

На правах рукописи

ЕРМИШИНА Вера Ивановна

**ОЦЕНКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ
И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННОГО
ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тюмень – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Жмуров Владимир Александрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Жданова Татьяна Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии бюджетного учреждения высшего образования ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Зуевская Татьяна Валерьевна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Защита состоится «____» декабря 2014 г. в «_____» часов на заседании Диссертационного совета Д 208.101.01. в ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России.

Автореферат разослан «____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Василькова Т. Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема бактериального поражения мочевыводящих путей у пациентов на фоне имеющихся хронических соматических заболеваний, является чрезвычайно актуальной и вместе с тем недостаточно изученной.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов, микробно-воспалительное поражение почек на фоне сопутствующих интеркуррентных заболеваний, при наличии симптомов и синдромов почечной патологии на период обращения к врачу более 7 дней и неэффективности адекватной антибактериальной терапии в течение 3 суток, следует отнести к категории осложненных инфекций мочевыводящих путей (Лопаткин Н. А., 2009; Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., 2014).

Учитывая достижения клинической мембранологии, в настоящее время установлено, что нестабильность цитомембран, и усиление процессов мембранодеструкции являются важным звеном патогенеза и морфологических изменений в почке при хроническом пиелонефрите, и в то же время, непосредственные механизмы дестабилизации клеточных мембран у больных с хроническим осложнённым пиелонефритом на фоне хронических соматических заболеваний остаются малоизученными.

Можно предположить, что механизмы защиты иммунитета также лимитированы исходной структурно-функциональной организацией клеточных мембран. Развивающийся мембранопатологический процесс характеризуется значительным повышением уровня перекисей липидов, лизосомальных ферментов, снижением активности антиокислительных и антиперекисных ферментов (Перетягин С. П., и соавт 2013; Шахотин М. Н., и соавт 2013).

В связи с вышеперечисленным уточнение некоторых патогенетических механизмов хронического осложнённого пиелонефрита и повышения эффективности лечения этой категории больных является актуальной проблемой нефрологии.

В тоже время, остаются малоизученными вопросы применения медицинского озона, а также новых иммуномодулирующих препаратов в составе комплексной терапии микробно-воспалительных заболеваний почек, в частности, при осложненных формах хронического пиелонефрита.

Цель исследования

Установить клинико-патогенетическое значение дестабилизации клеточных мембран, процессов липопероксидации и изменений в иммунной системе у больных хроническим пиелонефритом на фоне сопутствующей интеркуррентной патологии, а также оценить влияние различных схем лечения на мембранные и иммунологические процессы у этой категории пациентов.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-лабораторные проявления заболевания у больных с хроническим осложненным пиелонефритом.

2. Исследовать показатели процессов липопероксидации, состояние антиоксидантно системы и структурно-функциональное состояния мембран эритроцитов у пациентов с хроническим осложненным пиелонефритом в динамике заболевания.
3. Изучить состояние иммунной системы у пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в динамике заболевания.
4. Оценить клинико-биохимическую и иммунологическую эффективность озонотерапии и иммуномодулирующего препарата галавит в составе комплексной терапии у больных с хроническим осложнённым пиелонефритом.

Научная новизна

Впервые нами проведенное комплексное клинико-биохимическое и иммунологическое исследование больных с осложненным хроническим пиелонефритом на фоне интеркуррентных заболеваний. Был показано, что осложненный хронический пиелонефрит на фоне соматических заболеваний характеризуется более выраженными клиническими и лабораторными проявлениями воспалительного процесса в почках, более значительными изменениями цитомембран эритроцитов и снижением иммунной резистентности организма по сравнению с больными с неосложненным хроническим пиелонефритом. Продемонстрирована высокая клинико-биохимическая эффективность применения медицинского озона и иммуномодулирующего препарата галавита в составе комплексной терапии осложненного хронического пиелонефрита, что сопровождается уменьшением активности процессов липопероксидации в мембранах эритроцитов, повышением активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защитной системы, а также восстановлением важнейших показателей иммунной системы пациентов и достижением у значительной части пациентов полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Практическая значимость

Результаты исследования показали, что хронический пиелонефрит на фоне соматических заболеваний характеризуется более тяжелым течением с низкими показателями достижения полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне проведенной стандартной терапии. С целью адекватного контроля за активностью воспалительного процесса в почках целесообразно исследовать процессы липопероксидации, состояние антиоксидантной и иммунной систем организма у больных с осложненным хроническим пиелонефритом в динамике заболевания.

Предложенные схемы комплексного лечения осложненного хронического пиелонефрита позволяют восстановить липидную фазу мембран эритроцитов, повысить активность антиоксидантной защитной системы, нормализовать иммунный статус пациентов и улучшить результаты лечения этой категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По результатам проведенных клинико-биохимических и иммунологических исследований у пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом

том было выявлено, что одним из патогенетических механизмов является активация процессов липопероксидации, дестабилизация клеточных мембран и угнетение иммунной системы.

2. Осложненный хронический пиелонефрит в активной фазе на фоне интеркуррентных заболеваний характеризуется более тяжелым клиническим течением, выраженной структурно-функциональной нестабильностью цитомембран и снижением иммунологической резистентности организма больного человека относительно пациентов с неосложненным течением хронического пиелонефрита.
3. Дополнительное включение в состав комплексной терапии хронического осложнённого пиелонефрита медицинского озона и иммуномодулирующего препарата галавит приводит к уменьшению активности процессов липопероксидации, увеличению уровня антиоксидантов, а также способствует более быстрому достижению клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Внедрение в практику

Результаты исследования липидной фазы мембран эритроцитов, антиоксидантной защитной системы, иммунного статуса, а также результаты исследования эффективности новых схем лечения осложненного хронического пиелонефрита с применением озонотерапии и иммуномодулирующего препарата галавит используются в практической работе в ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», а также в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы докладывались на VI конференции урологов Башкоркастан (г. Абзаково, 2012), на VIII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения социально значимых заболеваний» (г. Тюмень, 2013), на конгрессе «Человек и лекарство, Урал – 2014» (г. Тюмень, 2014).

