62,1±5,0 ^{*1,4}
C _{5a}	нг/мл	3,8±0,07	5,1±0,05 ^{*1}	5,0±0,05 ^{*1}	14,8±0,4 ^{*1,2}	13,5±0,4 ^{*1}	11,4±0,8 ^{*1,4,5}
IgA	мг/мл	1,6±0,08	2,6±0,05 ^{*1}	2,8±0,04 ^{*1}	4,4±0,3 ^{*1,2}	3,9±0,2 ^{*1}	4,0±0,2 ^{*1}
Лимфоциты	10 ⁹ /л	2,2±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,18	2,3±0,2	1,8±0,2
сегментоядерные	10 ⁹ /л	3,6±0,3	9,3±0,7 ^{*1}	3,4±0,3 ^{*2}	8,3±0,9 ^{*1}	9,4±1,0 ^{*1}	3,8±0,3 ^{*4,5}
палочкоядерные	10 ⁹ /л	0,25±0,03	1,1±0,2 ^{*1}	0,2±0,03 ^{*2}	1,4±0,2 ^{*1}	2,3±0,5 ^{*1,4}	0,3±0,05 ^{*4,5}

Показатели функциональной активности и метаболической активности нейтрофилов периферической крови при поступлении у первой группы больных с серозным пиелонефритом были снижены - ИАФ, ФИ и ФЧ. Активность кислородзависимых систем была повышена по сравнению с группой здоровых доноров. Проведя базисное лечение, в норму пришел всего только показатель ИСН. Показатели второй группы также характеризовали уменьшение показателей фагоцитоза. Значения кислородзависимых систем нейтрофилов отличалась от группы доноров и пациентов с серозной и гнойной формой пиелонефрита. В конце комплексного лечения в норму пришли показатели системы комплимента, ФРН, ИСН и НСТ-тесты (табл. 9).

Таблица 9.

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови 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
Активность и интенсивность фагоцитоза	ФИ	%	79,1±3,1	46,8±3,2 ^{*1}	43,9±3,1 ^{*1}	57,8±4,2 ^{*1,2}	58,6±3,1 ^{*1}
	ИАФ	-	5,6±0,1	2,6±0,2 ^{*1}	2,5±0,2 ^{*1}	2,9±0,1 ^{*1}	3,2±0,2 ^{*1}
	ФЧ	абс.	7,1±0,3	5,6±0,2 ^{*1}	5,6±0,3 ^{*1}	5,1±0,3 ^{*1}	5,5±0,2 ^{*1}
Активность кислородзависимых систем	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 ^{*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 ^{*1,4}
	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 ^{*1,4}
	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 ^{*1,4}

После базисного лечения, анализируя показатели оксидантного статуса пациентов с серозной формой пиелонефрита, показатель ОАА нормализовал-

ся, но снизилась концентрация МДА, повысилась активность СОД. У пациентов с гнойной формой пиелонефрита, изначально, в сравнении с серозной формой, обнаружено увеличение концентрации АГП, SM_{NO} и МДА, понижение активности СОД, ОАА, и содержания неоптерина, активности каталазы. Однако при окончании стандартного лечения нормализовалось значение неоптерина, показателей ферментов антиоксидантной защиты, уровня АГП, стабильных метаболитов SM_{NO} и МДА (табл. 10).

Таблица 10.

**Показатели оксидантного статуса плазмы крови больных ОСП и ОГП
($M \pm m$)**

Показатели	единицы измерения	1	2	3	4	5
		здоровые	Больные острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			перед лечением	после лечения	перед 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}
Неоптерин	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}
Каталаза	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}

Что касается изменений показателей оксидантного статуса мочи, то после лечения у пациентов с серозной формой пиелонефрита, нормализовались содержание SM_{NO} и АГП, снизилась концентрация МДА. При изучении больных гнойной формой пиелонефрита изначально в большей степени были повышены концентрация SM_{NO} и продуктов ПОЛ, также были понижены элементы антиоксидантной защиты. В конце стандартного лечения пришел к значениям нормы уровень неоптерина, нормализовались значения показате-

лей антиоксидантной системы, другие показатели лишь имели тенденцию к нормализации (табл. 11).

Таблица 11.

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}
Неоптерин	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}
Каталаза	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}

При сравнении показателей оксидантного статуса эритроцитов в первой группе больных после лечения показатели ПОЛ пришли в норму, хотя изначально была повышена концентрация АГП и МДА, другие же показатели были без изменений. Изначально показатели пациентов второй группы, в сравнении с первой, были повышены, особенно уровень стабильных метаболитов оксида азота и ПОЛ, однако, была понижена активность ферментов антиоксидантной системы. После проведенного базисного лечения к нормальным значениям вернулась каталаза и АГП, значения стабильных метаболитов оксида азота. Активность СОД и содержание МДА корригировались, но не доходили до уровня здоровых пациентов (табл. 12).

Таблица 12.

**Показатели оксидантного статуса эритроцитов 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
СОД	усл. ед.	11,2±0,8	10,2±1,3	12,4±1,5	8,4±0,3 ^{*1,2}	9,8±0,3 ^{*1,4}
СМ _{NO}	мкмоль/л	0,23±0,01	0,25±0,02	0,21±0,02	0,81±0,03 ^{*1,2}	0,43±0,02 ^{*1,4}
АГП	усл. ед.	0,1±0,01	0,22±0,03 ^{*1}	0,11±0,02 ^{*2}	0,4±0,03 ^{*1,2}	0,12±0,02 ^{*4}
Ката-лаза	мккат/л	12,7±0,9	12,2±0,5	11,9±0,5	9,2±0,2 ^{*1,2}	11,9±0,8 ^{*4}
МДА	мкмоль/л	0,32±0,02	0,41±0,02 ^{*1}	0,3±0,02 ^{*2}	0,85±0,04 ^{*1,2}	0,64±0,03 ^{*1,4}

После проведенного базисного лечения в условиях стационара у пациентов с ОСП на местном уровне, в моче, нормализовалось содержание следующих показателей: IL-6, IL-1β, IL-10 IFNγ и C5 компонента комплимента, остальные показатели оставались на исходном уровне. И к выписке никак не менялись.

Проведя базисное лечение пациентов с ОГП содержание цитокинов IL-10, IL-1β, компонента комплимента C5 и фактора Н пришли к нормальным значениям, а концентрации IL-1RA, IL-4, C1 –ингибитора системы комплимента оставалась на прежнем уровне. Другие иммунологические показатели подвергались лишь частичной коррекции, но не до уровня здоровых пациентов.

Полученные более выраженные изменения у пациентов с гнойной формой пиелонефрита свидетельствуют о том, что в чашечно-лоханочной системе и интерстициальной ткани почки есть обширный очаг воспаления. Эта форма пиелонефрита требует более углубленного и пристального лечения и наблюдения, так как у этих больных велик риск развития инфекционно-токсического шока, почечной недостаточности, сепсиса, которые угрожают жизни больного. Несмотря на проведенное базисное лечение иммунологиче-

ские расстройства в моче сохраняются, а это в свою очередь говорит о необходимости продолжения лечения после выписки из стационара и применения иммунологических препаратов в лечении и реабилитации таких больных (табл. 13,14).

Таблица 13.

Цитокины мочи больных острым серозным и гнойным пиелонефритом после базисного лечения ($M \pm m$).

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	
		здоровые	Форма острого пиелонефрита				
			серозная		гнойная		
			перед лечением	после лечения	перед лечением	после лечения	
TNF α	пкг/мл	5,2 \pm 0,6	9,2 \pm 0,5* ¹	10,3 \pm 1,4* ¹	15,8 \pm 2,2* ^{1,2}	9,3 \pm 1,6* ^{1,4}	
IL-1 β	пкг/мл	0,11 \pm 0,02	0,29 \pm 0,02* ¹	0,23 \pm 0,01* ²	0,31 \pm 0,02* ¹	0,1 \pm 0,02* ⁴	
IL-6	пкг/м	3,1 \pm 0,4	10,5 \pm 1,8* ¹	4,7 \pm 0,5* ²	11,7 \pm 1,4* ¹	7,0 \pm 0,3* ^{1,4}	
IL-8	пкг/мл	3,3 \pm 0,2	7,3 \pm 0,5* ¹	6,9 \pm 1,0* ¹	12,2 \pm 1,3* ^{1,2}	8,1 \pm 0,9* ^{1,4}	
IFN α	пкг/мл	3,0 \pm 0,1	8,2 \pm 0,3* ¹	4,4 \pm 0,3* ²	16,3 \pm 0,3* ^{1,2}	9,8 \pm 1,4* ^{1,4}	
IFN γ	пкг/мл	0,9 \pm 0,1	1,2 \pm 0,07	1,4 \pm 0,2	3,0 \pm 0,2* ^{1,2}	4,2 \pm 0,3* ¹	
IL-4	пкг/мл	6,4 \pm 0,5	7,8 \pm 0,4* ¹	6,2 \pm 0,2* ²	14,3 \pm 0,8* ^{1,2}	5,8 \pm 0,3* ⁴	
IL-10	пкг/мл	44,2 \pm 2,5	12,3 \pm 0,5* ¹	13,0 \pm 0,2* ¹	19,8 \pm 1,7* ^{1,2}	22,0 \pm 0,5* ¹	
IL-1RA	мг/дл	3,2 \pm 0,1	11,7 \pm 0,2* ¹	7,8 \pm 0,3* ^{1,2}	26,4 \pm 1,4* ^{1,2}	11,2 \pm 1,1* ^{1,4}	

Таблица 14.

Показатели системы комплемента в моче больных острым серозным и гнойным пиелонефритом после базисного лечения ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	
		здоровые	Форма острого пиелонефрита				
			серозная		гнойная		
			перед лечением	после лечения	перед лечением	после лечения	
С4	мг/дл	2,0±0,4	1,9±0,2	1,8±0,1	15,7±1,3* ^{1,2}	5,6±0,2* ^{1,4}	
С5	нг/мл	0,07±0,02	0,47±0,06* ¹	0,05±0,01* ²	1,1±0,06* ^{1,2}	0,1±0,02* ⁴	
С-1 инг.	мкг/мл	25,0±3,1	29,2±4,0	31,2±3,7	41±4,8* ^{1,2}	53±5,1* ¹	
Фактор Н	мкг/мл	15,0±1,6	13,0±2,1	14,8±3,9	10,9±1,8* ¹	15,8±2,1* ⁴	

Учитывая, что анализ параметров средних значений лабораторных показателей не является высокоинформативным, так как он не учитывает показатели у каждого отдельного пациента. Дополнительно мы использовали частотный анализ. Все полученные данные отображены на рисунках 1 и 2.

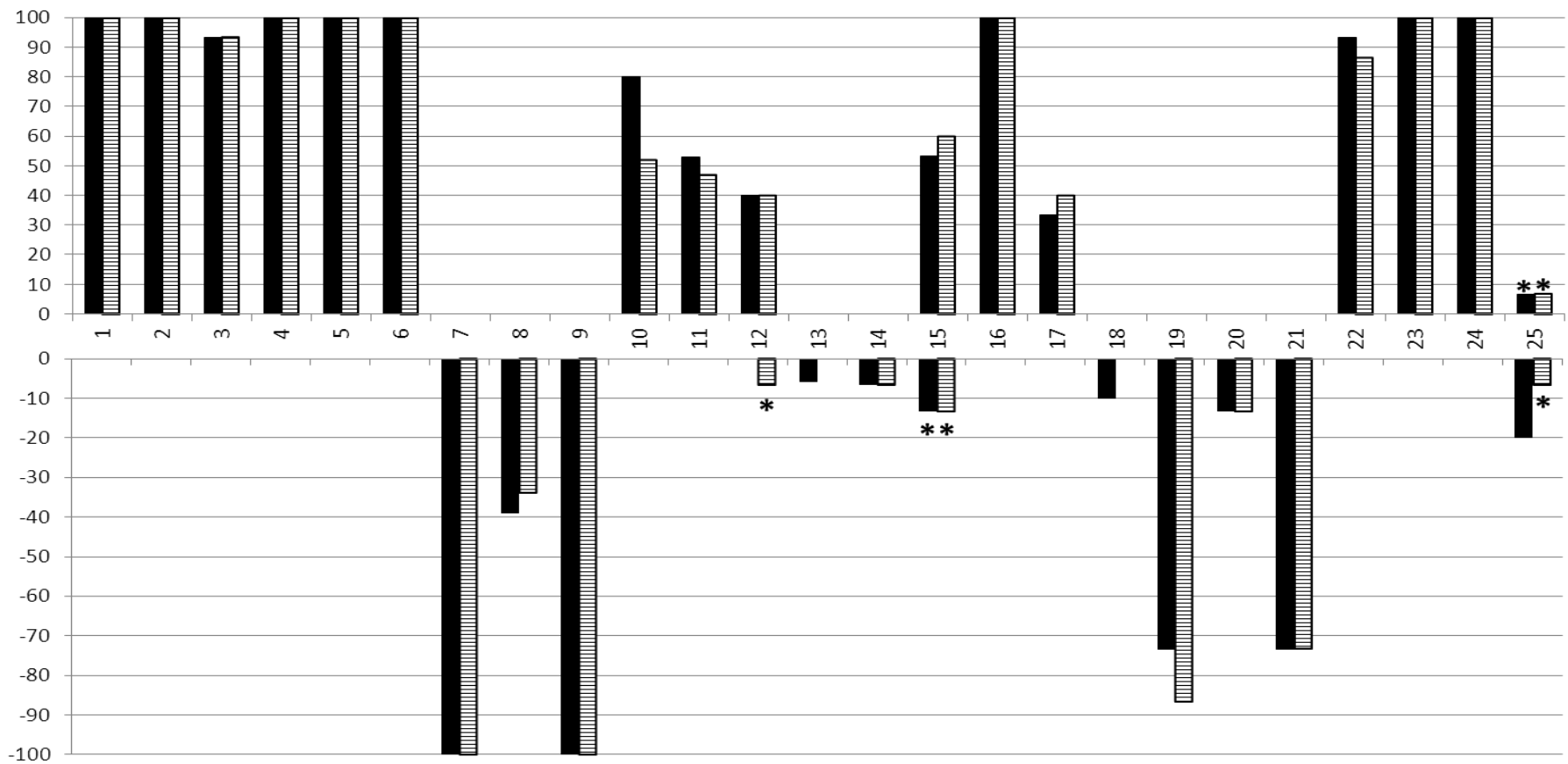


Рисунок 1. Соотношение процентов больных с серозным пиелонефритом со степенью иммунных расстройств II-III степени до и после стандартного лечения.

Обозначения: здесь и на рис. 2

- % больных с недостаточностью или с гиперфункцией лабораторных показателей до лечения;
 - ▨ % больных с недостаточностью или гиперфункцией лабораторных показателей после лечения; * - $p < 0,05$;
- 1-ФНО, 2- IL -1 α , 3- IL -8, 4- Ифа, 5- IL -2, 6- IL -10, 7- IL-1RA, 8- C₃, 9- C_{3a}, 10- C₄, 11- C₅, 12- C_{5a}, 13- C₁-инг., 14- фактор Н, 15- IgM, 16- IgG, 17- IgA, 18- ЦИК, 19- ФП, 20- ФЧ, 21- ИАФ, 22- НСТ-сп., 23- НСТ-ст., 24- ФРН, 25- ИСН.