Апробация диссертации состоялась 22 сентября 2014 года на заседании проблемной комиссии «Медико-социальные и клинические проблемы здоровья населения Уральского территориально-промышленного комплекса» ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу – отражающую собственные исследование, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа содержит 26 таблиц. Список литературы включает 219 источников, среди которых 112 отечественных и 107 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами проведено клинико-биохимическое и иммунологическое обследование 120 пациентов, поступивших в Тюменскую областную клиническую больницу № 2. Из них 90 пациентов госпитализировано с клиникой обострения хронического пиелонефрита на фоне сопутствующей интеркуррентной патологии. У 49 пациентов в анамнезе имела место хроническая патология органов дыхания (хронический бронхит и ХОБЛ), и у 41 пациента хронические болезни желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и ДПК вне обострения, хронический холецистит). и 30 пациентов с хроническим пиелонефритом без сопутствующих хронических соматических заболеваний. Среди пациентов было 65 женщин и 55 мужчин. Средний возраст составил $45 \pm 2,7$ лет.

При этом более половины пациентов приходилось на трудоспособный возраст, где преобладали женщины, однако после 50 лет гендерные особенности в проявлении патологии исчезли. Амбулаторное лечение этих пациентов уроантисептиками и антибактериальными препаратами в течение 3 суток было успешным, что явилось показанием для госпитализации в стационар.

При поступлении в приемное отделение, все пациенты предъявляли жалобы на общее недомогание, слабость, ноющие боли в проекции почек. При лабораторном исследовании крови отмечался лейкоцитоз, в моче значимая лейкоцитурия, бактериурия. По результатам УЗИ почек и экскреторной урографии данных за обструкцию верхних и нижних мочевых путей в этой группе пациентов не было найдено.

В анамнезе всех пациентов присутствовало наличие ранее установленного диагноза хронического пиелонефрита, при этом у 90 пациентов он выявлен уже на фоне имеющихся хронических соматических заболеваний. Средняя продолжительность интеркуррентной патологии составила $7,5 \pm 2,5$ лет, сопутствующего пиелонефрита $3,5 \pm 2,1$ года. Атаки пиелонефрита отмечались в среднем $2,5 \pm 0,5$ раза в год. Как правило, они не совпадали с обострением имеющейся соматической патологии и связывались пациентами с фактором переохлаждения. У 49 пациентов в анамнезе имела место хроническая патология органов дыхания, у 41 пациента хронические болезни желудочно-кишечного тракта. При поступлении в стационар все пациенты осматривались профильными специалистами, которые констатировали наличие хронической интеркуррентной патологии вне фазы обострения.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое исследование: общие анализы крови и мочи, биохимические показатели крови. В крови исследовалось содержание общего белка, белковых фракций, коагулограммы, серомукоида, печеночных проб и электролитов: калия, кальция, натрия, хлоридов, фосфора. Приводились по показаниям инструментальные исследования внутренних органов, а также ЭКГ, УЗИ. Функциональное исследование почек оценивалось по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчётным методом по формуле Кокрофта-Голта, результатам теста по Зимницкому, данным радиоизотопной ренографии. Диагноз осложнен-

ного хронического пиелонефрита устанавливался согласно Международного классификатора болезней X пересмотра и рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов (2009).

Критерии включения и исключения в исследование

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

Мужчины и женщины 35-55 лет с хроническим микробно-воспалительным поражением почек в фазе обострения на фоне сопутствующих интеркуррентных заболеваний и без них.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

1. Сахарный диабет.
2. Эссенциальная артериальная гипертензия.
3. Ишемическая болезнь сердца.
4. Злокачественные новообразования.
5. Системные заболевания крови и соединительной ткани.
6. Отказ от участия в исследовании.

Для оценки результатов лечения больных с хроническим пиелонефритом все пациенты были разделены на 5 групп.

В первую группу включены 15 пациентов с неосложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе, получавших двухнедельную стандартную терапию, включающую этиологическую (антибактериальные препараты с учетом результатов бактериологического исследования мочи) и патогенетическую (нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, салуретики). терапию (Лопаткин Н. А., 2009).

Во вторую группу включены 15 пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе с равномерно представленной сопутствующей соматической патологией, получавших аналогичную двухнедельную стандартную терапию, включающую этиологическую (антибактериальные препараты с учетом результатов бактериологического исследования мочи) и патогенетическую (нестероидные противовоспалительные препараты, ангиопротекторы, спазмолитики, салуретики и др.) терапию.

В третью группу включены 15 пациентов с хроническим осложненным пиелонефритом, которые получали двухнедельную стандартную терапию в комплексе с десятидневной внутривенной инфузией озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 1500 мкг/л.

Медицинский озон обладает мощным бактерицидным действием, а также он стимулирует антиоксидантную систему, одновременно обладая иммуномодулирующими свойствами, в частности усиливает фагоцитарную активность, снижает уровень ЦИК в крови, улучшает реологические свойства крови, снижает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. (Конторщикова К. Н., Перетягин С. П., 2004).

В четвертую группу включены 15 пациентов с хроническим осложненным пиелонефритом, которые также получали двухнедельную стандартную терапию в комплексе с внутримышечным введением отечественного препарата галавит, который обладает выраженным противовоспалительным, иммуномодулирующим

щим действием, а также антиоксидантными свойствами. Галавит назначался в/м по 100 мг/сут ежедневно в течение 5 дней (Хаитов Р. М, Пинегин Б. В., 2004).

В пятую группу были включены 15 пациентов с хроническим осложненным пиелонефритом, которые получали двухнедельную стандартную терапию в сочетании с десятидневной внутривенной инфузией озонированного физиологического раствора в дозе озона 1500 мкг/л. и внутримышечным введением препарата галавита в дозе по 100 мг/сут ежедневно в течение 5 дней.