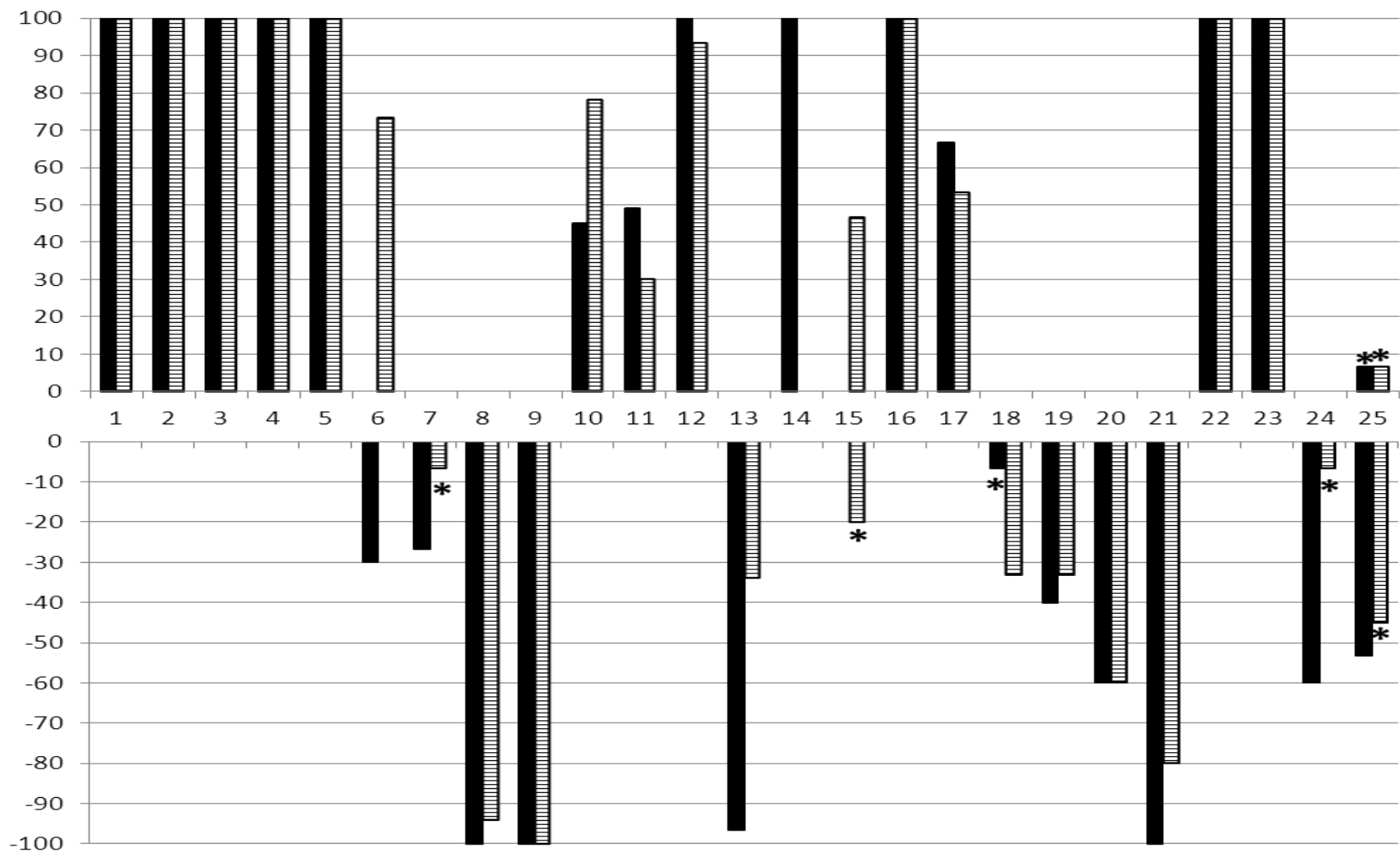


Рисунок.2. Соотношение процентов больных с гнойным пиелонефритом со степенью иммунных расстройств II-III степени до и после базисного лечения.

При сравнении количества изменений лабораторных данных с разделением глубины нарушений на степени выявлено, что у пациентов с серозной формой пиелонефрита из исследуемых 96,4% показателей I-я степень расстройств была в 28,6%, II-я степень – в 21,4% и III-я степень – в 46,4%. После стандартного лечения 96,4% показателей остались измененными: I-я степень – в 28,6%, II-я – в 14,3% и III-я – в 53,8% (табл. 11).

При гнойной форме пиелонефрита были изменены 92,9% изучаемых лабораторных показателей: I-я степень была в 25%, II-я степень – в 10,7% и III-я степень – в 57,1%. К моменту выписки были измененными 85,7% показателей: I-я степень была в 21,4%, II-я степень – в 14,3% и III-я степень – в 50% (табл. 15).

Таблица 15

Изменение степеней расстройств лабораторных показателей при остром пиелонефрите до и после базисного лечения

Группы больных	Измененные показатели		Измененные по степени расстройств показатели					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения								
Гнойный пиелонефрит	26	92,9	7	25	3	10,7	16	57,1
Серозный пиелонефрит	27	96,4	8	28,6	6	21,4	13	46,4
После лечения								
Гнойный пиелонефрит	24	85,7	6	21,4	4	14,3	14	50
Серозный пиелонефрит	27	96,4	8	28,6	4	14,3	15	53,8

При количественном сравнении измененных показателей с делением глубины нарушений по степеням выявлено, то, что при остром серозном пиелонефрите были изменены 100% исследованных показателей функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, а именно: по 28,6% было I и II степени и 42,8% III степени. После проведенного базисного лечения остались измененными 85,7%: I-ю, II-ю и III-ю степени имели 14,3%, 28,6% и 42,8% показателей соответственно (табл. 16).

Изменение степеней расстройств показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов при остром серозном и гнойном пиелонефрите до и после базисного лечения

Группы больных	Измененные показатели		Измененные по степени расстройств показатели					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения								
Гнойный пиелонефрит	5	71,4	1	14,3	2	28,6	2	28,6
Серозный пиелонефрит	7	100	2	28,6	2	28,6	3	42,8
После лечения								
Гнойный пиелонефрит	5	71,4	1	14,3	2	28,6	2	28,6
Серозный пиелонефрит	6	85,7	1	14,3	2	28,6	3	42,8

При остром гнойном пиелонефрите были изменены 71,4% изучаемых показателей функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, а именно 14,3% показателей было I степени и по 28,6% II и III степени соответственно. После проведенного стандартного лечения общий процент измененных показателей и процент по степеням расстройств оставался без изменений (табл. 12).

Базисное лечение приводило к нормализации или к выраженной коррекции измененных показателей при изучаемых формах пиелонефрита, однако процент показателей со II и III степенями расстройств оставался высоким, что может объяснять длительную реабилитацию больных острым пиелонефритом.

Срок реабилитации пациентов с ОСП составил $8,73 \pm 0,32$ койко-дней, а у больных ОГП – $20,33 \pm 1,76$ койко-дня, полученные результаты практически не отличаются от имеющихся в литературе данных. При ОСП через 7 суток от начала лечения была достигнута элиминация возбудителя из мочевых пу-

тей, а к 14-16 дню нормализовались анализы крови и мочи у всех пациентов. Данные пациентов с гнойно-деструктивными формами пиелонефрита, свидетельствуют о купировании клиники пиелонефрита и нормализации общеклинических анализов на $21,0 \pm 1,4$ койко-день.

3.3. Взаимосвязь лабораторных иммунных и оксидантных показателей и клинико-инструментальных данных у больных острым серозным и гнойным пиелонефритом

Показатели иммунитета очень тесно взаимосвязаны со всеми проявлениями любой болезни, будь то объективный статус или данные инструментальных методов обследования. Острый пиелонефрит не является исключением. Исходя из этого, нашей задачей стало установить наличие взаимосвязей между показателями иммунного и оксидантного статуса с показателями объективного статуса больного, стандартными лабораторными показателями и данными инструментальных методов обследования. Были отобраны наиболее значимые показатели, используемые для диагностики острого пиелонефрита, и для выявления наличия взаимосвязей нами был проведен корреляционный анализ.

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена, между изучаемыми показателями и показателями объективного статуса при серозной форме пиелонефрита, при поступлении в стационар нами была выявлена прямая корреляционная связь между болью и показателями иммунитета ИНФа и каталазой, тошнота коррелировала с ФЧ и АГП, давность болезни с уровнем НСТ-стим и IL-10, который обладает выраженным противовоспалительным действием, температура тела напрямую была связана с медиатором воспаления IL - 1a и СРБ, который в свою очередь является быстореагирующим маркером воспаления. Симптом поколачивания коррелировал с уровнем IgA, повышение которого отражает состояние гуморального иммунитета, его сывороточная фракция вырабатывается в большом количестве в ответ на воспалительный процесс в пораженном органе или системе (табл. 17).

Таблица 17

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями объективного статуса при остром серозном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Боль	Тошнота	Рвота	Давность болезни	состояние	t тела	озноб	Симптом поколачивания
ФП	-0,06	-0,03	-0,24	0,28	-0,48	-0,10	-0,21	-0,08
ФЧ	0,45	-0,70	-0,12	0,50	-0,36	0,29	-0,18	-0,38
НСТ _{-сп}	0,06	-0,20	-0,13	0,31	-0,24	-0,20	-0,006	-0,44
НСТ _{-стим}	0,22	-0,15	-0,18	0,60	-0,39	0,15	-0,34	0,22
ФНОа	-0,12	0,20	-0,38	-0,50	-0,22	-0,06	0,02	0,47
IL-1a	0,43	-0,35	-0,10	0,28	-0,30	0,70	-0,07	0,13
IL-8	-0,06	-0,16	0,03	0,07	-0,35	-0,34	-0,09	-0,35
ИНФа	-0,70	0,07	-0,16	-0,27	0,02	-0,30	-0,08	0,02
IL-2	0,13	0,07	-0,02	-0,10	-0,05	-0,30	-0,09	-0,10
IL-10	0,09	-0,15	0,35	0,60	0,31	-0,02	-0,25	-0,04
IL-1RA	-0,33	0,01	0,10	-0,08	-0,02	-0,009	-0,03	-0,27
С3а	0,26	0,29	0,33	-0,02	0,10	0,35	0,50	0,33
С5а	0,20	0,09	0,25	0,10	0,03	-0,22	0,38	-0,20
Фактор Н	0,4	0,24	0,11	0,28	0,17	0,13	-0,14	0,34
IgA	0,2	-0,40	0,40	0,20	0,14	-0,20	0,20	-0,9
IgG	-0,15	-0,17	0,07	-0,05	0,07	-0,05	-0,10	-0,6
IgM	0,13	-0,41	-0,23	0,12	0,14	-0,07	-0,50	-0,16
ЦИК	0,29	0,16	0,07	0,37	-0,07	0,01	-0,31	0,40
СРБ	-0,14	-0,22	0,31	-0,04	-0,11	-0,60	0,19	-0,5
Цистатин	0,01	-0,15	-0,07	-0,1	0,06	0,42	0,10	0,07
СМ NO	0,12	-0,40	-0,05	-0,11	-0,02	0,50	0,01	0,16
МДА	0,13	-0,53	0,02	-0,05	-0,05	0,4	-0,04	-0,06
АГП	0,24	-0,61	-0,03	0,04	-0,13	0,40	-0,17	-0,02
СОД	0,32	-0,08	-0,30	0,12	-0,26	0,10	0,04	0,30
Каталаза	0,12	-0,03	-0,46	-0,33	-0,45	0,05	0,18	0,41
ОАА	-0,27	0,26	0,04	0,30	-0,05	-0,51	-0,27	-0,34
Микроальбумин моча	-0,50	0,004	-0,07	0,10	-0,13	-0,32	-0,18	-0,17
Цистатин моча	-0,42	0,31	-0,09	0,04	0,26	0,002	-0,22	0,009
СМ NO моча	-0,36	-0,08	0,03	-0,03	0,31	0,11	-0,03	-0,24
Каталаза моча	-0,6	-0,19	-0,20	-0,23	-0,05	-0,36	-0,43	-0,32

Между изучаемыми иммунологическими показателями и стандартными лабораторными показателями, при поступлении в стационар выявлена корреляционная связь между уровнем лейкоцитов в общем анализе мочи и ИНФ_α, АГП, IL-2 причем последний был в прямой зависимости. Уровень эритроцитов в общем анализе мочи коррелировал с Фактор Н, IL-1RA, Микроальбумином и СМ_{NO}. Состояние микрофлоры мочи, а именно, наличие в ней патогенных возбудителей коррелировало со следующими показателями иммунитета: С3а, Фактором Н, IgA, IgM. Уровень лейкоцитов в общем анализе крови находился в отрицательной корреляционной связи с фактором Н, а количество палочкоядерных нейтрофилов коррелировало с уровнем каталазы. Креатинин крови коррелировал со средним числом бактерий, которые находились в фагоците (табл. 18).

Таблица 18

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными показателями при остром серозном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Уровень лейкоцитов (ОАМ)	Уровень эритроцитов (ОАМ)	Микрофлора мочи	Уровень лейкоцитов (ОАК)	Палочкоядерные нейтрофилы	Креатинин крови
ФП	0,33	-0,30	-0,43	-0,33	-0,25	0,5
ФЧ	-0,12	0,2	0,34	-0,28	-0,17	0,48
НСТ _{-сп}	-0,004	0,10	0,10	-0,045	-0,22	0,33
НСТ _{-стим}	-0,06	-0,14	-0,16	-0,19	0,20	-0,18
ФНОα	0,42	-0,37	-0,37	-0,02	-0,06	-0,08
IL-1α	-0,32	0,13	0,20	0,20	0,31	-0,06
IL-8	-0,07	0,24	0,35	0,003	0,11	0,04
ИНФа	0,54	0,22	-0,10	0,06	-0,31	0,01
IL-2	-0,50	-0,05	0,41	0,27	0,19	-0,30
IL-10	-0,25	0,15	0,17	-0,23	0,05	-0,10
IL-1RA	0,42	0,67	0,22	0,18	-0,40	-0,13
С3а	-0,10	-0,36	-0,52	-0,12	0,40	0,10
С5а	0,01	0,40	0,44	0,07	0,18	-0,17
Фактор Н	-0,24	-0,96	-0,60	-0,62	0,05	0,08
IgA	-0,34	0,40	0,70	-0,17	-0,24	0,35
IgG	-0,24	0,42	0,35	0,34	-0,23	-0,11
IgM	-0,21	0,08	0,52	-0,04	-0,22	0,03
ЦИК	-0,05	-0,16	0,007	-0,24	0,30	-0,10

СРБ	0,10	0,16	0,22	-0,40	-0,15	-0,02
Цистатин	0,11	0,13	-0,12	0,10	-0,15	-0,23
СМ NO	-0,23	-0,16	-0,13	-0,05	-0,07	-0,03
МДА	-0,35	-0,006	0,06	-0,06	-0,19	-0,02
АГП	-0,50	-0,1	0,08	-0,03	-0,16	-0,03
СОД	0,26	-0,26	-0,06	-0,3	0,01	0,05
Каталаза	0,38	-0,24	-0,15	-0,02	0,07	0,18
ОАА	0,21	0,25	0,30	-0,04	-0,16	-0,24
Микро альбумин моча	0,31	0,60	0,33	0,25	-0,11	-0,12
цистатин моча	0,27	0,24	0,02	0,24	-0,20	-0,20
СМ NO моча	0,31	0,63	0,26	0,23	-0,30	-0,15
Каталаза моча	0,46	0,27	0,15	-0,15	-0,82	0,04

Между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями инструментальных методов обследования при остром серозном пиелонефрите, на момент поступления в стационар выявлены следующие корреляционные связи. Размер почек при УЗИ коррелировал с ФП, IL-1RA, а контуры почек, их неровность, неоднородность с IL-2 и НСТ_{стим}. Толщина паренхимы при ультразвуковом исследовании была в тесной связи с СРБ и уровнем каталазы. Эхогенность паренхимы при сонографии коррелировала с медиатором воспаления IL-1a и уровнем цистатина. Наличие гидронефроза и его степень находилась во взаимосвязи с Фактор Н и НСТ_{стим} (табл.19).