Контрольную группу составили 15 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Оценку эффективности различных схем лечения проводили с учетом динамики субъективных жалоб и объективного лабораторно - инструментального исследования.

Специальные биохимические методы исследования

1. Определение уровня диеновых конъюгатов по методу Стальной И. Д., Гавриловой В. Б. (1988); Малонового диальдегида по методу Стальной И. Д., Гаришвили Т. Г. (1977); Шиффовых оснований по методу Bidlack в модификации Меерсона Ф. З. и др. (1984).
2. Определение содержания α -токоферола по методу Рудаковой-Шилиной Н. К. (1982).
3. Определение содержания супероксиддисмутазы по методу Верболович В. П., Подгорной Л. М. (1987).
4. Определение содержания фосфолипидов и холестерина на биохимическом анализаторе Beckman Coulter (реактивы Human).

Иммунологические исследования

1. Исследовались концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по Манчини Т.;
2. Количество Т- и В-лимфоцитов, титр комплемента CH_{50} , лизоцима сыворотки крови, фагоцитарная активность нейтрофилов, НСТ- тест. Определение интерлейкина- 1β человека (IL- 1β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови производилось с помощью стандартных наборов реагентов ProCon, производимых ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Статистический анализ результатов

Статистический анализ результатов проводили с использованием программного пакета Statistica for Windows (версия 11.5) Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерий Стьюдента со статистически значимой границей $p < 0.05$.

Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) вне зависимости от использовавшегося критерия. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного исследования установлено, что в первой группе из 15 пациентов с неосложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе, получивших стандартную двухнедельную терапию, состояние клинико-лабораторной ремиссии к моменту окончания лечения достигнуто у 12 (80%) пациентов. У них полностью купировался болевой синдром, нормализовалась температура. В анализах крови исчез лейкоцитоз, количество лейкоцитов в моче пришло в норму. У 3 (20%) пациентов в связи с сохранением лейкоцитурии и бактериурии, стандартное лечение было продолжено с подбором антибиотиков по чувствительности микрофлоры мочи еще на 5 дней.

Во второй группе из 15 пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе с равномерно представленной интеркуррентной патологией, получивших аналогичную двухнедельную стандартную терапию, состояние клинико-лабораторной ремиссии к моменту окончания лечения достигнуто у 9 (60%) пациентов. У 6 (40%) пациентов сохранялись ноющие боли в пояснице и субфебрильная температура. В анализах крови сохранялся относительный лейкоцитоз, в моче сохранялась лейкоцитурия и бактериурия. Дополнительно продолжено стандартное лечение в течение 5 суток. У 4 пациентов после продолженного лечения купировались клинико-лабораторные проявления обострения пиелонефрита. В 2 наблюдениях у больных, с сохраняющейся лейкоцитурией и бактериурией, пациенты были выписаны на амбулаторное долечивание у нефролога.

В третьей группе из 15 пациентов получавших двухнедельную стандартную терапию хронического осложненного пиелонефрита в активной фазе в комплексе с десятидневной внутривенной инфузией озонированного физиологического раствора 1500 мкг/л. состояние клинико-лабораторной ремиссии к моменту окончания лечения достигнуто у 11 (73,3%) пациентов. У них полностью купировался болевой синдром, нормализовалась температур. В анализах крови исчез лейкоцитоз, количество лейкоцитов в моче пришло в норму. В удовлетворительном состоянии пациенты выписаны на амбулаторное лечение и наблюдение нефролога. В 4 (26,6%) наблюдениях продолжена пятидневная комбинированная терапия, включая медицинский озон, со сменой антибактериального препарата. По окончании продолженной терапии, у этих пациентов полностью купировались клинико-лабораторные проявления заболевания.

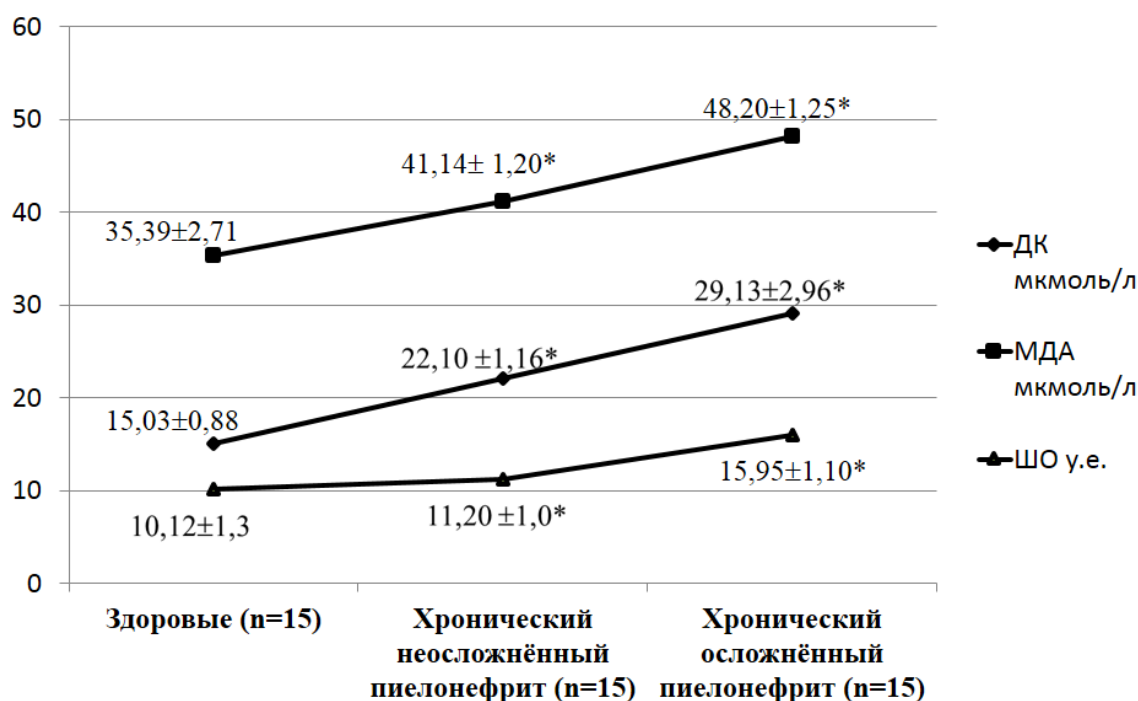
В четвертой группе пациентов, которые получали двухнедельную стандартную терапию по поводу осложненного хронического пиелонефрита в активной фазе добавлен препарат галавит по 100 мг внутримышечно. Состояние клинико-лабораторной ремиссии к моменту окончания лечения достигнута у 12 пациентов. У них полностью купировался болевой синдром, быстро нормализовалась температура тела. В анализах крови исчез лейкоцитоз, количество лейкоцитов в моче пришло в норму. В удовлетворительном состоянии пациенты выписаны на амбулаторное лечение и наблюдение нефролога. У 3 пациентов в анализе мочи сохранялась лейкоцитурия и им была продолжена пятидневная комбинированная терапия, включая препарат галавит, со сменой антибактери-