Таблица 19

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями инструментальных методов обследования при остром серозном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Размеры почки	Контуры почки	Толщина паренхимы	эхогенность паренхимы	экссудация паранефральная	Гидронефроз
ФП	-0,60	-0,35	-0,10	0,08	-0,25	-0,30
ФЧ	-0,16	-0,18	-0,02	-0,38	-0,13	-0,32
НСТ _{сп}	-0,24	-0,13	-0,18	0,02	-0,14	-0,05
НСТ _{стим}	-0,14	-0,7	0,42	-0,30	-0,18	-0,62

ФНОа	-0,07	0,38	-0,14	-0,24	-0,4	0,08
IL-1a	0,10	-0,22	0,25	-0,60	-0,11	-0,35
IL-8	-0,10	0,001	0,26	-0,34	0,04	0,24
ИНФа	-0,30	-0,04	-0,19	0,33	-0,16	0,17
IL-2	0,43	0,70	-0,23	-0,13	-0,03	0,26
IL-10	0,13	-0,24	0,07	0,37	0,35	-0,30
IL-1RA	-0,55	-0,33	-0,12	-0,13	0,11	0,28
С3а	-0,10	-0,06	0,37	-0,20	0,33	-0,38
С5а	0,11	0,24	0,05	-0,38	0,25	0,14
Фактор Н	0,20	0,03	0,17	0,30	0,11	-0,60
IgA	0,08	0,30	-0,06	-0,09	0,37	0,07
IgG	-0,10	-0,16	0,19	-0,30	0,07	0,10
IgM	0,51	0,32	-0,40	0,20	-0,24	0,04
ЦИК	0,18	-0,07	-0,22	0,25	0,07	0,07
СРБ	-0,30	0,20	0,60	-0,36	0,31	0,16
Цистатин	-0,18	-0,34	0,35	-0,32	-0,07	-0,15
СМ NO	-0,04	-0,04	0,21	-0,10	-0,05	-0,15
МДА	-0,11	-0,002	0,19	-0,16	0,02	-0,02
АГП	-0,08	0,06	0,08	-0,22	-0,03	-0,06
СОД	0,07	0,21	-0,08	-0,24	-0,28	-0,30
Каталаза	-0,03	0,45	-0,32	-0,30	-0,50	0,12
ОАА	-0,07	-0,14	0,01	0,10	0,046	-0,04
Микро альбумин моча	-0,21	-0,20	-0,20	0,26	-0,07	0,20
цистатин моча	0,02	-0,30	-0,26	0,50	-0,09	-0,10
СМ NO моча	-0,11	-0,40	-0,006	0,15	0,03	0,04
Каталаза моча	-0,47	0,02	-0,50	0,35	-0,20	0,40

При выписке пациентов с острым серозным пиелонефритом значимых корреляционных связей выявлено нами не было.

В другой группе пациентов с гнойным пиелонефритом, между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями объективного статуса, на момент поступления в стационар выявлен ряд взаимосвязей. Боль коррелировала с Фактором Н и ЦИК. Рвота была в сильной корреляционной связи с провоспалительным хемокином IL-8 и в меньшей степени с уровнем цистатина. Чем больше была давность заболевания тем выше были уровни ИНФа, микроальбумина и цистатина. Тяжесть состояния больного была взаимосвязана с уровнями СРБ и АГП. Уровень сознания, его

нарушение коррелировало с провоспалительным IL-8, СРБ и цистатином, чем больше был их уровень тем более были выражены нарушения сознания. Изменения в окраске кожных покровов коррелировали с уровнями АГП и С3а компонентом комплимента. Уровень гипертермии коррелировал с уровнями С3а, АГП и СМ_{NO}. Наличие озноба достоверно коррелировало с уровнем с СМ_{NO}. Чистота сердечных сокращений была взаимосвязана с СРБ и ФЧ. Количество мочи коррелировало с несколькими показателями С3а и С5а компонентами комплимента, Фактором Н, Цистатином и СМ_{NO} (табл.20).

Таблица 20

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями объективного статуса при остром гнойном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Боль	Рвота	Давность болезни	Состояние	Сознание	Окраска кожных покровов	t тела	Озноб	Пульс	Количество мочи
ФП	0,22	0,21	-0,11	0,005	-0,25	-0,3	0,02	0,27	0,14	0,24
ФЧ	-0,07	0,002	-0,35	0,03	-0,15	-0,29	-0,03	0,06	0,50	0,40
НСТ _{сп}	0,29	-0,20	-0,26	0,14	-0,20	0,11	0,16	0,40	-0,10	0,08
НСТ _{стим}	0,12	-0,18	-0,31	0,02	-0,22	0,14	0,27	0,28	0,09	0,25
ФНОа	0,11	0,12	-0,14	-0,05	-0,20	-0,12	-0,01	0,12	-0,04	-0,05
IL-1a	0,23	0,38	-0,25	0,25	-0,14	-0,24	-0,09	0,45	0,12	0,09
IL-8	-0,04	0,67	0,26	0,44	0,83	0,14	-0,10	0,10	0,44	0,31
ИНФа	-0,07	-0,13	-0,54	0,10	-0,34	-0,13	0,16	0,32	-0,006	-0,20
IL-2	-0,16	0,01	0,13	-0,22	-0,25	0,008	0,04	-0,002	0,02	-0,23
IL-10	0,23	0,35	0,06	0,35	-0,08	-0,13	0,11	0,45	0,09	0,10
IL-1RA	0,23	0,14	0,19	-0,12	0,16	0,35	-0,06	0,24	0,13	0,02
С3а	0,14	-0,21	0,13	-0,3	-0,02	-0,50	-0,50	-0,3	-0,28	-0,52
С5а	0,17	0,21	0,09	0,12	-0,02	0,05	0,20	0,30	0,34	0,50
Фактор Н	-0,53	-0,41	-0,38	0,15	-0,09	-0,13	-0,04	-0,09	-0,06	-0,50
IgA	-0,11	0,03	-0,04	0,04	0,09	-0,27	-0,04	-0,15	0,04	0,01
IgG	0,18	0,18	-0,12	0,04	0,30	-0,10	-0,16	0,19	0,20	0,14
IgM	-0,09	0,18	-0,26	-0,11	0,10	-0,27	-0,43	-0,25	0,17	0,14
ЦИК	-0,64	-0,26	-0,22	-0,04	0,22	0,13	0,14	-0,33	0,46	0,08
СРБ	-0,33	0,41	-0,07	0,64	0,75	0,40	0,64	0,35	0,60	0,40
Цистатин	0,003	0,50	0,27	0,40	0,77	0,15	0,12	0,05	0,43	0,50
СМ _{NO}	-0,45	0,41	0,16	0,43	0,40	0,47	0,42	0,52	0,10	0,12
МДА	-0,18	0,45	-0,15	0,37	0,34	0,35	0,30	0,41	0,14	0,12
АГП	-0,28	0,26	0,03	0,53	0,43	0,67	0,52	0,43	0,23	0,20
СОД	-0,16	-0,02	-0,04	0,08	0,42	0,24	-0,01	0,07	0,17	-0,06
Каталаза	-0,27	-0,20	-0,15	0,21	0,37	0,24	0,10	0,10	0,14	-0,10

ОАА	-0,04	0,16	0,42	0,10	-0,04	0,40	0,13	0,07	-0,30	-0,15
Микро альбумин моча	0,20	0,01	0,60	-0,07	-0,16	-0,17	-0,20	-0,10	-0,30	-0,40
цистатин моча	0,18	0,07	0,61	-0,22	-0,22	-0,16	-0,27	-0,16	-0,32	-0,38
СМНО моча	-0,14	-0,30	0,22	-0,44	-0,15	-0,38	-0,51	-0,66	-0,37	-0,50
Каталаза моча	-0,09	0,25	-0,41	0,30	0,15	0,28	0,30	0,36	0,20	0,21

Анализируя связи между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными показателями при остром гнойном пиелонефрите на момент поступления было выявлено следующее. В показателях общего анализа мочи уровень лейкоцитов был достоверно связан с НСТ_{сп}, а количество эритроцитов с ИЛ-2. Стерильность мочи была во взаимосвязи с двумя показателями иммунитета ИЛ-1РА и АГП. Количество палочкоядерных нейтрофилов было взаимосвязано со значениями IgA, IgG, СРБ, ОАА, однако уровень лейкоцитов не находился в корреляционной связи ни с одним из показателей иммунитета. Уровень креатинина был связан с двумя показателями ИЛ-10 и ЦИК (табл.21).

Таблица 21

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными показателями при остром гнойном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Лейкоцитов (ОАМ)	Эритроцитов (ОАМ)	Микро флора мочи	Уровень лейкоцитов (ОАК)	Количество палочкоядерных нейтрофилов	Креатинин (БХ крови)
ФП	-0,10	-0,10	-0,20	0,25	0,13	0,23
ФЧ	-0,14	-0,20	-0,08	0,05	-0,05	0,012
НСТ _{сп}	-0,61	0,37	0,04	-0,34	-0,14	0,32
НСТ _{стим}	-0,43	0,21	0,07	-0,25	-0,22	0,20
ФНОа	-0,03	-0,41	-0,04	0,07	-0,22	0,02
ИЛ-1а	-0,24	-0,21	-0,24	0,28	0,22	0,27
ИЛ-8	-0,05	-0,22	0,13	0,10	0,31	0,20
ИНФа	-0,05	-0,41	0,02	-0,05	0,29	0,18
ИЛ-2	0,41	-0,60	0,14	0,24	-0,30	-0,11
ИЛ-10	-0,33	-0,13	-0,10	0,15	0,05	0,71
ИЛ-1РА	0,26	-0,006	0,75	0,27	-0,28	-0,20

С3а	0,25	-0,18	-0,14	0,02	0,31	-0,20
С5а	-0,17	0,16	0,12	0,25	-0,18	0,20
Фактор Н	-0,23	-0,38	-0,17	-0,20	0,10	-0,20
IgA	0,09	-0,12	-0,15	-0,40	0,55	0,43
IgG	-0,16	0,10	0,12	-0,24	0,54	0,41
IgM	0,03	-0,10	-0,05	-0,20	0,13	-0,02
ЦИК	0,41	-0,41	0,33	0,10	0,02	-0,56
СРБ	-0,26	-0,32	0,11	-0,18	0,68	0,43
Цистатин	-0,20	0,003	-0,26	-0,07	0,42	0,24
СМ NO	-0,18	-0,11	0,42	0,15	0,16	0,35
МДА	-0,05	-0,26	0,44	0,09	0,33	0,29
АГП	-0,12	-0,02	0,55	-0,04	0,08	0,25
СОД	-0,02	0,08	0,26	-0,03	0,34	-0,10
Каталаза	-0,21	0,10	0,17	-0,28	0,36	0,01
ОАА	-0,01	0,14	-0,01	-0,03	-0,50	0,10
Микро альбумин моча	0,20	-0,14	-0,07	0,10	-0,35	0,13
цистатин моча	0,41	-0,20	0,01	0,18	-0,38	0,03
СМNO моча	0,33	-0,23	-0,10	-0,13	-0,34	-0,44
Каталаза моча	-0,45	-0,20	-0,04	-0,15	0,02	0,22

Между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями инструментальных методов обследования при остром гнойном пиелонефрите на момент поступления в стационар выявлены следующие корреляционные связи. Размеры почек при ультразвуковом исследовании связаны с изменениями концентраций IgA и МДА, а контуры с НСТ_{сп} и так же с IgA. Эхогенность паренхимы была взаимосвязана с двумя показателями иммунитета IL-8 и МДА. Выявленный очаг деструкции, характеризующий гнойный процесс был связан с повышением IL-8, IgM и МДА. Наличие конкрементов коррелировало сильной связью с СМ_{NO}. Паранефральная экссудация коррелировала с уровнями СМ_{NO} и МДА. Больше же всего достоверных и сильных связей было выявлено у пациентов имеющих гидронефроз, который коррелировал с ФП, ФЧ, НСТ_{сп}, НСТ_{стим}, ФНОа, IL-1а, ИНФа, IL-2, С5а, СОД и Каталазой. Ореол разряжения, определяющийся при рентгенологическом исследовании, находился в достоверной связи с С3а и МДА (табл.22).

Таблица 22

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями инструментальных методов обследования при остром гнойном пиелонефрите на момент поступления в стационар.

	Раз- мер	Кон- тур	Эхо- ген- ность	Очаг дестру- кции	Кон- кре- менты	экссу- дация паране- фраль- ная	Гидро- нефро- з	«Оре- ол разре- жения»
ФП	0,25	0,19	-0,02	-0,03	0,003	-0,11	0,77	0,10
ФЧ	0,23	0,04	0,12	0,17	0,17	0,11	0,77	0,17
НСТ _{-сп}	-0,23	-0,50	-0,27	-0,21	0,12	0,21	0,50	0,30
НСТ _{стим}	-0,10	-0,45	-0,27	-0,18	0,15	0,18	0,67	0,23
ФНОа	-0,02	-0,20	0,02	-0,06	-0,007	0,02	0,80	0,04
IL-1a	0,05	0,17	-0,05	0,21	0,16	-0,26	0,50	0,18
IL-8	0,30	0,41	0,54	0,65	-0,16	0,25	-0,40	0,50
ИНФа	0,19	-0,06	-0,25	-0,11	-0,04	-0,11	0,60	-0,20
IL-2	-0,15	-0,16	-0,15	-0,27	-0,06	-0,23	0,61	-0,51
IL-10	0,20	0,40	0,20	0,08	-0,01	0,21	0,39	0,31
IL-1RA	-0,33	-0,71	-0,24	-0,26	-0,20	0,24	0,27	-0,20
С3а	-0,03	0,30	-0,05	-0,37	-0,20	-0,12	-0,36	-0,64
С5а	0,17	0,01	0,15	0,01	-0,14	0,37	0,68	0,37
Фактор Н	-0,20	-0,25	0,09	0,07	-0,06	-0,11	-0,20	-0,27
IgA	0,60	0,60	0,16	0,25	0,14	-0,17	-0,22	0,05
IgG	0,28	0,37	-0,11	0,16	0,20	0,04	-0,30	0,07
IgM	0,26	0,26	0,30	0,62	0,53	-0,07	-0,23	0,36
ЦИК	0,23	-0,14	0,20	0,12	-0,36	0,24	0,02	-0,30
СРБ	0,33	0,13	0,11	0,48	-0,20	0,02	-0,06	0,28
Цистатин	0,15	0,25	0,10	0,36	-0,050	-0,23	-0,23	0,24
СМ NO	0,25	-0,06	0,30	0,13	-0,70	0,52	0,22	0,41
МДА	0,60	0,11	0,50	0,52	-0,46	0,50	0,06	0,60
АГП	0,20	-0,27	0,30	0,38	-0,46	0,42	0,05	0,53
СОД	-0,09	-0,04	-0,17	0,050	-0,11	0,02	-0,7	-0,21
Каталаза	-0,10	-0,15	-0,15	0,05	-0,10	0,01	-0,60	-0,14
ОАА	-0,47	-0,40	0,02	0,11	0,17	-0,32	-0,10	0,22
Микро- альбумин	-0,30	0,10	0,08	-0,37	-0,10	-0,09	0,12	-0,31
цистатин моча	-0,24	0,10	0,10	-0,30	-0,09	-0,17	0,15	-0,33
СМ NO моча	-0,14	-0,05	0,37	-0,10	-0,01	0,03	-0,16	-0,30
Каталаза моча	-0,04	-0,26	-0,12	0,33	0,25	-0,05	0,27	0,40

Анализируя показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторые показателями объективного статуса, при остром гнойном пиелонефрите после оперативного лечения, выявлено следующее. Выраженность болевого синдрома коррелировала с уровнями IL-8 IgG IgM ЦИК и МДА. Наличие тошноты коррелировало с уровнями IL-1a ФНОa и ЦИК. Рвота была взаимосвязана с показателем IL-1RA. Давность болезни была в сильной связи с фактором Н. Тяжесть состояния больного коррелировала в сильной связи с СРБ, а окраска кожных покровов с IL-8 и С3a компонентом комплимента. Наличие озноба было взаимосвязано с IgA и IgM, СОД и каталазой. Частота сердечных сокращений зависела в большей степени от уровня IgA и IgG. Частота сердечных сокращений достоверно коррелировала с ФЧ. Наиболее важной и сильной корреляционной связью между количеством выделяемой мочи и иммунологическими показателями был уровень АГП, характеризующий оксидантные нарушения (табл.23).