ального препарата. После окончания продолженной терапии у них также нормализовались клинико-лабораторные показатели.

В пятой группе 15 пациентов получали двухнедельную стандартную терапию по поводу осложненного хронического пиелонефрита в активной фазе в комплексе с десятидневной внутривенной озонотерапией и внутримышечным введением препарата – галавит в дозе 100 мг в течение 10 дней. Состояние клинико-лабораторной ремиссии к моменту окончания лечения достигнута у 14 (93,3%) пациентов. У них полностью купировался болевой синдром, нормализовалась температура тела. В анализах крови так же исчез лейкоцитоз, количество лейкоцитов в моче пришло в норму. В удовлетворительном состоянии пациенты выписаны на амбулаторное лечение и наблюдение. И только в 1 наблюдении продолжена комбинированная терапия со сменой антибактериального препарата в течение 5 дней, после которой также полностью нормализовались клинико-лабораторные показатели.

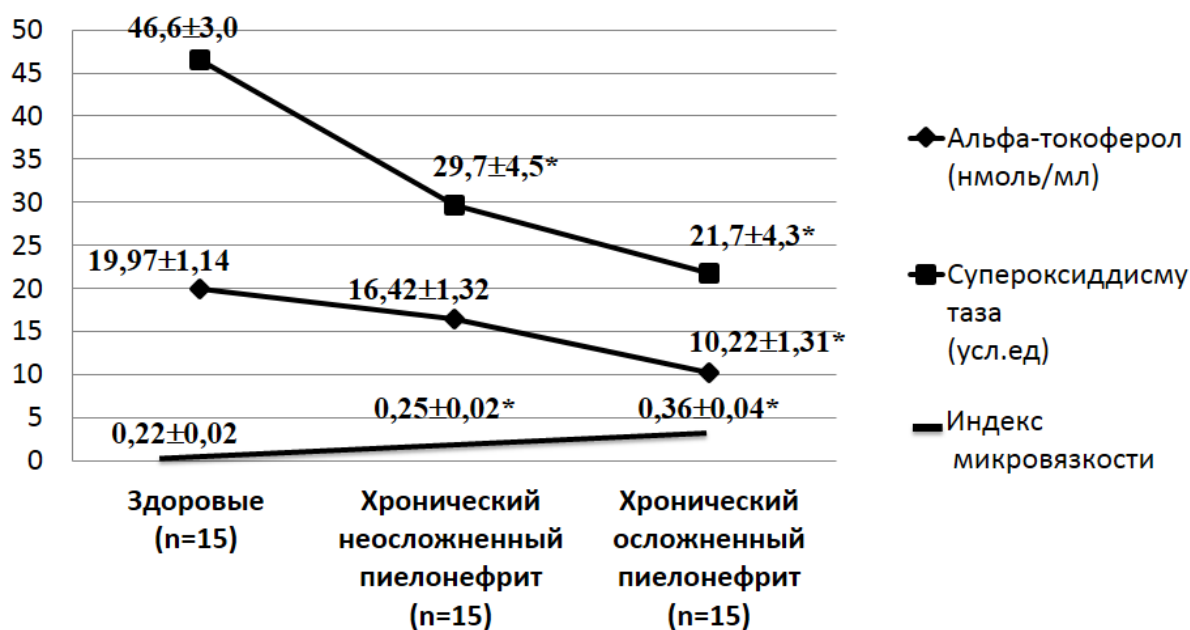
Полученные результаты послужили поводом для специального исследования биохимических и иммунологических показателей при проведении различных схем лечения хронического осложненного пиелонефрита в активной фазе.

Сравнительные показатели процессов пероксидации липидов, структурно-функциональной организации мембран эритроцитов, ферментативного (супероксиддисмутаза) и неферментативного (α -токоферол) звена антиоксидантной защиты цитомембран у пациентов с неосложненным и осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе представлены на рисунке 1 и 2.



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

Рис. 1. Сравнительные показатели процессов липопероксидации в мембранах эритроцитов у пациентов с хроническим осложненным и осложненным пиелонефритом в фазе активного воспалительного процесса ($X \pm m$)



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

Рис. 2. Показатели содержания антиоксидантов в мембранах эритроцитов а также индекс микровязкости мембран у пациентов с неосложненным и осложненным хроническим пиелонефритом в фазе активного воспалительного процесса ($X \pm m$)

Как видно из представленных данных, в отличие от здоровых людей, для пациентов с неосложненным и осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе характерно высокое содержание в мембранах эритроцитов начальных (ДК), промежуточных (МДА) и конечных продуктов пероксидации липидов (ШО).

Нами также установлено, что ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной защиты цитомембран эритроцитов у всех обследованных больных на фоне неосложненного и осложненного хронического пиелонефрита в активной фазе, характеризовались сниженной активностью, что указывало на состояние их депрессии.

В условиях же низкого уровня антиоксидантной защиты цитомембран, сопровождающих клинко-лабораторные проявления осложненного хронического пиелонефрита, имело место нарушение структурно-функциональной организации мембран эритроцитов по критерию увеличения индекса их микровязкости, (относительно ХС/ФЛ) совпадающего с обеднением липидного каркаса клеток фосфолипидами (рис. 2). Это могло способствовать повышению жесткости цитомембран, нарушению их проницаемости и существенно влиять на функциональное состояние клеток. У пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе имело место достоверно более выраженное нарастание активности пероксидации липидов, структурно-функциональной дезорганизации мембран эритроцитов и снижение антиоксидантной защиты.

В первой группе больных после проведенного стандартного двухнедельного курса терапии у пациентов с неосложнённым хроническим пиелонефритом в активной фазе, нами выявлено, что отмечалось снижение активности процессов липопероксидации в мембранах эритроцитов по критериям (ДК – $22,10 \pm 1,16$ и $20,11 \pm 1,10$); (МДА – $41,14 \pm 1,20$ и $38,20 \pm 1,10^*$); (ШО – $11,20 \pm 1,0$ и $10,90 \pm 1,0$), соответственно до и после лечения.

Одновременно отмечалось и некоторое повышение ферментативных и неферментативных процессов в антиоксидантной системе (СОД – $21,7 \pm 4,3$ и $31,12 \pm 2,41^*$), (α-токоферол $10,22 \pm 1,31$ и $11,22 \pm 1,20$), соответственно до и после лечения. Проведенное исследование указывает на то, что у пациентов с хроническим неосложнённым пиелонефритом в активной фазе на фоне проводимой стандартной терапии не происходит должного уменьшения содержания продуктов липопероксидации и повышения антиоксидантной защиты.

Анализируя группу пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе, по окончании двухнедельного курса стандартной терапии, установлено, что не наблюдалось достоверного снижения активности процессов липопероксидации в эритроцитах по критерию содержания в мембранах эритроцитов начальных (ДК), промежуточных (МДА), и тенденция к снижению конечных продуктов пероксидации (ШО) (табл. 1).

Кроме того, отмечалось некоторое снижение индекса микровязкости ХС/ФС ($0,36 \pm 0,04$ и $0,34 \pm 0,02$ соответственно).

Одновременно нами выявлена положительная тенденция показателей антиоксидантной защиты цитомембран, особенно ферментативного звена (α-токоферол $10,22 \pm 1,31$ и $12,34 \pm 1,54$ соответственно); (СОД $21,7 \pm 4,3$ и $24,4 \pm 4,2$ соответственно).

Все это указывало на нивелирование активности процессов воспаления в условиях проведения стандартной терапии, однако это были только тенденции в наблюдаемых нами биохимических процессах, которые сопровождали клинический эффект от проведенного лечения.

В третьей группе пациентов с хроническим осложнённым пиелонефритом, получавших стандартное лечение, дополнительно проведен 10 дневный курс парентеральной озонотерапии.

По окончании комплексного лечения на фоне озонотерапии и клиническим купированием процесса в почках, нами установлено, что имеет место достоверное снижение содержания в мембранах эритроцитов начальных, промежуточных и конечных продуктов пероксидации (табл. 1).

Структурно-функциональная организация мембран у этих пациентов характеризовалась тенденцией к нарастанию в них фосфолипидов, с активацией ферментативной и антиоксидантной защиты по критерию достоверного увеличения в них содержания супероксиддисмутазы.

Далее мы проанализировали показатели процессов липопероксидации в мембранах эритроцитов у пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе до и после стандартного лечения в сочетании с проведением курса внутримышечного введения препарата галавит в дозе 100 мг. Было

отмечено, что одновременно с клиническим купированием воспаления, имело место снижение активности процессов липопероксидации по критерию присутствия в мембранах начальных (ДК), промежуточных (МДА) и конечных - шиффовых оснований (ШО) (табл. 1).

Вместе с тем отмечается достоверный рост содержания альфа-токоферола и супероксиддисмутазы, что указывает на активацию неферментативного и ферментативного звена антиоксидантной защиты и создает благоприятные условия для дальнейшей регенерации пораженных структур.

Анализируя группу больных, получавших на фоне стандартной терапии озонотерапию и галавит, которые действуют на разные патогенетические механизмы воспалительного процесса в почках нами проведено комбинированное лечение в составе стандартной терапии - одновременное назначение медицинского озона и галавита.

После проведенного комбинированного лечения у этой группы пациентов было отмечено, что данная схема лечения приводила к выраженному гашению активности продуктов липопероксидации (табл. 1). При этом антиперекисный эффект сопровождался насыщением мембран фосфолипидами и понижением индекса их микровязкости, нарастанием показателей ферментативной и неферментативной защиты.

Полученные нами данные указывали на появление реальных биохимических условий для восстановления структурно-функционального состояния цитомембран в организме больных и устранения факторов возможного рецидивирования, а также хронизации микробно-воспалительного поражения почечной ткани.

В результате проведенных нами исследований показано, что состояние процессов липопероксидации, липидной структуры мембран и их антиоксидантной защиты у пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе отражают общие тенденции, характеризующие классический воспалительный процесс вообще и направлены на стабилизацию патологического процесса в почках. При этом наличие интеркуррентных заболеваний способствуют более значимой активности процессов липопероксидации, с реорганизацией мембранной структуры и снижением активности антиоксидантной защиты. Все это может приобретать значение самостоятельного патогенетического фактора в реализации клинических проявлений и результатах терапии осложненного хронического пиелонефрита в активной фазе. Наличие длительного микробно-воспалительного процесса в почечной ткани побудило нас исследовать состояние иммунной системы у больных с хроническим осложнённым пиелонефритом.

Анализируя показатели иммунного статуса у пациентов с хроническим осложнённым и неосложнённым пиелонефритом в активной фазе в целом, можно заключить, что клинические проявления болезни реализуются в условиях значимого снижения иммунорезистентности организма у этих больных. (табл. 2).