Таблица 23

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями объективного статуса при остром гнойном пиелонефрите после оперативного лечения

	Боль	Тошнота	Рвота	Давность	Состояние	Окраска кожных покровов	Наличие озноба	ЧДД	пульс	Количество мочи
ФП	- 0,20	0,40	0,07	- 0,23	0,16	0,02	0,36	-0,25	- 0,32	0,04
ФЧ	- 0,30	0,07	0,13	- 0,51	0,02	0,01	0,17	0,14	- 0,63	0,08
НСТ _{сп}	- 0,10	-0,07	0,42	- 0,26	-0,23	0,07	0,13	0,07	- 0,13	-0,46
НСТ _{стим}	- 0,30	-0,28	0,24	- 0,50	0,006	0,27	0,25	0,43	- 0,48	0,07
ФНОa	- 0,30	0,54	0,02	- 0,20	0,29	0,04	0,24	-0,33	- 0,16	0,10
IL-1a	0,06	0,60	0,02	- 0,31	0,16	0,06	0,32	-0,29	- 0,15	0,32

"Продолжение"

IL-8	- 0,53	0,33	0,03	- 0,27	0,10	0,63	-0,07	-0,22	0,01	0,29
ИНФа	- 0,30	0,31	0,37	- 0,40	-0,30	-0,51	-0,04	-0,10	- 0,28	-0,28
IL-2	- 0,16	0,06	0,13	0,17	-0,12	-0,15	-0,31	-0,27	- 0,24	-0,16
IL-10	0,24	0,28	0,45	0,01	0,17	0,17	0,45	-0,04	0,26	-0,03
IL-1RA	0,17	0,05	0,52	0,46	0,08	0,31	-0,08	-0,50	0,27	-0,10
С3а	0,26	-0,17	0,05	0,07	-0,25	-0,55	-0,17	-0,01	- 0,03	-0,46
С5а	0,16	0,30	0,14	0,30	0,32	0,31	0,01	-0,40	0,08	0,13
Фактор Н	- 0,10	-0,44	0,20	- 0,60	0,004	-0,13	-0,15	0,46	- 0,51	0,22
IgA	0,26	0,03	0,27	0,36	-0,16	0,37	-0,60	-0,60	0,20	-0,17
IgG	0,60	0,14	0,31	0,48	0,06	0,06	-0,22	-0,52	0,28	-0,10
IgM	0,54	0,08	0,37	0,17	-0,07	0,003	-0,50	-0,36	0,13	-0,06
ЦИК	- 0,50	-0,54	0,06	0,30	-0,22	-0,09	-0,22	0,36	- 0,50	-0,33
СРБ	0,30	0,44	0,41	0,26	0,65	0,29	0,20	-0,34	0,26	0,56
Цистатин	0,34	-0,41	0,38	0,34	0,32	0,35	0,25	0,26	0,02	0,02
СМ NO	- 0,22	-0,36	0,07	- 0,54	-0,10	-0,35	0,05	0,33	- 0,24	-0,20
МДА	- 0,54	0,16	0,07	0,11	0,31	0,42	0,33	-0,16	0,08	0,25
АГП	- 0,17	0,14	0,01	0,04	0,74	0,37	0,28	0,09	- 0,03	0,73
СОД	- 0,12	-0,52	0,26	0,12	-0,32	-0,05	-0,56	0,42	0,10	-0,16
Каталаза	- 0,30	-0,47	0,20	0,22	-0,25	0,16	-0,54	0,33	- 0,21	-0,07
ОАА	- 0,02	0,07	0,45	0,03	-0,14	0,20	0,16	-0,27	0,20	-0,53
Микро альбумин моча	- 0,13	-0,06	0,40	0,01	-0,41	-0,73	0,08	0,06	0,03	-0,4

цистатин моча	- 0,10	0,19	0,10	- 0,27	0,16	-0,10	0,03	-0,02	0,40	0,04
СМ NO моча	0,18	-0,08	- 0,23	0,32	0,54	0,22	0,35	0,02	0,30	0,19
Каталаза моча	0,18	0,28	0,24	0,06	0,23	-0,10	0,46	-0,01	0,36	0,22

Рассматривая показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартные лабораторные показателями при остром гнойном пиелонефрите после оперативного лечения. Отмечена сильная взаимосвязь между количеством лейкоцитов в общем анализе мочи и IL-10, который обладает противовоспалительным действием, и способен подавлять лихорадку. Что же касаясь уровня лейкоцитов в общем анализе крови, то он достоверно коррелировал с ИНФа и микроальбумином. Фракция палочкоядерных нейтрофилов была в сильной корреляционной связи с несколькими показателями, а именно НСТ-стим, ИНФа, IL-10, С3а, Цистатином и Микроальбумином. Уровень креатинина коррелировал только с противовоспалительным IL-10 (табл.24).

Таблица 24

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными показателями при остром гнойном пиелонефрите после оперативного лечения

	лейкоцитов (ОАМ)	эритроцитов (ОАМ)	Уровень лейкоцитов (ОАК)	Количество палочкоядерных нейтрофилов	Креатинин (БХ крови)
ФП	0,02	0,20	-0,35	0,12	0,40
ФЧ	-0,20	0,01	-0,15	0,31	0,03
НСТ-сп	0,14	-0,37	0,06	0,41	0,15
НСТ-стим	-0,17	-0,24	0,04	0,52	-0,03
ФНОа	0,26	0,16	-0,16	0,10	0,35
IL-1a	0,03	-0,03	-0,18	0,16	0,41
IL-8	-0,15	0,29	0,37	0,33	0,06
ИНФа	-0,22	0,12	-0,65	-0,53	0,17
IL-2	0,04	0,06	-0,17	-0,48	-0,03
IL-10	0,60	-0,44	0,37	0,60	0,50
IL-1RA	0,05	-0,04	0,11	-0,02	-0,0007
С3а	-0,26	-0,07	-0,18	-0,50	0,08
С5а	0,43	0,31	0,30	0,25	0,08
Фактор Н	-0,40	0,10	-0,07	-0,05	-0,32

IgA	-0,36	0,40	0,18	-0,15	-0,40
IgG	-0,21	0,04	0,08	-0,07	-0,11
IgM	-0,15	-0,32	0,20	0,07	-0,37
ЦИК	-0,46	-0,09	-0,17	0,02	-0,27
СРБ	0,46	-0,15	0,30	0,28	0,18
Цистатин	-0,05	-0,01	0,28	0,60	-0,03
СМ NO	-0,32	-0,32	-0,13	-0,05	0,04
МДА	0,21	0,41	0,18	0,02	0,48
АГП	0,31	0,30	0,30	0,23	0,16
СОД	-0,19	-0,12	0,31	-0,30	-0,38
Каталаза	-0,35	0,16	0,40	-0,25	-0,36
ОАА	0,19	-0,08	0,44	0,33	0,41
Микроальбумин моча	0,10	-0,15	-0,60	-0,70	0,20
Цистатин моча	0,04	-0,42	-0,004	0,23	-0,04
СМ NO моча	-0,04	-0,04	0,30	0,31	0,23
Каталаза моча	0,43	-0,19	-0,32	0,20	0,33

Достоверных корреляционных связей между показателями иммунного и оксидантного статуса и показателями объективного статуса при остром гнойном пиелонефрите при выписке из стационара выявлено не было.

При выписке пациентов с гнойной формой пиелонефрита, между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными выявлены следующие взаимосвязи. Количество лейкоцитов в общем анализе мочи коррелировало с ИНФа и ОАА, а количество эритроцитов с IL-10. Лейкоцитоз общего анализа крови достоверно был взаимосвязан с С5а компонентом комплимента, IgM, СМ NO и каталазой. Количество палочкоядерных форм нейтрофилов было в достоверной связи с двумя показателями это ФП и уровень цистатина. В биохимическом анализе крови корреляционные связи креатинина были определены с IgA ЦИК и Цистатином (табл.25).

Таблица 25

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и стандартными лабораторными показателями при остром гнойном пиелонефрите при выписке

	лейкоцитов (ОАМ)	эритроцитов (ОАМ)	Уровень лейкоцитов (ОАК)	Количество па- лочкоядерных нейтрофилов	Креатинин (БХ крови)
ФП	-0,21	-0,20	0,30	0,60	0,10
ФЧ	-0,30	-0,37	0,36	0,27	-0,28
НСТ-сп	0,15	-0,11	0,10	0,27	-0,08
НСТ-стим	-0,05	0,03	0,05	0,20	0,05
ФНО α	0,20	-0,13	0,36	0,40	0,32
IL-1 α	0,03	0,15	0,17	0,40	0,40
IL-8	0,004	0,26	-0,006	-0,20	0,07
ИНФ α	-0,50	0,23	0,14	0,08	-0,05
IL-2	-0,16	0,07	0,14	0,15	-0,003
IL-10	-0,22	0,50	-0,18	-0,01	-0,23
IL-1RA	-0,15	-0,25	0,38	-0,03	-0,26
C3 α	-0,27	-0,03	-0,006	-0,26	0,10
C5 α	-0,15	-0,07	0,67	-0,05	-0,24
Фактор Н	-0,11	-0,33	-0,21	-0,07	-0,08
IgA	-0,34	-0,22	0,43	0,35	-0,51
IgG	-0,10	-0,31	0,23	0,20	0,13
IgM	-0,30	0,13	0,60	-0,15	-0,40
ЦИК	-0,43	-0,23	0,07	0,08	-0,52
СРБ	0,04	-0,17	0,13	-0,13	-0,26
Цистатин	0,0006	0,18	-0,21	-0,005	-0,50
СМ NO	-0,13	-0,30	0,62	-0,30	-0,23
МДА	-0,06	-0,46	0,43	-0,38	-0,10
АГП	0,14	-0,02	0,27	-0,27	0,18
СОД	0,10	-0,43	0,47	-0,15	-0,01
Каталаза	-0,01	-0,13	0,34	-0,13	-0,11
ОАА	0,51	0,22	-0,31	0,11	0,30
Микро альбумин моча	-0,26	-0,30	0,31	0,24	-0,40
Цистатин моча	-0,25	-0,10	-0,15	0,60	-0,38
СМ NO моча	-0,07	-0,13	-0,30	0,40	-0,27
Каталаза мо- ча	0,01	-0,07	-0,50	0,06	0,18

Между показателями иммунного и оксидантного статуса и некоторыми показателями инструментальных методов обследования при остром гнойном пиелонефрите, при выписке из стационара выявлены следующие корреляционные связи. При ультразвуковом исследовании увеличение размеров почек

коррелировало с Фактор Н и СРБ, контуры почек с IL-10 и Каталазой. Толщина паренхимы и эхогенность коррелировали с Фактор Н и МДА соответственно. Симптом диффузного затемнения, определяющийся на обзорной урографии, характеризующий гнойный процесс в почке достоверно коррелировал с ЦИК и IL-1a (табл.26).

Таблица 26

Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статуса и показателями инструментальных методов обследования при гнойном пиелонефрите при выписке

	Размеры	Контурсы	толщина паренхимы	Эхогенность	Конкремент	диффузное затемнение
ФП	-0,28	0,002	-0,06	0,14	0,08	0,32
ФЧ	-0,33	0,15	0,14	-0,07	-0,24	-0,17
НСТ-сп	-0,45	-0,15	0,22	0,30	-0,11	-0,08
НСТ-стим	-0,28	-0,13	-0,24	0,28	-0,17	-0,14
ФНОa	-0,03	-0,10	-0,28	0,04	-0,08	0,51
IL-1a	-0,30	0,30	-0,20	0,21	0,17	0,50
IL-8	0,30	0,4	-0,05	0,12	-0,20	-0,25
ИНФа	0,37	0,18	-0,20	0,25	0,20	0,46
IL-2	0,25	0,08	-0,01	0,17	0,31	0,40
IL-10	-0,18	0,72	0,32	0,30	-0,33	-0,36
IL-1RA	0,014	-0,10	0,26	-0,02	0,30	0,005
С3a	-0,006	-0,02	-0,17	-0,24	0,27	0,05
С5a	0,40	-0,12	-0,21	-0,25	-0,17	0,40
Фактор Н	-0,60	0,06	0,54	0,15	-0,03	-0,30
IgA	-0,05	0,02	0,10	-0,45	-0,18	-0,34
IgG	-0,41	-0,40	-0,12	0,04	0,30	0,30
IgM	-0,18	0,17	0,45	-0,01	0,32	-0,22
ЦИК	-0,05	0,20	0,03	0,10	-0,41	-0,63
СРБ	-0,50	0,01	0,32	-0,40	-0,25	-0,37
Цистатин	0,27	0,11	-0,25	0,08	-0,63	-0,44
СМ NO	0,35	-0,03	-0,01	-0,40	-0,05	0,25
МДА	0,23	0,006	0,16	-0,60	0,15	0,12
АГП	0,24	0,20	-0,06	0,03	0,05	0,40
СОД	0,17	-0,42	-0,26	0,05	-0,07	0,10
Каталаза	0,21	-0,70	-0,49	-0,21	0,11	0,32
ОАА	0,42	-0,03	0,01	0,07	0,12	0,21
Микро альбумин	-0,25	-0,42	-0,08	-0,30	-0,03	-0,03
Цистатин моча	-0,30	-0,20	-0,28	-0,10	-0,24	-0,28
СМ NO моча	-0,15	-0,29	-0,33	0,16	-0,28	-0,31
Каталаза моча	-0,22	-0,12	0,20	0,10	0,18	-0,08

При оценке матрицы множественной корреляции Спирмена между иммунными и оксидантными показателями с показателями клинко-инструментальных данных у пациентов с серозной формой пиелонефрита на местном и системном уровне определено на момент поступления 34 достоверных корреляции в плазме крови и моче. Наибольшее количество значимых корреляций обнаружено между показателями цитокинов, СРБ, Фактора Н и уровнем каталазы. Так же определены 64 патогенетически наиболее значимые корреляционные связи на момент поступления в стационар между оксидантными и иммунными показателями и клинко-инструментальными данными у пациентов с острым гнойным пиелонефритом на момент поступления. Наибольшее количество корреляций обнаружено между показателями цитокинов, системы комплимента, СРБ, МДА, АГП, Фактора Н и Цистатина.

3.4. Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей иммунного и оксидантного статуса при остром серозном и гнойном пиелонефрите

Одним из вариантов для оценки тяжести пиелонефрита может быть использован специальный нейросетевой классификатор, который основан на самообучающихся нейроструктурах. В нашем случае обучение нейромимитатора проходило с использованием классификатора для консилиума из 43 экспертных нейросетей, в которых была задана степень надежности (объективные, субъективные и лабораторные показатели, которые оценивали у больных острым пиелонефритом) (табл. 27, 28). Включение этих показателей в программу оценки степени тяжести острого серозного и гнойного пиелонефрита осуществлялось методом сплошной выборки из отобранных 206 историй болезни больных острым пиелонефритом. Деление для каждого показателя на 4 градации производилось методом равномерного распределения у всех 206 больных, а именно по 25%.

Абсолютно для всех нейросетей производилось обучение и упрощение их структуры для ведущей обучающей выборки, серозный пиелонефрит – 102 пациента (набор первого класса), и гнойный пиелонефрит 104 пациента (набор второго класса). Так же 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».

**Субъективные, объективные и анамнестические данные у
больных острым пиелонефритом**

Оцениваемые показатели	Градации показателя			
Общее состояние	крайне тяжелое	тяжелое	средней степени тяжести	удовлетворительное
Боль поясничной области	выраженная	умеренная	слабо интенсивная	нет
Рвота	неукротимая	многократная	однократная	нет
Тошнота	постоянная	периодическая	нет	
Сторона поражения	с обеих сторон	с одной стороны	не может указать точно	боль отсутствует
Слабость	выраженная	Средняя	легкая	нет
Давность заболевания, сутки	> 3	1-3	¼-1	< ¼
Наличие заболеваний, аномалий развития мочеполовой системы	Есть		нет	
Возраст, лет	75-90	61-75	22-60	< 21
Пол	Мужчины		женщины	
Сознание	Кома	Сопор	ступор	ясное
Влажность кожных покровов	Сухая	влажная	обычная	
Положение тела	вынужденное	пассивное	активное	
Окраска кожных покровов	цианотичная	иктеричная	бледная	обычная
Температура, °С	39 и больше	38-39°С	37-38	< 37
Наличие озноба	периодические ознобы	да, однократно	нет	
Частота дыхательных	25 в минуту	21-24	16-20	

движений	и более			
Симптом поколачивания	Положительный		отрицательный	
Пульс, в мин	более 110	100-110	90-100	до 90
Количество выделяемой мочи, мл	отсутствует	менее 500	500-1000	1000-1500
Артериальное давление систолическое, мм.рт.ст.	> 180	161- 180	141-160	< 140
Артериальное давление диастолическое, мм.рт.ст.	> 115	106-115	95 – 105	< 95
Наличие шока	Да		нет	

Таблица 28

Лабораторные показатели у больных с острым пиелонефритом

Оцениваемые показатели	Градации показателя			
	60 и больше	21-60	меньше 20	нет
Количество лейкоцитов в моче	> 20 %	15-20	6-15	1-6
Количество палочко-ядерных нейтрофилов, %	> 0,51	0,051-0,5	< 0,05	нет
Суточное количество белка выделяемого с мочой, г	60 и больше	30-60	5-30	1-5
Количество эритроцитов в моче	60-80	21-59	15-20	2-15
Микрофлора мочи	выделение двух и более возбудителей	выделение одного возбудителя	наличие бактерий в моче	микрофлора не выделена
Кислотность мочи	щелочная	Нейтральная	кислая	
Белок в моче, г/л	1,1- 3,0	0,51%-1,0	0,034-0,5	0-0,033

Уровень лейкоцитов крови, 10^9 /л	> 20	15-20	9-15	< 9
Скорость клубочковой фильтрации	15-29	30-59	60-89	> 90
Мочевина, ммоль/л	> 15	7,5-15	1,75-7,5	
Глюкоза крови, ммоль/л	< 5,5	5,5-10	> 10	
Общий белок, г/л	< 40	40-65	65-85	
Мочевая кислота, мкмоль/л	< 140	140-420	> 420	
Креатинин, мкмоль/л	> 200	140-200	120-140	53-120

После окончания эксперимента было определено 24 нейросети минимальной структуры из 43 предложенных, которые абсолютно правильно выполняли поставленную задачу. Различия структуры в этих сетях можно объяснить наличием многозначности решения поставленной задачи поиска информативных факторов системы.