Таблица 1

Показатели процессов липопероксидации и содержание антиоксидантов в мембранах эритроцитов у пациентов с осложнённым и неосложнённым хроническим пиелонефритом в активной фазе после различных схем лечения ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые	Хр. ПН. неосл. до лечения	Хр. ПН. неосл. стандарт лечение	Хр. ПН. до лечения	Хр. ПН. осл. стандарт лечение	Хр. ПН. осл. стандарт лечение + O_3	Хр. ПН. осл. стандарт лечение + ГЛ-Г	Хр. ПН. осл. стандарт лечение + O_3 + ГЛ-Г
ДК, нмоль/мл	15,03±0,88	22,10 ± 1,16*	20,11 ± 1,10*	29,13±2,96*	26,20 ± 1,35	24,26 ± 1,35	22,14±2,21	16,24 ± 1,10 **
МДА, нмоль/мл	35,39±2,71	41,14± 1,20*	38,20± 1,10*	48,20±1,25*	46,12 ± 2,14	44,12 ± 2,14	42,10±2,20	36,46 ± 2,23 **
ПНО, у.е./мг. Лип.	10,12±1,3	11,20 ± 1,0*	10,90 ± 1,0	15,95±1,10*	14,20 ± 1,25	13,20 ± 1,25	11,10±1,32*	11,14 ± 1,15 **
α -ток.	19,97±1,14	10,22±1,31*	11,22±1,20	10,22±1,31*	12,34±1,54	13,34±1,54	14,76±1,20*	18,23 ± 1,12**
СОД	46,6±3,0	21,7±4,3*	31,12±2,41	21,7±4,3*	24,4±4,2*	29,4±1,3*	30,32±3,4	38,1±4,2**

Примечание: * – $p < 0,05$, по сравнению с показателями до лечения, ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями после стандартной терапии.

Таблица 2

Показатели иммунитета у пациентов с осложнённым и неосложнённым хроническим пиелонефритом в активной фазе после различных схем лечения ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые	Хр. ПН неосл. до лечения	Хр. ПН неосл. после стандарт. дарт. лечения	Хр. ПН. осл. до лечения	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения + ОЗ	Хр. ПН. осл. после стандарт. дарт. лечения + гал-т	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения + ОЗ + гал-т
CD 3+, %	46,80± 0,27	44,50± 0,73 *	45,95± 0,12 *	31,05± 0,76 *	31,11± 0,48	32,10± 0,54	40,11± 0,24*	42,12± 0,51 *#
CD 4+, %	31,20± 0,17	27,70± 0,14 *	30,20± 0,73 *	16,60± 0,16 *	17,10± 0,11 *	17,12± 0,17	19,10± 0,11*	29,12± 0,12 *#
CD 8+ %	14,00± 0,10	11,48± 0,06 *	12,14± 0,14 *	10,20± 0,15 *	10,34± 0,12	10,45± 0,06	12,14± 0,06 *	12,92± 0,05 *#
CD 4+ / CD 8+				1,59	1,65	1,64	1,72	2,25
Фаг. акт., %	80,10± 1,06	75,20± 1,14 *	46,98± 0,06 *	62,84± 1,12 *	65,47± 1,16	69,43± 1,10 *	66,21± 1,90	71,13± 1,12 *
Лизоцим, %	37,20± 0,15	34,10± 0,15 *	75,20± 1,14 *	32,24± 0,12 *	33,10± 0,12	35,12± 0,11 *	33,12± 0,23	36,12± 0,10 *
НСТ - спонт., %	8,00± 0,34	15,40± 0,12 *	14,10± 0,15 *	30,60± 0,15 *	27,16± 0,10 *	10,52± 0,10 *	29,66± 0,40	9,43± 0,12 *
НСТ - стимулир., %	18,40± 0,16	24,20± 0,22 *	19,40± 0,12 *	28,10± 0,18 *	24,56± 0,22 *	22,30± 0,12 *	26,20± 0,21	20,41± 0,10 *
ЦИК – м 3,5, %	22,20± 0,27	33,80± 0,14 *	24,20± 0,22 *	14,10± 0,18 *	12,20± 0,16	12,86± 0,12 *	13,14± 0,15	11,36± 0,12 *
ЦИК – с 5,0, %	21,10± 1,06	36,10± 1,53*	13,80± 0,14 *	36,20± 1,14 *	34,21± 1,22	44,10± 1,12*	39,22± 1,66	28,10± 1,10*
ЦИК – б 7,0, %	242,00± 4,88	272,20± 4,71*	40,10± 1,53*	272,10± 4,69 *	263,21± 4,10	270,20± 3,23	270,20± 3,23	258,20± 3,04*
Акт. комп. СН 50 гем., ед.	50,50± 1,06	62,60± 1,08 *	58,20± 1,71*	67,90± 1,02 *	65,22± 1,06	58,480± 1,08 *	65,480± 1,04	52,480± 1,10 *

Таблица 2 (окончание)

Анализируемые показатели	Здоровые	Хр. ПН неосл. до лечения	Хр. ПН неосл. после стандарт. лечения	Хр. ПН. осл. до лечения	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения + ОЗ	Хр. ПН. осл. стандарт. лечения + ОЗ + гал-т	Хр. ПН. осл. после стандарт. лечения + ОЗ + гал-т
Ig A, г/л	1,63± 0,05	1,97± 0,07	1,84 ± 1,08	1,78± 0,08	1,79± 0,06	1,76± 0,05	1,75± 0,05	1,64± 0,05
Ig M, г/л	1,80± 0,05	1,54± 0,07	1,57± 0,07	1,45± 0,06	1,46± 0,04	1,58± 0,05	1,59± 0,05	1,64± 0,06
Ig G, г/л	12,20± 0,16	11,10± 0,13	11,54± 0,07	10,10± 0,15	11,12± 0,10	11,42± 0,10	11,46± 0,11*	11,82± 0,06*
ИЛ - 1 β ПКГ/МЛ	46,00 ± 1,55	79,42± 1,52 *	65,10± 1,13	123,60± 2,54 *	98,23± 2,50 *	57,10± 1,40 *	76,40± 2,45 *	49,10± 1,40 **
ИЛ - 4 ПКГ/МЛ	30,00 ± 0,44	122,20± 2,45 *	49,42± 1,52 *	214,20± 4,83 *	188,22± 4,11 *	109,14± 2,12 *	109,14± 2,12 *	89,14± 2,02 **
ИЛ - 6 ПКГ/МЛ	42,10± 0,64	49,10± 0,87 *	42,20± 0,45 *	58,20± 1,10 *	56,10± 0,84	56,12± 0,53	56,12± 0,53	44,10± 0,22 **
ФНО ПКГ/МЛ	39,90± 0,48	264,20± 2,52 *	153,20± 2,52 *	821,20 ± 8,11 *	650,30± 4,16 *	183,22± 1,34 *	177,14± 2,65 *	123,22± 1,15 **