Для оценивания информационной полноценности каждого симптома в функционировании нейросети мы высчитывали коэффициент использования фактора (КИФ) $КИФ = M/N$, где числитель M – число нейросетей, которые используют после упрощения определенный фактор, а знаменатель N – общее число обученных нейросетей.

Число данного показателя говорит о количестве использования данного значения нейросетью с целью оценки тяжести заболевания пиелонефритом. Так же был вычислен средний показатель значимости каждого симптома, данные которого говорят о значимости определенного показателя при принятии нейросетью решения в оценивании тяжести состояния больного с острым пиелонефритом (табл. 29).

Средние показатели значимости и коэффициенты информативности факторов у пациентов с острым пиелонефритом

Факторы	СПЗ	КИФ
Общее состояние	0,05	0,10
Боль поясничной области	0,04	0,10
Сознание	0,18	0,26
Давность заболевания	0,03	0,06
Рвота	0,21	0,62
Тошнота	0,09	0,14
Уровень лейкоцитов крови	0,07	0,12
Температура	0,07	0,06
Частота дыхательных движений	0,32	0,38
Наличие озноба	0,13	0,62
Артериальное давление диастолическое	0,4	0,54
Наличие шока	0,12	0,30
Белок в моче	0,82	0,70
Положение тела	0,03	0,06
Количество лейкоцитов в моче	0,28	0,74
Пульс	0,19	0,46
Суточное количество белка выделяемого с мочой	0,35	0,74
Влажность кожных покровов	0,27	0,34
Окраска кожных покровов	0,31	0,38
Общий белок	0,01	0,04
Мочевая кислота	0,3	0,36
Количество палочкоядерных нейтрофилов	0,19	0,60
Креатинин	0,16	0,24
Мочевина	0,03	0,08

Все это говорит о том, что подходящие факторы могут относиться к наиболее информативным категориям, так как у них большие показатели значимости, и они являются часто востребованными в обучении множества нейросетей.

Итогом тестирования нейросетевого консилиума на финальной выборке, а именно 40 пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита, было определение высокосignимых 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 (табл. 30).

Таблица 30

Тестирование консилиума нейросетей

Консилиум нейросетей	Результаты тестирования		
	правильно:	неуверенно:	неправильно:
Общее состояние	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Давность заболевания	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Сознание	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Боль поясничной области	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Тошнота	39 (97,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Количество лейкоцитов в моче	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Температура	39 (97,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Положение тела	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Рвота	36 (95%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
Наличие озноба	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Влажность кожных покровов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Пульс	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Наличие шока	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Частота дыхательных движений	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Артериальное давление диастолическое	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Общий белок	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Креатинин	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Мочевина	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Мочевая кислота	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Суточное количество белка выделяемого с мочой	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)

Количество палочкоядерных нейтрофилов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Уровень лейкоцитов крови	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Белок в моче	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Окраска кожных покровов	38 (95%)	2 (5%)	0 (0%)
Среднее значение	96%	3,5%	0,5%

Для увеличения качества прогнозирования тяжести течения пиелонефрита был выполнен поиск иммунологических показателей, для этого выполнялся анализ иммунологических изменений у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита.

Больные серозной формой воспаления, в показателях плазмы периферической крови, имели повышенные значения провоспалительных цитокинов IL -1, IL -2, 8IL-1 α , ФНО и различные изменения в значениях противовоспалительных цитокинов, увеличение значений IL -10 и уменьшение IL-1RA. Пациенты с гнойной формой пиелонефрита, также имели высокие показатели провоспалительных цитокинов - ИФ α , IL -2, однако все противовоспалительные цитокины были снижены (табл. 31).

**Показатели иммунного статуса у больных с острым пиелонефритом
(M±m)**

Показатели, единицы измерения	Группы больных		
	Здоровые	ОСП	ОГП
ИФ α , пкг/мл	6,2±0,8	27,3±1,7*	167,3±5,1**
IgM, мг/мл	3,7±0,2	5,1±0,7*	4,5±0,4*
IL-8, пкг/мл	24,7±1,9	52,6±2,3*	55,2±3,6*
ФНО, пкг/мл	5,8±0,7	36,8±1,9*	23,6±1,6**
IL-1 α , пкг/мл	3,8±0,3	20,4±1,1*	14,3±1,0**
IL-1RA, пкг/мл	450,4±12,7	123,4±2,1*	326,4±13,3**
C _{5a} , нг/мл	3,8±0,07	5,1±0,05*	14,8±0,4**
Фактор Н, мкг/мл	142,3±8,4	107,7±7,3*	239,7±7,2**
IL-10, пкг/мл	2,9±0,05	11,9±1,1*	1,3±0,09**
ЦИК, %	92,6±2,4	72,7±3,9*	83,5±5,3**
IgA, мг/мл	1,6±0,08	2,6±0,05*	4,4±0,06**
C _{3a} , нг/мл	45,4±3,3	22,4±1,1*	13,2±1,1**
IgG, мг/мл	7,9±0,6	26,6±1,2*	25,1±0,8*
IL-2, пкг/мл	0,2±0,03	182,5±8,4*	33,9±1,4**

Больные серозным пиелонефритом в плазме крови имели разнонаправленное изменение значений системы комплемента (повышение C_{5a} и понижение C_{3a}), уменьшение ингибитора системы комплемента, ЦИК и фактора Н, с одновременным повышением всех исследуемых фракций иммуноглобулинов (А, М, и G). Перед началом базисного лечения у пациентов с гнойным пиелонефритом были выявлены нарушения в направленности системы комплемента и иммуноглобулинов, исключение составил только фактор Н.

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, ФНО, C_{3a}.

Результаты второго тестирования нейросетевого консилиума с контрольной выборкой, при участии фактора Н, ФНО, C_{3a}, выявили увеличение

точности прогнозирования болезни «Пиелонефрит» до 99 процентов, при стопроцентной уверенности в данном результате.

Во врачебной практике диагностика формы острого пиелонефрита должна быть быстрой и эффективной, сделано это должно быть в максимально короткие сроки, основываясь на рутинные методы лабораторной и инструментальной диагностики.

В связи с этим, 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 ФНО (КИФ – 0,70 и СПЗ – 0,72).

Испытание нейросетевого консилиума при контрольной выборке на 4 показателях, позволило прийти к следующему выводу. Если у пациента с острым пиелонефритом в анализе мочи белок 1,1 г/л и более; экскреция белка с мочей за 24 часа больше 0,51 г; учащенное число дыхательных движений до 25 в одну минуту (и более), уровень ФНО в плазме крови 10,0-25,0 пкг/мл, то с 96% вероятностью можно утверждать, что больной имеет гнойную форму острого пиелонефрита, что требует экстренного активного хирургического пособия. Белок в моче, равный 0,033 г/л и менее, экстракция белка за сутки меньше 0,05 г, число дыхательных движений меньше 20 в одну минуту, уровень ФНО в плазме крови равный 32,0 пкг/мл и более, все это говорит о наличии у пациента серозной формы пиелонефрита, в лечении которого необходимо использовать консервативную антибактериальную, противовоспалительную терапию.

Заключение

Еще совсем недавно пиелонефрит считался инфекционно обусловленным заболеванием, протекающим при попадании патогенного микроорганизма в ткань почки. Все внимание исследователей уделялось способам и механизмам фиксации микроорганизмов в мочевых путях, и способам проникновения в мочевую систему. Но эта позиция патогенеза не могла дать ответы на следующие факты: заболевание способно к прогрессированию и развитию почечной недостаточности даже на фоне применения антибиотикотерапии; почему воспалительный процесс не только продолжается, но и прогрессирует, несмотря на отсутствии уропатогенов в биоптатах почечной ткани и отсутствии инфекции в моче.

Инфекционный процесс в своем финале должен полностью быть купирован, однако, если имел место быть гнойный пиелонефрит то до 40% случаев возможно развитие в пораженной почке постоянной хронической инфекции, которая может протекать с периодическими манифестациями, а так же приводить к потере функции жизненно важного органа. При наличии адекватной антибактериальной терапии он может купироваться. Но само воспаление в пораженном органе может продолжаться, и тогда воспаление объясняется сложными патогенетическими механизмами, ведущим из которых является изменение иммунных реакций [33, 87].

Анализируя данные литературы за последние годы, нами выявлено увеличение заболеваемости острым пиелонефритом, а также более часто встречающееся атипичное течение болезни, и в связи с этим сложности в диагностике формы воспаления. Это можно объяснить более агрессивной микрофлорой, вызывающей патологию, изменением нормального гомеостаза, эволюцией течения инфекционно-воспалительного процесса в пораженном органе, в частности в почке, и что самое главное нарушением нормальных

иммунных реакций, протекающих в организме человека и недостаточном знании о механизмах этих реакций

В современной концепции ведущее значение в иммуногенезе развития пиелонефрита отводится состоянию гуморального иммунитета, концентрации иммуноглобулинов, их изменениям в зависимости от интенсивности воспаления и его длительности. Описывается уменьшение функционального уровня фагоцитоза с изменениями в системе моноцит – нейтрофил, замедлением начального звена фагоцитарных реакций (нейтрофильной адгезии) и угнетением макрофагальной защитной функции. Нарушение функции нейтрофилов проявляется замедлением процесса поглощения, угнетением процессов кислородозависимого метаболизма. Отмечается и высокий уровень иммунных циркулирующих комплексов у пациентов с острым и хроническим пиелонефритом. Причем сыворотка крови этих больных ингибирует процессы пролиферации, что объясняется высокой концентрацией циркулирующих иммунных комплексов, уменьшением концентрации тимического сывороточного фактора и большой продукцией простагландинов. Считается, что уже при имеющемся воспалении в мочевой системе, моча заведомо содержит иммунные комплексы, и при этом, попадая в почечную ткань, в результате нарушений уродинамики, еще более усугубляет развитие болезни [42, 65, 123].

У больных острым пиелонефритом, независимо от формы заболевания, обнаружены одинаковые изменения в системе иммунного постоянства организма: наличие дисбаланса в системе комплемента, повышенная экскреция иммуноглобулинов с одномоментным снижением ЦИК, активация продукции цитокинов с уменьшением продукции фракции противовоспалительных, угнетение фагоцитарной активности с одномоментным резким возрастанием метаболической активности нейтрофилов плазмы крови.

Защитные механизмы мочеполовой системы состоят из гуморальных и клеточных реакций. Нарушение равновесия между этими система, сбой в их

работе и определяет путь развития инфекционно-воспалительного процесса. В последние годы проведено значительное количество работ, которые изучали показатели гуморального и клеточного иммунитета при остром пиелонефрите. И не смотря на все это, остаются недостаточно изучены местные и системные нарушения иммунитета у пациентов с серозной и гнойной формой воспаления. В свою очередь знание этих данных дает возможность их применения при дифференциальной диагностике форм пиелонефрита и патогенетически грамотного использования методов иммунокоррекции.

При изучении иммунометаболических показателей, у пациентов с ОСП и ОГП до базисного лечения, были определены статистически достоверные в своем различии 22 из 28 иммунологических показателя, это составило 78,6 %. Все это может быть использовано в дифференциальной диагностике гнойной и серозной фазы воспаления острого пиелонефрита, а это в свою очередь на прямую будет влиять на тактику лечения и ведения пациента.

В нашем исследовании, анализируя показатели ФМА нейтрофилов периферической крови пациентов с ОСП, при поступлении в урологическое отделение, была уменьшена интенсивность и активность фагоцитоза, было выявлено и то, что снижены были показатели ИАФ на 54%, ФИ на 41 % и ФЧ на 21 %. Так же поменялась в большую сторону кислородозависимая функциональность полиморфно ядерных лейкоцитов в крови. НСТ-ст. и НСТ-сп., были больше значений группы контроля на 63,7 и 69.3 процента. На 60 процентов был больше и функциональный резерв нейтрофилов, зато индекс стимуляции нейтрофилов оказался ниже на 16,7%.

В показателях второй группы с ОГП, также были снижены показатели активности и интенсивности фагоцитоза. Таким образом ФЧ снизился 26,9 %, ФИ на 26,9% ИАФ на 48,2 %. Изменения в кислородозависимой активности пациентов так же разнились с контрольной группой, при этом НСТ-сп. и НСТ.ст. были больше в 8.7 и 3.2 раза, а значения ФРН и ИСН снизились до 2.6 и 2.7 раза. При сравнении показателей ОСП и ОГП очевидны различия в

функциональной активности нейтрофилах, причем разница эта весьма значима. Больше были абсолютные значения, в группе ОГП, НСТ-сп., НСТ-ст, и значения ИАФ и ФИ. Однако в этой группе ниже оказались значения ИСН и ФРН.

После базисного лечения в группе ОСП норме соответствовали только значения ИСН, а в группе ОГП показатели ФРН, НСТ тесты и ИСН. Не нормальными были и все показатели фагоцитоза в группе ОГП. Не соответствовали показанием здоровых доноров так же и показатели кислородозависимой системы нейтрофилов. Отмечено было и то, что после оперативного пособия, которое выполнялось пациентам второй группы, сразу же повышались значения ФРН и ФИ, но не до показателей здоровых доноров. Хотя при выписке этих больных из стационара уровень ФРН соответствовал норме.

Доказанным фактом является еще и то, что адекватная работа нейтрофильных гранулоцитов мгновенно и незамедлительно отвечать на любую микробную агрессию. Неправильная их работа может приводить к развитию сепсиса и его септических осложнений, рецидиву гнойной формы инфекции, переход патологии в хроническую форму и другим негативным последствиям. Отсутствие функции или неадекватное действие нейтрофильных гранулоцитов, на воздействие агрессивной микрофлоры, приводит к развитию хронических и вялотекущих инфекций не только в мочевой системе, но и во всем организме, которые в свою очередь не будут отвечать на базисную терапию при их лечении, что будет и уже является большой медицинской и социальной проблемой [109,161].

Сбой в функции нейтрофилов может быть объяснен свойством иммунодестабилизации, которым обладают уропатогены, такие как кишечная палочка. Вместе с запуском и нормальным функционированием нейтрофилов в очаге воспаления, не маловажным остается и процесс элиминации нейтрофилов из клеток, тканей, системного и местного кровотока. Ведущим механизмом, который вовлечен в процесс элиминации нейтрофилов является

апоптоз, однако, доказано, что немолодые нейтрофилы могут быть найдены и фагоцитированы другими макрофагами, являющимися интактными. Это и есть главный механизм элиминации старых нейтрофилов, которые с помощью лизиса с помощью лизиса способны освободить огромное количество вредных и токсичных для клетки продуктов. Так же и через, чур, быстрая активация нейтрофильных гранулоцитов, вместе с их неадекватной элиминацией из патологического очага, способна приводить к развитию и прогрессированию хронического аутоиммунного, иммунозависимого патологического процесса, а это еще и связано с активной продукцией некоторых цитокинов. Все эти процессы протекают при обеих формах острого пиелонефрита, серозной и гнойной [77, 138].