Примечание: * – $p < 0,05$, по сравнению с показателями до лечения, ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями после стандартной терапии.

При этом установлено достоверное уменьшение общего количества Т-лимфоцитов периферической крови (CD-3), причем синхронно снижалось количество лимфоцитов как стимулирующих (CD-4), так и тормозящих силу иммунного ответа (CD-8). В этих условиях, со стороны неспецифических факторов резистентности организма пациентов обнаружено, что фагоцитарная активность и уровень лизоцима крови были достоверно ниже показателей здоровых людей. Вместе с тем спонтанный и стимулирующий НСТ тесты этих больных указывали на высокую степень активности их внутриклеточных антибактериальных систем при адекватно высоких резервных возможностях фагоцитов. На этом фоне в крови увеличивалось содержание всех видов циркулирующих иммунных комплексов с одновременным нарастанием активности комплемента, отражающего реакцию иммунитета на повышение устойчивости организма этих пациентов к инфекционным агентам. Как следствие нарастания активности внутриклеточных систем антибактериальной защиты, имело место увеличение как провоспалительных (ИЛ-1 и ФНО) так и противовоспалительных, как антителобразующих цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-6), что как правило характерно для любого воспалительного процесса. Увеличение уровня цитокинов, продуцируемых макрофагами, которые главным образом действуют в зоне их образования, дают основание полагать, что в условиях активной фазы хронического воспалительного процесса в почках имеет место и их локальная гиперпродукция, которая ведет к нарушению баланса между цитотоксическими и иммуномодулирующими свойствами этих специфических белков и которая способна инициировать в почечной ткани мембранодеструктивные процессы. Содержание в крови иммуноглобулинов этих пациентов имело тенденцию к некоторому снижению.

Анализируя иммунный статус у пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления, следует отметить идентичность иммунологических реакций как специфического, так и неспецифического звеньев иммунитета, но при достоверно более выраженном угнетении клеточного звена, возрастании активности неспецифической защиты и достоверном увеличении токсических продуктов (ФНО и ИЛ-1 β), по сравнению с больными с неосложненным хроническим пиелонефритом.

Проведенные нами исследования показали, что, состояние иммунного статуса у пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе отражают общие тенденции иммунной защиты, сопровождающие классический воспалительный процесс вообще и характеризующий напряжение защитных сил организма, направленных на ограничение патологического процесса. При этом наличие интеркуррентного заболевания сопровождается более существенным снижением иммунологической резистентности организма у больного человека и это может приобретать значение самостоятельного патогенетического фактора в реализации осложненного хронического пиелонефрита. Полученные нами данные иммунологического обследования у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне интеркуррентных заболеваний можно трактовать, как процессы, усугубляющие это воспаление, теоретически предполагающие развитие

иммунопатологических реакций с формированием затяжного течения заболевания, со сдвигами состояния иммунитета вплоть до развития вторичного иммунодефицита, фагоцитарной депрессии, нарастания уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Учитывая сохранение значимого иммунодефицита при высоком уровне иммунных факторов агрессии (ФНО, ЦИК), а также повышенной активности процессов липопероксидации у больных с осложнённым хроническим пиелонефритом, послужило поводом для проведения у этих пациентов на фоне базисной терапии курса озонотерапии.

Включение в стандартную схему лечения 10 дневного курса инфузии озонированного физиологического раствора в дозе 1500 мкг/ характеризовалось статистически достоверным нарастанием показателей как неспецифического, так и специфического звеньев иммунной системы, при сохранении дефицита общего количестве лимфоцитов (CD3) и высоким уровнем активности про и противовоспалительных цитокинов, что могло указывать на неполное восстановление иммунитета в этой группе пациентов.

По результатам исследования показателей иммунитета у пациентов с осложненным хроническим пиелонефритом в активной фазе до и после сочетания стандартного лечения с препаратом галавит в дозе 100 мг выявлен хороший противовоспалительный эффект, выражающийся в статистически достоверном снижении концентрации ИЛ-1, ФНО, повышения фагоцитарной активности, что безусловно является положительным признаком.

Полученные данные дают основание полагать, что включение в комплексное лечение этих пациентов препарата галавит способствует активации преимущественно клеточного звена антимикробной защиты, что повышает клинико-лабораторную эффективность проводимого лечения.

Далее нами показано, что включение в комплексное лечение больных с хроническим осложнённым пиелонефритом озонотерапии и препарата галавит, приводило к быстрому улучшению общего самочувствия, а при оценке иммунологических показателей выявлен хороший положительный противовоспалительный и антиоксидантный эффект, которые указывают на клинико-лабораторную эффективность проводимого лечения.

Анализ полученных результатов показал, что, что на фоне стандартного лечения хронического осложнённого пиелонефрита в комплексе с озонотерапией и парентеральным введением галавита при общих тенденциях к нормализации иммунных реакций, имело место достоверное нарастание общего количества лимфоцитов (CD 3) и особенно регуляторов силы иммунного ответа (CD 4) при значимом снижении иммунных факторов агрессии (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО и ЦИК) Повышение хелперно-супрессорного индекса и индекса фагоцитарной активности у этой категории больных можно считать безусловно благоприятным признаком.

Резюмируя результаты проведенных нами исследований можно заключить, что наличие интерекуретных заболеваний у пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе, усугубляет состояние иммунодефицита, а проведение

стандартной терапии не позволяет достичь желаемых результатов в лечении пациентов с осложненными формами хронического пиелонефрита. Дополнение же к стандартному лечению медицинского озона и препарата галавит позволяет нивелировать состояние иммунодефицита, сопровождающего субклинические проявления интеркутерных заболеваний и улучшить результаты лечения этой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Хронический осложненный пиелонефрит на фоне хронических соматических заболеваний характеризуется более выраженными клиническими проявлениями (лихорадка, интоксикация, болевой синдром, дизурия), а также лабораторными проявлениями заболевания (ускоренное СОЭ, лейкоцитоз, лейкоцитурия, бактериурия).
2. Осложненный хронический пиелонефрит отличается более значительной структурно-функциональной дезорганизацией липидной фазы мембран эритроцитов, уменьшением активности антиоксидантной защитной системы и снижением иммунной резистентности по сравнению с больными с неосложненным течением хронического пиелонефрита.
3. Применение медицинского озона в комплексной терапии больных с хроническим пиелонефритом приводит к нарастанию активности процессов пероксидации на фоне повышения активности ферментативного и не ферментативного звеньев антиоксидантной защитной системы и к улучшению некоторых показателей иммунного статуса у больных с осложнённым хроническим пиелонефритом.
4. Использование в составе комплексной терапии больных с осложненным хроническим пиелонефритом препарата Галавит сопровождается существенным уменьшением активности процессов пероксидации липидов, ростом активности антиоксидантной защитной системы, а также частичной нормализацией показателей иммунного статуса больных.
5. Применение медицинского озона и Галавита в составе комплексной терапии осложненного хронического пиелонефрита способствует более полному восстановлению структурно-функционального состояния цитомембран, нивелированию иммунодефицита, а также позволяет повысить эффективность лечения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с осложненным хроническим пиелонефритом с целью контроля активности воспалительного процесса в почках рекомендуется исследовать показатели процессов липопероксидации, уровень альфа-токоферола и активность супероксиддисмутазы, а также состояние липидной фазы мембран эритроцитов в динамике заболевания.
2. С целью адекватного контроля показателей иммунного статуса у больных с осложненным хроническим пиелонефритом следует рекомендовать исследовать состояние гуморального и клеточного звена иммунитета в динамике заболевания.

3. Больным осложненным хроническим пиелонефритом в дополнение к стандартной терапии для повышения эффективности лечения следует включать внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора в дозе 1500 мкг/л и внутримышечные введения препарата галавит по 100 мг/сут в течение 5-7 дней.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Структура, и функция клеточных мембран у урологических больных по результатам биопсии / Н. И. Казеко, **В. И. Ермишина**, С. В. Хилькевич, В. Б. Бердичевский // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 2. С. 69-72. *
2. Синдром гиперактивности мочевого пузыря у пациентов с хроническим необструктивным пиелонефритом / В. Б. Бердичевский, Н. И. Казеко, С. В. Хилькевич, **В. И. Ермишина** // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 2. С. 17.-19. *
3. Оценка эффективности применения препаратов с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами в лечении урологических заболеваний / Н. И. Казеко, **В. И. Ермишина**, В. Б. Бердичевский // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 2. С. 72-75. *
4. Липиды и антиоксиданты в мембранах нейтрофилов периферической крови у пациентов с инфекцией нижних мочевых путей, осложненных дисфункцией мочевого пузыря / С. В. Хилькевич, Н. И. Казеко, **В. И. Ермишина** // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 2. С. 163-165. *
5. Эффективность озонотерапии в лечении хронического калькулезного пиелонефрита / **В. И. Ермишина**, Н. И. Казеко // Материалы урологического конгресса УрФО с международным участием. Актуальные вопросы современной урологии. С. 175.
6. Сравнительная характеристика показателей иммунитета у больных с урологическими заболеваниями / Н. И. Казеко, **В. И. Ермишина**, В. Б. Бердичевский, С. В. Хилькевич, И. В. Павлова, С. Ж. Ильясов // Уральский медицинский журнал. 2013. № 9. С. 64-66. *
7. Оценка эффективности лечения хронического осложнённого пиелонефрита / **В. И. Ермишина**, Н. И. Казеко, В. Б. Бердичевский, С. Ж. Ильясов, И. В. Павлова, Ш. С. Менделян // Медицинская наука и образование Урала. 2014. №3. С. 23-27.*
8. Клинико-биохимические и иммунологические показатели в диагностике и лечении хронического пиелонефрита на фоне интеркуррентных заболеваний / **В. И. Ермишина**, Н. И. Казеко, В. Б. Бердичевский, Ш. С. Менделян, С. Ж. Ильясов // Урология. 2014. № 5. С. 51-54*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МПС	—	мочеполовая система
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ХП	—	хронический пиелонефрит
Хр. ПН. осл.	—	хронический пиелонефрит осложнённый
Хр. ПН. неосл.	—	хронический пиелонефрит неосложнённый
ДК	—	диеновые конъюгаты
МДА	—	малоновый диальдегид
ШО	—	шиффовые основания
ФЛ	—	фосфолипиды
ХС	—	холестерин
ОЗ	—	озон
Гл-т	—	Галавит
СОД	—	супероксиддисмутаза
α -ток.	—	альфа-токоферол

ЕРМИШИНА Вера Ивановна

**ОЦЕНКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ
И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 15.10.2014 г
Формат 60х80/16. Печ. л. 1,375. Печать ризограф.
Тираж 100. Зак. № 1324.
Типография ООО «Печатник»
Тюмень, ул. Республики, 148 корп. ½.
Тел. (3452) 20-21-91, тел./факс (3452) 32-13-8