Все изменения иммунитета у пациентов при поступлении в стационар на системном уровне были однонаправлены, но разнообразны по выраженности этих изменений. Изменялся в большую сторону уровень провоспалительных цитокинов. Так повышался IL-1 α , IL-2, IL-8, IL-10, ФНО, ИФ α , но снижался IL-1RA. В показателях системы комплимента у пациентов группы с ОСП при госпитализации были понижены показатели C3a и C5a, ЦИК, фактора H, ингибитора системы комплимента. Повышались цифры значений всех иммуноглобулинов. Больные ОГП, в своих показателях иммуноглобулинов и показателях системы комплимента, были схожи по направленности с пациентами ОСП, отличались только показания фактора H.

Эти отклонения от стандартных значений, принимаемых за норму, вероятнее всего нужно трактовать как защитные реакции макроорганизма на действие патогенных инфекционно-воспалительных микроорганизмов.

Проведя базисное лечение пациентов обеих групп, оказалось, что у пациентов первой группы не были достигнуты нормальные уровни исследуемых цитокинов. У пациентов с ОГП, после операции, значения цитокинов были без изменений, однако, продолжал повышаться уровень IL-8. К выписке из стационара, у этих больных, нормализовался IL-1RA, продолжил сни-

жаться IL-2, но он так и не достиг уровня контроля здоровых пациентов. Продолжили повышаться цитокины IL-10 и IL-8. Уровни ИФ α , IL-1 и ФНО остались без изменений. Что же касается системы комплимента у пациентов с ОСП, то на момент выписки из урологического отделения был повышен уровень C1-инг, повышена концентрация ЦИК и всех исследуемых иммуноглобулинов. Проведя оперативное лечение пациентов с ОГП был отмечен стойкий рост C₄, C₅- компонентов комплимента и снижение концентрации Фактора Н и уровня ЦИК. На момент выписки этих пациентов из стационара показатели C_{3a}, C_{5a}- компонентов комплимента и уровень ЦИК были понижены, а уровень ингибиторов системы комплимента возрастал. В итоге ни один из исследуемых нами показателей не вернулся к исходному уровню.

Все выше сказанное говорит о том, что у таких пациентов нарушена иммунная реактивность, а так же разобщены механизмы стабилизации и поддержки постоянства иммунитета. Определенные нами нарушения в иммунологических показателях у пациентов с ОСП и ОГП являются значимыми и хорошо дополняющими уже имеющиеся в литературе данные о патогенезе различных форм пиелонефрита. Но если взять и рассмотреть другую сторону процесса, то выраженность и направленность исследуемых нами показателей иммунитета в конечном итоге была статистически различна, а это в свою очередь можно использовать для диагностики серозной и гнойной формы пиелонефрита. Так же до сих пор нет единого решения об необходимости использования методов иммунокоррекции и иммунопрофилактике при пиелонефрите, что является весьма актуальным, и необходимым, как это показано в нашем исследовании. Выявленная неполная коррекция, после стандартного лечения, в иммунных показателях, при обеих формах острого пиелонефрита, доказывает необходимость использования в лечении всех форм пиелонефрита иммунокорректирующих методов и специальных медикаментозных средств, которые могли бы дополнительно получать пациенты, которым это необходимо [186].

Другой стороной иммунопатогенеза является несостоятельность уровня антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов в клеточных мембранах. Важность этой стороны патогенеза давно доказана в многочисленных исследованиях для многих нозологических единиц.

Что же касается оксидантного статуса наших исследуемых пациентов, то в группе с ОСП до базисного лечения в плазме крови повышалась концентрация МДА и МДА, но снижалась концентрация ОАА и SM_{NO} . Было и увеличение содержания в плазме таких показателей как активность каталазы и СРБ. Показатели пациентов с ОГП изменялись однонаправленно с показателями пациентов с ОСП, единственное исключение составила активность СОД, она была значительно повышена. Сопоставляя показатели обеих групп, показатели пациентов с ОГП, такие как АГП, МДА, SM_{NO} были значительно повышены, а пониженными оказались СОД, ОАА, каталазы и неоптерина. Показатели оксидантного статуса мочи больных первой группы были повышены, повышался уровень МДА, АГП, каталазы и метаболитов азота, но нормальными были показатели СОД и неоптерина. Показатели второй группы с ОГП были выражены, увеличены, значительно повышалась концентрация продуктов метаболизма азота и продуктов перекисного окисления липидов. А вот показатели антиоксидантной системы оказались пониженными.

Так же нами рассматривались оксидантные показатели эритроцитов. Неизменными были почти все показатели у пациентов с ОСП, исключение составили МДА и АГП. Пациенты с ОГП, в своих показателях превышали полученные значения у пациентов с ОСП. Повышенными были показатели нитритов и нитратов, ПОЛ. Исключение составили показатели антиоксидантных систем.

Проведя анализ показателей антиоксидантного статуса после лечения, у пациентов с ОСП нормализовались значения ОАА, понизились значения МДА, увеличилась активность СОД. Пациенты второй группы с ОГП, на момент окончания лечения, имели нормальные показатели компонентов анти-

оксидантной защиты. В моче у пациентов с ОСП нормализовались показатели оксида азота и АГП, а у пациентов с ОГП нормализовались показатели антиоксидантной системы и неоптерина, другие показатели в той группе лишь имели тенденцию к нормализации.

Важным оказалось, что 4 показателя (СОД, ФРН, ИЛ-10 и фактор Н) были различными по направленности изменений. Все это является довольно перспективным для использования иммунологических показателей, которые имеют значительную диагностическую ценность для дифференциальной диагностики форм пиелонефрита. Актуальным сейчас является возможность использования иммунологических показателей в дифференциальной диагностики форм пиелонефрита на начальной стадии заболевания, что позволило бы быстро и безошибочно определить необходимую тактику лечения. Результаты, которые мы получили в ходе исследования, можно охарактеризовать с одной стороны как адаптивные и защитные (ответ на инфекционно-воспалительный процесс), а с другой стороны как усиливающие это воспаление факторы, которые уже предполагают патологические иммунные реакции, что будет приводить к длительному течению болезни.

При сравнении количества изменений лабораторных данных с разделением глубины нарушений на степени выявлено, что у пациентов с серозной формой пиелонефрита из исследуемых 96,4% показателей I-я степень расстройств была в 28,6%, II-я степень – в 21,4% и III-я степень – в 46,4%. После стандартного лечения 96,4% показателей остались измененными: I-я степень – в 28,6%, II-я – в 14,3% и III-я – в 53,8% (табл. 7).

При гнойной форме пиелонефрита были изменены 92,9% изучаемых лабораторных показателей: I-я степень была в 25%, II-я степень – в 10,7% и III-я степень – в 57,1%. К моменту выписки были измененными 85,7% показателей: I-я степень была в 21,4%, II-я степень – в 14,3% и III-я степень – в 50% (табл. 32).

**Изменение по степеням расстройств лабораторных показателей
при остром пиелонефрите до и после базисного лечения**

Группы пациентов	Измененные показатели		Измененные по степени расстройств показатели					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения								
Гнойный пиелонефрит	26	92,9	7	25	3	10,7	16	57,1
Серозный пиелонефрит	27	96,4	8	28,6	6	21,4	13	46,4
После лечения								
Гнойный пиелонефрит	24	85,7	6	21,4	4	14,3	14	50
Серозный пиелонефрит	27	96,4	8	28,6	4	14,3	15	53,8

При количественном сравнении измененных показателей с делением глубины нарушений по степеням выявлено, то, что при остром серозном пиелонефрите были изменены 100% исследованных показателей функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, а именно: по 28,6% было I и II степени и 42,8% III степени. После проведенного базисного лечения остались измененными 85,7%: I-ю, II-ю и III-ю степени имели 14,3%, 28,6% и 42,8% показателей соответственно (табл. 33).

Изменение по степеням расстройств показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов при ОСП и ОГП до и после базисного лечения

Группы пациентов	Измененные показатели		Измененные по степени расстройств показатели					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения								
Гнойный пиелонефрит	5	71,4	1	14,3	2	28,6	2	28,6
Серозный пиелонефрит	7	100	2	28,6	2	28,6	3	42,8
После лечения								
Гнойный пиелонефрит	5	71,4	1	14,3	2	28,6	2	28,6
Серозный пиелонефрит	6	85,7	1	14,3	2	28,6	3	42,8

При гнойной форме пиелонефрита были изменены 71,4% изучаемых показателей функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, а именно 14,3% показателей было I степени и по 28,6% II и III степени соответственно. После проведенного стандартного лечения общий процент измененных показателей и процент по степеням расстройств оставался без изменений (табл.).

Базисное лечение приводило к нормализации или к выраженной коррекции измененных показателей при изучаемых формах пиелонефрита, однако процент показателей со II и III степенями расстройств оставался высоким, что может объяснять длительную реабилитацию больных острым пиелонефритом.

В нашей работе был применен нейросетевой классификатора, и его эффективность составила 99%. Основываясь на определенных симптомах пиелонефрита, лабораторных показателях, данных инструментальных мето-

дов, нам позволило проводить прогнозирование серозной или гнойной формы острого пиелонефрита с высокой точностью. При трудной диагностической ситуации, это может использоваться как метод помощи в диагностике формы пиелонефрита. Проведенная работа, в которой мы использовали большое количество лабораторных и иммунологических параметров, дала возможность определить самые информативные элементы, которые можно использовать при создании программ. Наши результаты имели высокие прогностические показатели точности, а это может быть положено в основу производства специализированных компьютерных программ, которые позволили в урологическом стационаре или же на этапе приемного отделения установить правильный диагноз и выбрать заведомо правильную тактику лечения, которая подходила бы каждому больному индивидуально.

Обобщая полученные в ходе нашей работы результаты, изложенные в диссертации, можно дать рекомендации, сформулировать выводы и перспективы дальнейшей разработки темы, полученные в ходе нашего диссертационного исследования.

ВЫВОДЫ

1. До начала базисного лечения острого серозного, в большей степени 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 ИЛ-1 α , ФНО, ИФ α , ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-10, компонентов комплемента С₄, С₅, С_{5a}, иммуноглобулинов А, G и М при снижении концентрации циркулирующих иммунных комплексов, С₃ и С_{3a} – компонентов системы комплемента, ИЛ-1RA, фактора Н. После проведенного базисного лечения 76,5% параметров иммунного статуса изменялись в сторону показателей здоровых доноров, 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 на 70,5% не корректировались 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 значения, 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 повышен уровень малонового диальдегида, ацилгидроперекисей, стабильных метаболитов оксида азота, 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 достоверных корреляционных взаимосвязей между лабораторными иммунометаболическими параметрами и клинико-инструментальными данными. Наибольшее их количество обнаружено 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 комплимента, 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 хирур-

гической 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 более с аналогичной вероятностью свидетельствует о серозной форме пиелонефрита, для лечения которого нужно проводить консервативную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать использовать в клинической практике для диагностики форма острого серозного пиелонефрита определение показателей плазмы крови: ФИ, ФНО, IL-1Ra, а при гнойной форме – НСТ-_{сп}, НСТ-_{стим}, СРБ, ИЛ-10, фактора Н, С₁-инг.

2. Использовать в практической работе количественный анализ биомаркеров воспаления IL-1RA , фактора Н, микроальбумина и цистатина в моче, значения фактора Н, IL-1Ra, С₁-инг. и ФНО 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, как при серозной, так и гнойной форме острого пиелонефрита, что будет способствовать снижению осложнений и усилению регенерационных процессов при остром пиелонефрите.

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 пиелонефрита. 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 свободно-радикального 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 иммуно-реабилитации среди фармакологических препаратов, непосредственно влияющих на фагоцитарное звено иммунитета, как на одно из важных компонентов комплексного лечения и реабилитации этих групп пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– ацилгидроперекиси.
АОС	– антиоксидантная система
АФК	– активные формы кислорода
ИАФ	– индекс активности фагоцитоза.
ИСН	– индекс стимуляции нейтрофилов
ИФ α	– интерферон- α .
КИФ	коэффициент использования фактора
МДА	– малоновый диальдегид
НСТ-сп.	– НСТ-тест спонтанный
НСТ-ст.	– НСТ-тест стимулированный
ОАА	– общая антиокислительная активность
ОП	– острый пиелонефрит.
ОГП	– острый гнойный пиелонефрит.
ОСП	– острый серозный пиелонефрит.
ОС	– окислительный стресс
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СИР	– степень иммунных расстройств.
СМ _{NO}	– стабильные метаболиты оксида азота
СОД	– супероксиддисмутаза
СПЗ	– Средний показатель значимости
СР	– свободные радикалы
СРБ	С-реактивный белок
СРО	– свободнорадикальное окисление
Фактор Н	– регуляторный компонент системы комплемента
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФМА	– функционально-метаболическая активность нейтрофилов

ФНО α	– фактор некроза опухолей α ,
ФП	– фагоцитарный показатель, абс.
ФРН	– фагоцитарный резерв нейтрофилов
ФЧ	– фагоцитарное число
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы.
C _{3,4,5}	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл.
Ig	– иммуноглобулин, мг/л.
IL-10	– интерлейкин-10
IL-1 α	– интерлейкин-1 α
IL-1RA	антагонист рецептора интерлейкина 1
IL-2	– интерлейкин-2
IL-8	– интерлейкин-8
NO	– оксид азота
C ₃	– компонент комплемента C ₃
C _{3a}	– активный компонент комплемента C ₃
C ₄	– компонент комплемента C ₄
C ₅	– компонент комплемента C ₅
C _{5a}	– активный компонент комплемента C ₅
C ₁ -инг.	– ингибитор системы комплемента

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошин, В. П. Термовизорная оценка эффективности магнитолазеротерапии в комплексном лечении больных острым пиелонефритом. / В. П. Авдошин, В. Н. Ширшов. – М.: Российский университет дружбы народов, 2010. – 2 с.
2. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова, Г. А. Афанасьева. – М.: Издательство «Академия Естествознания», 2012. – 223 с.
3. Аллахвердиева, С.А. Факторы риска развития пиелонефрита и их профилактика / С.А. Аллахвердиева, Ф.В. Хузаханов, Р.М. Алиев // Успехи современного естествознания. – 2014. – №. 6. – С. 11-13.
4. Алферов, С. М. Клинические аспекты диагностики и оперативного лечения первичного острого гнойно - деструктивного пиелонефрита / С. М. Алферов // Хирургия. – 2008. – № 7. – С. 15-19.
5. Аляев, Ю. Г. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита / Ю. Г. Аляев, М. А. Газимиев, Д. В. Еникеев // Урология. – 2008. – № 1. – С. 3-6.
6. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 / А. Д. Каприн, О. И. Аполихин, А. В. Сивков и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 4 – 12.
7. Антикробная профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мочеполовых органов: Федеральные клинические рекомендации / Т. С. Перепанова, Р. С Козлов, В. А Руднов, Л. А. Синякова. – М., 2015. 72 с.
8. Арбулиев К.М. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение вторичного пиелонефрита и его хирургические аспекты. Дисс. ... д-ра мед.наук, 2010. - 319с

9. Белоцкий, С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
10. Белый, Л. Е. Неотложная урология: Руководство для врачей. / Л. Е. Белый. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. – 472 с.
11. Бельчусова, Л. Н. Динамика иммунологических показателей крови в процессе терапии у больных хроническим пиелонефритом Л. Н. Бельчусова, Е. А. Гурьянова, А. Н. Белова // Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 304-309.
12. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. – 2009. –Т. 11, № 2. – С.86-93.
13. Бешлиев, Д. А. Диагностика и лечение острого пиелонефрита / Д. А. Бешлиев, Л. А. Ходырева // Трудный пациент. – 2009. – № 4. – С. 12-13.
14. Борисов, А. Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А. Г. Борисов // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45-50.
15. Борисов, И. А. Трудности диагностики пиелонефрита в пожилом и старческом возрасте / И. А. Борисов // Вестн. нов. мед. технол. – 2013. – № 1. – С. 74-76.
16. Булава, Г. В. Иммунологические аспекты сепсиса (обзор иностранной литературы) / Г. В. Булава // Неотложная медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 47-56.
17. Бычковских, В. А. Сравнительное исследование показателей иммунитета и состояния про - и антиоксидантной систем у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в активной и латентной стадии заболевания / В. А. Бычковских, И. И. Долгушин, Э. Н. Коро-

- бейникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 43 – 46.
18. Влияние алиментарного микроэлементоза на активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы / А. В. Васильев, В. И. Ивахненко, С. А. Хотимченко, В. В. Корж // Биомед. химия. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 236-243.
19. Воробьев, А. А. Иммунология и аллергология / А. А. Воробьев, А. С. Быков, А. В. Караулов. – М.: 2006. – 287 с.
20. Ганиева, М. П. Подбор эффективных методов лечения и профилактики пиелонефритов / М. П. Ганиева, У. Р. Расулов // Вестник Авиценны. – 2011. – Т. 46, № 1. – С. 53-56.
21. Глыбочко П. В. / Летальность при остром гнойном пелонефрите в общей структуре причин смертности у урологических больных/ П. В. Глыбочко и др. // Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. – М.: Изд-во БИНОМ, 2007. – 33 с.
22. Глыбочко, П. В. Интегративная урология. Руководство для врачей / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев. – М.: Медфорум, 2014. – 432 с.
23. Глыбочко, П. В. Практическая урология. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев. – М.: Медфорум, 2012. – 352 с.
24. Гнойный пиелонефрит и динамика цитокинов / К. М. Арбулиев, М. Г. Арбулиев, М. Г. Магомедов, Ф. М. Абдурахманова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 54-59.
25. Гончарова, Ю. М. перспективы направления в лечении острого пиелонефрита / Ю.М. Гончарова, В. В. Кузьменко, А. В. Кузьменко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 291.

26. Грачева, И. Л. Возможности современной терапии хронического пиелонефрита в условиях дневного стационара / И. Л. Грачева, И. А. Казакова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. – С.61-63.
27. Гулая, В. С. Биохимические показатели сыворотки крови при остром и хроническом пиелонефрите В. С. Гулая // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2014. – № 27. – С.23-25.
28. Дасаева, Л. А. Трудности в диагностике хронического пиелонефрита / Л. А. Дасаева // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 29. – С. 75-78.
29. Дати, Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / пер. с англ. Ф. Дати, Э. Метцман. – М.: Лабора, 2007. – 560 с.
30. Деревянченко, М. В. Возможности нефропротекции при лечении артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом / М. В. Деревянченко // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск. – 2011. – № 1. – С. 75.
31. Динамика содержания стабильных метаболитов оксида азота у больных сочетанной патологией / И. В. Соловьева, Ю. А. Манищенкова, И. А. Белик, Е. В. Демьяненко // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 106-110.
32. Довлатян, А. А. Интенсивная терапия при осложненных формах гнойного пиелонефрита беременных / А. А. Довлатян // Урология. – 2008. – № 2. – С. 10-14.
33. Довлатян, А. А. Почечные осложнения сахарного диабета: Руководство для врачей. / А. А. Довлатян – М.: БИНОМ, 2013. – 308 с.
34. Долгушин, И. И. Секреторные функции нейтрофилов / И. И. Долгушин, А. Ю. Савочкина // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 210-212.
35. Епифанова, Н. Ю. Иммуномодуляторы в комплексном лечении гнойно - воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у

- больных пожилого возраста: автореферат. Дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Епифанова. – М., 2012. – 39 с.
36. Земсков, А. М. Принципы назначения иммунокорректирующих средств / А. М. Земсков, В. И. Золоедов, С. Д. Полякова // Рос. мед. журн. – 1996. – № 6. – С. 44-47.
37. Земсков, А. М. Принципы дифференцированной иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза / А. М. Земсков, В. А. Земскова, М. А. Земсков // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 82.
38. Земсков, А. М. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Черешнев / М.: Триада-Х, 2011. – 288 с.
39. Земсков, А. М. Эффективность иммунокоррекции при многократном применении / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Платонова // Междунар. журн. иммунореабилитации. – 1995. – № 1. – С. 191.
40. Зинкин, В. Ю. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В. Ю. Зинкин, В. Г. Годков // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 2. – С. 27-31.
41. Зуйкова, А. А. Коррекция адаптационных возможностей у больных с острым пиелонефритом / Зуйкова А. А. // Альманах современной науки и образования. – 2015. – Т. 91, № 1. – С. 106-108.
42. Игнатъев, С. В. Иммунные нарушения и их коррекция при обструктивном пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.09) / С.В. Игнатъев; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2009. – 48 с.
43. Изменения свертывающей системы крови, липидного состава и показателей перекисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов у больных с острым пиелонефритом / А. В. Меркель, В. А. Жмуров, С. С. Артамонов, В. Р. Султанбаев // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 5. – С. 116–118.

44. Иммуновоспалительные маркеры хронического пиелонефрита / В. И. Никуличева, Г. Ш. Сафуанова, Н. С. Карпина и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – Т.95, № 1. – С. 45 – 49.
45. Иммунологические проблемы хронического простатита / А. И. Конопля, М. Н. Шатохин, В. П. Гаврилюк, А. В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015, № 2. – С. 29-34.
46. Индутный, А. В. Уровень продуктов свободнорадикального окисления в сердце и плазме крови при сахарном диабете в сочетании с хронической алкогольной интоксикацией / А. В. Индутный, В. Е. Высокогорский, Д. Е. Быков // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 257-265.
47. Исследование про- и противовоспалительных цитокинов у детей с уропатиями верхних мочевых путей / Г. Н. Дранник, В. Ф. Петербургский, В. Э. Дриянская и др. // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – Т. 41, № 3. – С. 82-87.
48. Казеко, Н. И. Иммунологические показатели у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом / Н. И. Казеко // Урология. – 2008. – № 1. – С. 11-15.
49. Калинина, Н. М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.
50. Каприн, А.Д. Роль перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления у больных хроническим калькулезным пиелонефритом при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии / А.Д. Каприн, А.А. Дольнов // Вопросы урологии и андрологии. 2013. – Т.2, № 1. – С. 31-34.
51. Качество медицинской помощи при острых инфекционных заболеваниях почки и мочевого пузыря. / Комяков Б.К., Новиков А.И., Замятин С.А., Ялфимов И.С. // Урология. – 2010. – №5. – С. 3-7.
52. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

53. Кетлинский, С.А. Th-17-новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С.А. Кетлинский // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 3-15.
54. Кирилов, А. Н. Причины нефрэктомии у больных с острым гнойным пиелонефритом / А. Н. Кирилов, Г. С. Чернецова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 42-43.
55. Клеточно-молекулярные механизмы повреждения мочевыводящих путей при обострении хронического калькулезного пиелонефрита / П. В. Глыбочко, А. Н. Россоловский, Р. А. Гражданов и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 55-59.
56. Кобляков, В.А. Механизмы опухоль-промоторного действия активных форм кислорода (обзор) / В.А. Кобляков // Биохимия. – 2010. – Т.75, № 6. – 757-769.
57. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2011. – 640 с.
58. Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы – маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы.// Аллергология и иммунология. – 2011 - Т.12(2). – С.191- 194.
59. Корецкая, И. А. Исследование пероксидазной активности церулоплазмина / И. А. Корецкая, О. Н. Гева, Т. П. Вавилова // Клин.лаб.диагн. – 2010. – № 9. – С. 60 – 64.
60. Косинец, В.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В.А. Косинец // Хирургия Восточная Европа. – 2012. – №.3. – С.81-82.
61. Кривобок, А. Г. Иммунологические критерии серозного и гнойного калькулезных пиелонефритов / А. Г. Кривобок // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 157-162.

62. Кузнецова, В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 462.
63. Кулинский, В. И. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 365-379.
64. Купчинская, С. С. Биологическая и патогенетическая роль антиоксидантной системы в функционировании живого организма (обзор литературы) / С. С. Купчинская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 1-2. – С.56-59.
65. Лабис, В.В. Роль иммунной системы в патогенезе репаративных процессов / В.В. Лабис, Э.А. Базилян, И.Г. Козлов // Российский стоматологический журнал. – 2014. - № 4. – С. 21-24.
66. Лакин, Г. Ф. Биометрия. / Г. Ф. Лакин – М.: Высшая школа, 4-е издание, 1990. – 75 с.
67. Латкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и патологических состояниях: пособие для врачей / В. З. Латкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков. – М.: НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского НГПС Минздрава РФ, 2001. – 78 с.
68. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике. / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 252 с.
69. Листов, М. В. Организм как биосистема, адаптированная к использованию квантованной энергии транспорта электрона свободными радикалами / М.В. Листов, А. И Мамыкин // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. – 2016. – Т.56, № 4. – С. 200-204.
70. Лолаева, Б. М, Цитокиновый профиль у детей раннего возраста при мегауретере, осложненном пиелонефритом / Б. М. Лолаева, И. Ш. Джелиев // Кубанский медицинский вестник. – 2014. – Т. 144, № 2. – С. 80–82.

71. Лопаткин, Н. А. Урология. Национальное руководство. / Н. А. Лопаткин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1021 с.
72. Лоран, О. Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: Пособие для врачей. / О. Б. Лоран – М.: 2008. – 32 с.
73. Лутковская, Ю. Е. Особенности морфологической картины мочи у иммунокомпроментированных больных различных возрастных групп: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: / Ю. Е. Лутковская; Российский научно- исследовательский институт геронтологии. – М., 2003. – 24 с.
74. Луцкий, М. А. Анализ динамики показателей лабораторного статуса, отражающий активность системы антиоксидантной защиты / М. А. Луцкий // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – № 1. – С. 33–36.
75. Макарова, В. И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В. И. Макарова, А. И. Макаров // Экология человека. – 2008. – № 5. – С 31–35.
76. Малажский, Ф. А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при остром пиелонефрите / Ф. А. Малажский // Здоровоохранение. – 2005. – № 10. – С. 51–52.
77. Маматиева, М.А., Оценка метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре Дисс. канд. мед. наук, 2009: р. с. 82-95.
78. Манищенкова, Ю. А. Антиоксидантная защита у беременных с пиелонефрием / Ю. А. Манищенкова, И. В. Соловьева, С. Н. Манищенков // Актуальная Инфектология. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 88 –91.
79. Мартусевич, А. К. Влияние свободного и депонированного оксида азота на энергетический метаболизм крови / А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, С. П. Перетягин // СТМ. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 33–38.
80. Маслов, Л. Н. Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активных форм кислорода / Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная, Ю. К.

- Подоксенов, // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 4. – С. 377-85.
81. Медведев, А. Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А. Н. Медведев, В. В. Чаленко // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С.19–20.
82. Митяева, Е. В. Современные подходы к иммунодиагностике и иммунорекции при хроническом первичном пиелонефрите / Е. В. Митяева, И. А. Снимщикова // Медицина. – 2011. – № 5. – С. 59–63.
83. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите / В. М. Попков, А. Б. Долгов, Н. Б. Захарова и др. // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2013. Т. 9, № 1. – С. 110-115.
84. Мурзалиев, А. Д. Иммунологические показатели у больных с острым пиелонефритом / А. Д. Мурзалиев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 7, № 15. – С. 112-114.
85. Мухин, Н. А. Диагностика и лечение болезней почек / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов. – М.: Геотар-Мед, 2002. – 384 с.
86. Мухин, Н. А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое изложение. / Н. А. Мухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 213с.
87. Наточин Ю.В. Шестакова М.В., Кузнецова А.А. и др. Сахарный диабет: состояние осморегуляции функции почек // Тер. Арх.- 2010.- Т. 82.- С.9-14.
88. Нестерова, И. В. Нейтрофильные гранулоциты: взгляд в будущее / И. В. Нестерова // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 4.– С. 269–274.
89. Никольская, Н. Н. Урогенитальные инфекции – методы диагностики / Н. Н. Никольская, И. А. Шепелин // Мед. алфавит. – 2008. – № 12. – С. 19-21.
90. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. / Б. А. Никулин – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 376 с.

91. Новиков, А. В. Методология нечеткой логики принятия решений и алгоритмизация оказания медицинской помощи больным пиелонефритом: Дис. ... докт. мед. наук: (05.13.01) / А.В. Новиков. ЮЗГУ. – Курск, 2013. – 232 с.
92. Ноертодоксальная иммунология. Учебное пособие / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золоедов и др. // Под. ред. А. М., Земскова. – М.: «Триада-Х», 2013.– 222 с.
93. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин и др. // Под. ред. Е. Б. Зенкова. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2008. – 284 с.
94. Оксидативный стресс, апоптоз и состояние некоторых компонентов иммунной системы при гипоксии / Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева, Ю. Г. Жусина, Н. Б. Лабжания / Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т.19, № 3. – С. 113-118.
95. Острый пиелонефрит: Учебно – методическое пособие / О. И. Братчиков, Е. А. Шумакова, Г. В. Сипливый и др. // Под. ред. О. И. Братчикова. – Курск, 2009. – 231 с.
96. Оценка влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на апоптоз нейтрофилов у больных острым необструктивным пиелонефритом / В. П. Авдошин, В. В. Чугаев, А. З. Хунов и др. // Лазерная медицина. – 2008. – Т. 2, № 12. – С. 13-16.
97. Патологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности / М. В. Осиков, Л. Ф. Телешева, Ю. И. Агеев и др. // Современные проблемы науки и образования. Электронный журнал. – 2013. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9998>.
98. Петрунин, Д. Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологи-

- ческой коррекции / Д. Д. Петрунин // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 26. – С. 18-25.
99. Петрян, А. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. / А. Петрян, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
100. Плехова, Н. Г. Современное представление о роли клеток врожденного иммунитета при инфекционных болезнях / Н. Г. Плехова, Л. М. Сомова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т.31, № 4. – С. 5-12.
101. Плешкова, Е. М. Инфекция мочевой системы у детей: особенности иммунопатогенеза и иммунотерапии. Научный обзор / Е. М. Плешкова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – Т.50, № 1. – С. 100-107.
102. Провоспалительные цитокины в определении степени активности хронического пиелонефрита / Д. Г. Кореньков, В. Е. Марусанов, Т. П. Мишина, А. Л. Павлов // Урологические ведомости. – 2015. – Т.V, № 4. – С. 13-19.
103. Рагимова, А. А. Электрохимическое окисление метаболитов крови. Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей / А. А. Рагимов, Н. М. Федоровский. – М.: «Практическая медицина», 2008. – С. 362-379.
104. Реабилитация больных острым необструктивным пиелонефритом / В. Е. Родоман, Г. П. Колесников, А. И. Крюков, О. В. Макаров // Вестник российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2012. – Т.2, № 12. – С. 8.
105. Роль иммунного статуса и редокс-потенциала в патогенезе вторичного пиелонефрита при мочекаменной болезни / А. В. Казмирчук, Л. Ф. Телешева, В. А. Бычковских, М. В. Осиков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 65
106. Роль процессов липопероксидации и антиоксидантной защитной системы мембран лейкоцитов у больных хроническим пиелонефритом на

- фоне нефролитолиза / Е. А. Синяев, С. А. Осколков, В. А. Жмуров // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – № 3. – С. 35- 38.
107. Свободнорадикальное окисление и скрининг антиоксидантов, адаптогенов с использованием биотест-систем / С. М. Николаев, Л. Н. Шанталова, А. Г. Мондодоев, и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т. 72, № 2. – С. 196–200.
108. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий, Т. В. Куксова, М. А. Смелянец, Ю. П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 24–28.
109. Сельков, С.А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С.А. Сельков, О.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, №1. – С. 122-130.
110. Сепиашвили, Р. И. Апоптоз в иммунологических процессах / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 101-107.
111. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль провоспалительных цитокинов в воспалительном процессе. //Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 6. –С. 5-8.
112. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 5-8.
113. Синюхин, В. Н. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита / В. Н. Синюхин, Л. В. Ковальчук, Н. В. Чирун // Урология. – 2002. – № 1. –С. 24–26.
114. Синяков, П. А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей - взгляд из прошлого в будущее / П. А. Синяков, М. П. Штейберг // Урология. – 2012. – № 4. – С. 83-87.
115. Соколов, Е. И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина - 1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни

- сердца / Е. И. Соколов, Т. И. Грищина, С. Р. Иштин // Кардиология. – 2013. – № 3. – С.25-30.
116. Состояние эндогенной инфекции и иммунологические изменения у больных с острым деструктивным пиелонефритом / Ю. А. Аносова, Ю. И. Аносов, О. В. Золотухин, В. В. Кузьменко // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 2, – № 17. – С. 67-69.
117. Сравнительная характеристика показателей иммунитета у больных с урологическими заболеваниями / Н.И. Казеко, В.И. Ермишина, С.В. Хилькевич, В.Б. Бердичевский, И.В. Павлова, С.Ж. Ильясов / Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т.9, № 114. – С.64-66.
118. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007. – 464 с.
119. Строева, Д. Е. Фототерапия в комплексном лечении острого серозного необструктивного пиелонефрита / Д. Е. Строева, А. В. Кузьменко, В. В. Кузьменко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 1. – С.75-78.
120. Тиктинский, О. Л. Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина. – СПб.: СПбМАПО, Медиа Пресс, 1996. – 256 с.
121. Топчий, И. И. Перекисное окисления липидов и метаболизм азота у больных хронической болезнью почек в динамике лечения / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Т. Н. Бондарь // Український журнал нефрології і діалізу. – 2012. – Т. 33, № 1. – С. 3-8.
122. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
123. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, показатели системы комплемента в моче и плазме крови и функциональная активность циркулирующих нейтрофилов при остром пиелонефрите / М.Н. Шатохин, А.И. Конопля, А.В. Караулов и др. // Иммунология. – 2016. – Т. 37, №5. – С. 271-276.

124. Утц, И. А. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий / И. А. Утц, Н. Б. Захарова, М. Л. Костина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 44-49.
125. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита / Г. Н. Драник, В. Е. Дриянская, Ф. З. Гайсенюк и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 13-19.
126. Фархутдинов, Р. Р. Свободнорадикальное окисление: мифы и реальность (избранные лекции) / Медицинский Вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 146-152.
127. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации больных острым неосложненным пиелонефритом / В. В. Иванов, В. Е. Хитрихеев, М. П. Николаев, А. И. Петрунов // Вестник Бурятского государственного университета. – 2008. – № 12. – С.97-100.
128. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 752 с.
129. Ханина, Е. А. Коррекция адаптационных возможностей у больных с острым пиелонефритом / Е. А. Ханина, И. С. Добрынина, А. А. Зуйкова // Альманах современной науки и образования. – 2015. – Т.91, № 1. – С. 106-108.
130. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных / О. И. Братчиков, А. И. Охотников, А. А. Озеров, С. В. Чаплыгина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 43-50.
131. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммуногенодиагностики / В. Литвинов, Н. Черепанина, А. Санаев и др. // Врач. – 2008. – № 1. – С. 12–17.

132. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция / А. И. Конопля, О. В. Теодорович, М. Н. Шатохин и др. // Урология. – 2013. – № 4. – С. 99-103.
133. Цаплина, О.А. Фагоцитоз патогенных бактерий: модификация клеточных процессов бактериальными эффекторами / О.А. Цаплина // Цитология. – 2013. – Т.55, № 2. – С. 83-91.
134. Цветикова, Л. Н. Роль факторов некроза опухоли - α в развитии оксидативного стресса и воспаления / Л. Н. Цветикова, Д. А. Атякшин, Н. В. Лобеева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 61. – С. 20-24.
135. Чернявская, Л. В. Современные представления о течении беременности, осложненной пиелонефритом / Л. В. Чернявская, И. Г. Никольская, С. В. Новикова // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2009. – №5. – С. 30.
136. Шевляков, М. А. Иммуноterapia инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность / М. А. Шевляков // Урология. – 2013. – №. 2. – С. 98-102.
137. Шкапова, Е. А. Показатели люцигении – и люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком почки / Е. А. Шкапова, Л. М. Куртасова, А. А. Савченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 2. – С. 201-203.
138. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – №1. – С. 30-33.
139. Activation of the NLRP3 inflammasome in association with calcium oxalate crystal induced reactive oxygen species in kidneys / S. Joshi, W. Wang, A. B. Peck et al. // Urology. – 2015. – Vol. 193, № 5. – P. 1684-1691.
140. Adib-Conquy, M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome / M. Adib-Conquy, J. M. Cavaillon // Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 101, N. 1. – P. 36-47.

141. Annavarajula, S. K. The effect of L-arginine on arterial stiffness and oxidative stress in chronic kidney disease / S. K. Annavarajula, K. V. Dakshinamurthy, M. U. Naidu // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 22, N 5. – P. 340-346.
142. Antonopoulou, A. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective / A. Antonopoulou, E. J. Giamarellos-Bourboulis // *Immunotherapy.* – 2011. – Vol. 3, N 1. – P. 117-128.
143. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells / S. Kalghatgi, C. S. Spina, J. C. Costello et al. // *Sci. Transl Med.* – 2013. – Vol. 5, № 192. – P. 155-159.
144. Barabasi A-L, Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // *Nature Reviews Genetics.* – 2011. – V.12. – P. 56-68.
145. Barr-Beare, E. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits / E. Barr-Beare, V. Saxena, E. E. Hilt // *PLoS One.* – 2015. – 06.033.doi:10.1371/journal.pone.0139575.
146. Brubaker, L. The new world of the urinary microbiota in women / L. Brubaker, A. J. Wolfe // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2015. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032.
147. Carpi A., Nicolini A., Antonelli A., Ferrari P., Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2009. – Vol.9, №8. – P. 888–903.
148. Cavaillon, J. M. Immune status in sepsis: the bug, the site of infection and the severity can make the difference / J. M. Cavaillon, M. Adib-Conquy // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, №. 3. – P. 167.
149. Cheng, C. H. Genetic polymorphisms in Inflammasome-Dependent Innate Immunity among Pediatric Patients with Severe Renal Parenchymal Infections / C. H. Cheng, Y. Lee, C. Chang et al. // *PLoS One.* – 2015. – doi: 10.1371/journal.pone.0140128.
150. Cheng, C. H. Genetic polymorphisms in Toll-like receptors among pediatric patients with renal parenchyma infections of different clinical severities /

- C. H. Cheng, Y. S. Lee, C. J. Chang et al. // PLoS ONE. – 2013. – doi: 10.1371/journal.pone.0058687.
151. Chidambaram, A. Biomimetic Randall's plaque as an in vitro model system for studying the role of acidic biopolymers in idiopathic stone formation / A. Chidambaram, D. Rodriguez, S. Khan et al. // Urolithiasis. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 77-92.
152. Choong, F. X. Integrated Pathophysiology of Pyelonephritis / F. X. Choong, H. L. Antypas, A. Richter-Dahlfors // Microbiol Spectr. – 2015. – doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0014-2012.
153. Desai, J. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling / J. Desai, S.V. Kumar, S.R. Mulyay et al. // Eur. J. Immunol. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 223-229.
154. Diagnosing inflammation and infection in the urinary system via proteomics / Y. Yu, P. Sikorski, C. Bowman-Gholston et al. // J. TranslMed. – 2015. – doi: 10.1186/s 12967-015-0475-3.
155. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation / O. Y. Kim, A. Monsel, M. Bertrand et al. // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, №. 2. – P. 61-73.
156. Dimitrakova, E. Studies on the level of proinflammatory cytokines IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF-a in pregnant women with acute pyelonephritis / E. Dimitrakova, I. Kostov // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 3-6.
157. Dinarello, Ch. A. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases / Ch. A. Dinarello // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, №23 – P. 247.
158. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock / F. Venet, F. Davin, C. Guignant et al. // Shock. – 2010. – Vol. 34, №. 4. – P. 358-363.
159. Emphysematous pyelonephritis in the setting of diabetes mellitus. P. Gupta, R. Gupta, K. Jandial, S. Samotra, V. Rana, S. Gupta, J. Singh // J. Assoc. Physicians India. – 2011.– Vol. 59. – P. 119–20.

160. Evan A.P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. / Evan A.P. // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – Vol. 5, № 25. – P. 831-841.
161. Fung, Y.L. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury / Y.L. Fung, C.C. Silliman // *Transfusion medicine reviews*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 266-83.
162. Genetics of metabolic syndrome / T. Joy, P. Lahiry, R. L. Pollex, R.A. Hegele // *Current Diabetes Reports*. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 141–148.
163. Grabe, M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe, T. E Bierkmand-Jonansen, Botto H. – EAU, 2012. – 110 p.
164. Gurosak, S. Consumption of historical and current phytotherapeutic agents for urolithiasis: a critical review / S. Gurosak, B. Kupeli // *Urology*. – 2006. – Vol. 176, № 2. – P. 450-455.
165. Hemagglutination and biofiltn formation as rirutence markers of uropathogenic Escherichia coli in acute urinary tract infections and urolithiasis / U. B. Maheswari, S. Palvai, P. R. Anuradha et al. // *Indian J. Urology*. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 277-281.
166. Innate lymphoid cells – aproposal for a uniform nomenclature / H. Spits, D. Artis, M. Colonna et al. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 145-149.
167. Interleukin - 6 and interleukin - 8 levels in the urine of children with renal scarring / D. Tramma, M. Hatzistylianou, G. Gerasimou, V. Lafazanis // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1525-1530.
168. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. / K. Gupta, T.M. Hooton, K.G. Naber et al. // *Clin. Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. 13–20.

169. Keung, Wai. Homocysteine-induced endothelial dysfunction / Wai Keung, Christopher Lai, Ming Yin Kan // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 67. – P. 1-12. DOI: 10.1159/000437098.
170. Khan, S. R. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis / S. R. Khan // *Trans. Androl Urology.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 256-276.
171. Khan, S. R. Temporal changes in the expression of mRNA of NADPH oxidase subunits in renal epithelial cells exposed to oxalate or calcium oxalate crystals / S. R. Khan, A. Khan, K. J. Byer // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1778-1785.
172. Kidney dendritic cells induce innate immunity against bacterial pyelonephritis / A. P. Tittel, C. Heuser, C. Ohliger et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1435-1441.
173. Kimura, A. Th 17 cells in inflammation / A. Kimura // *International Immunopharmacology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 319 – 322.
174. Kurihara, S. Acute bacterial pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / S. Kurihara, Y. Miyazaki, S. Kohno // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. – 64, № 2. – P. 572-575.
175. Lundberg, A.M. Innate immune signals in atherosclerosis / A.M. Lundberg, G.K. Hansson // *Clin Immunol.* – 2010. – Vol. – 134, №1. – P. 5-24.
176. Marien, T. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones / T. Marien, A.Y. Mass, O. Shah // *Urology.* – 2015. – Vol. – 85, № 1. – P 64– 72.
177. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American college of physicians clinical guideline / H. A. Fink, T. J. Wik, K. E. Eidman et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 535-543.

178. Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization / K. Niimi, T. Yasui, M. Hirose et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52. – P. 1207-1217.
179. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke et al. // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2009. – Sep. 8, № 4. – P. 307-318.
180. Mulay, S. R. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion / S. R. Mulay // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 236-246.
181. Mulay, S. R. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis / S. R. Mulay, J. Desai, S. V. Kumar // *Nat. Commun.* – 2016. – doi: 10.1038/ncomms10274.
182. Nardo, D. G. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis / D. G. Nardo, M. Johansson, L.M. Coussens // *Cancer Metastasis Rev.* – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 11-18.
183. Neutrophil phenotype and function in partial hepatectomy in man / K. Holzer, D. Hofmann, E. Opperman et. all. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 395, № 6. – P. 643-653.
184. Nieuwkoop, C. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults : Safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment /C. Nieuwkoop, J. W. Wout, I. C. Spelt // *J. Infect.* – 2010. – Vol. 60, № 4. – P. 114-121.
185. Oxalate upregulates expression of IL-2R β and activates 1L-2R signaling in HK-2 cells, a line of human renal epithelial cells / S. Koul, L. Khandrika, T. J. Pshak et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 9. – P. F1039-F1046.
186. Peter, S. T. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome/ S. T. Peter // *Free radical research.* – 2008. – Vol. 42, № 10. – P. 841-845

187. Pooja, S. Polymorphic variations in IL-1, IL-6 and IL-10 genes, their circulating serum levels and breast cancer risk in Indian women / S. Pooja, P. Chaudhary, L.V. Nayak, et al. // *Cytokine*. – 2012. – Vol.60, №1. – P. 122– 128.
188. Postoperative Sepsis in the United States / T. R. Vogel, V. Y. Dombrowskiy, J. L. Carson et al. // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 252, N. 6. – P. 1065-1071.
189. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis / K. Tschaikowsky, M. Hedwig-Geissing, G. G. Braun, M. Radespiel-Troeger // *J. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 54-64.
190. Prevalence of kidney stones in the United States / C. Jr. Scales, A. C. Smith, J. M. Hanley et al. // *Eur. Urology*. – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 160-165.
191. Pyelonephritis: what are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities? / A. Prabhu, P. Taylor, P. Konecny, M.A. Brown // *Nephrology (Carlton)* . – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 463-7.
192. Radi, R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant / R. Radi // *The journal of biological chemistry*. – 2013. – Vol. 288, № 37. – P. 26464-26472.
193. Ray, P. D. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling / P. D. Ray, B. W. Huang, Y. Tsui // *Cell Signal*. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 981-990.
194. Renal struvite stones – pathogenesis, microbiology, and management strategies / R. Flannigan, W. H. Choy, B. Chew et al. // *Nature reviews Urology*. – 2014. – Vol.11, № 6. – P. 333-341.
195. Rodriguez, L. M. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections / L. M. Rodriguez // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 429-433.

196. Serum lipopolysaccharidebinding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis / J. Villar, L. Perez-Mundez, E. Espinosa et al. // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. 6818.
197. Sheu, J. N. Urine interleukin-lbeta with acute pyelonephritis and renal scarring / J. N. Sheu // Nephrology (Carlton). – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. 487-493.
198. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and - independent regulation of angiogenesis.// BMB Rep. – 2008. – Vol. 41. – P. 278–286.
199. Si-Tahar, M. Innate immunity and inflammation - two facets of the same anti-infectious reaction / M. Si-Tahar, L. Touqui, M. Chignard // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 156, № 2. – P. 194-198.
200. Slattery, M.L. Modifying effects of IL-6 polymorphisms on body size-associated breast cancer risk / M.L. Slattery, K. Curtin, C. Sweeney, et al. // Obesity (Silver Spring). – 2008. – Vol. 16, № 2. – P.339-347.
201. Srinivas, G. Cytokines and myocardial regeneration:a novel treatment option for acute myocardial infarction/ G. Srinivas, P. Anversa, W.H. Frishman // Cardiol Rev. – 2009. – Vol. 17, № 1. – P.1-9.
202. Suzuki, K. Association between Interleukin-1B C-31T Polymorphism and Obesity in Japanese / K. Suzuki, T. Inoue, A. Yanagisawa, et al. // J Epidemiol. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P.131-135.
203. Taha, A. S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases / A . S. Taha // Postgrad. Med. J. – 2003. – Vol. 79. – P. 159–161.
204. Thamilselvan, V. Selective Racl inhibition protects renal tubular epithelial cells from oxalate-induced NADPH oxidase-mediated oxidative cell injury / V. Thamilselvan, M. Menon, S. Thamilselvan // Urol. Res. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 415-423.

205. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection / S. Jaillon, F. Moalli, B. Ragnarsdottir et al. // *Immunity*. – 2014. – Vol. 40, № 4. – P. 621-632.
206. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection / S. A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave et al. // *Nature reviews Urology*. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 81-90.
207. The peroxidase activity of mitochondrial superoxide dismutase/ Kristine Ansenberger-Fricano [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 54. – P. 116-124.
208. Treatment outcome of obstructive pyelonephritis due to ureteral calculi with disseminated intravascular coagulopathy / M. Kubota, T. Kanno, R. Nishiyama et al. // *International Immunopharmacology* – 2015. – Vol. 06, № 3. – P. 163-71.
209. Valko, M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morring, M. T. Cronin // *Curr Med Chem*. – 2005. – Vol. 12. – 1161 – 1208.
210. You, C. G. Association analysis of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine and their receptors genes with rheumatoid arthritis in northwest Chinese Han population / C. G. You, X. J. Li, Y. M. Li, et al. // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P.133-138.
211. Zaki, M. N. Nitric oxide-induced nitrate stress involved in microbial pathogenesis / M. N. Zaki, T. Akuta, T. Akaike, // *J. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 98, № 2. – P. 117-129.
212. Zasloff, M. Antimicrobial Peptides, Innate Immunity, and the Normal Sterile Urinary Tract / M. Zasloff // *American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol.17. – P. 354.
213. Zheng, Y. Interleukin-22, a T(H) 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng // *Eastham Nature*. – 2009. – Vol. 445. – P. 648-651.