

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Сереженков

Александр Владимирович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА
В АКТИВНОЙ ФАЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ**

14.01.23 – урология

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискания ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н. профессор Горелов А.И.,

д.м.н. профессор Симбирцев А.С.

Санкт-Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (обзор литературы)	11
1.1 Этиология и патогенез хронического пиелонефрита	11
1.2 Клинические проявления хронического пиелонефрита	19
1.3 Изменение основных показателей гомеостаза у больных с хроническим пиелонефритом	21
1.3.1 Цитокины и воспаление	22
1.4 Современные методы лечения хронического пиелонефрита.....	33
Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДИКИ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
2.1 Характеристика клинических наблюдений.....	43
2.2 Методы обследования больных.....	45
2.3 Методы статистического анализа.....	51
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В АКТИВНОЙ ФАЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ.....	54
3.1 Изменение клинических и лабораторных показателей у больных с хроническим пиелонефритом	54
3.2 Влияние иммуномодулирующей терапии на эффективность лечения больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления	60
3.3 Изменения иммунологических показателей больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления.....	64

3.3.1 Изменения уровня интерлейкинов в сыворотки крови и в моче у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от метода лечения	77
3.3.2 Характеристика иммунограммы и интерлейкинов сыворотки крови и мочи пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии	80
3.4 Сравнительная характеристика уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с хроническим пиелонефритом	88
Глава 4 СОЗДАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА	91
4.1 Корреляционный анализ наиболее чувствительных показателей исследования	91
4.2 Применение ROC-анализа.....	92
4.3 Использование индекса Юдена	94
4.4 Математическая модель прогнозирования обострения хронического пиелонефрита	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема хронического пиелонефрита (ХП) следует из его повсеместной распространенности и нерешенности многих вопросов патогенеза, ранней диагностики, профилактики и рецидивов активной фазы.

Распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в России ежегодно составляет около 1000 случаев на 100 000 населения [Лоран О.Б., 2008]. Количество пациентов с заболеваниями мочеполовой системы за последние 5 лет увеличилось на 7,6% и составило в 2013 г. более 11,7 млн. человек. Среди них заболевания почек диагностированы более чем у 2,2 млн. [Аполихин О. И., Сивков А. В, Бешлиев Д. А., 2012]. ХП уступает только злокачественным новообразованиям в структуре первичной инвалидности по основным группам урологических заболеваний [Твердой В.Е., Осколков С.А., Жмуров В.А., Петрова Ю.А., Оборотова Н.В., 2012].

ХП является самым частым и распространенным из неспецифических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, составляющий до 40% всех урологических патологий любых возрастных группах [Лопаткин Н.А., 1998]. За последние годы число больных с ХП увеличилось и составляет 18 случаев на 1000 человек. Женщины болеют пиелонефритом в 2—5 раз чаще мужчин. Распространенность пиелонефрита по данным аутопсии колеблется от 8 до 20% [Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Миленин К.Н., 2011].

Хронический пиелонефрит осложняет течение беременности и родов, является одним из пусковых механизмов гестоза, кровотечения в родах, приводит к невынашиванию беременности и перинатальной заболеваемости и смертности [Петров С.В., Серегин С.П., Кузьмин А.А., Кузьмина М.Н., 2012]. У больных пожилого и старческого возраста есть тенденция к

малосимптомному и латентному течению пиелонефрита, что затрудняет распознавание не только его хронической, но и острой формы заболевания [Будылев С. А., Селиванов А. Н., Горелик С. Г., Мудраковская Э. В., 2014].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в комплексной терапии ХП, у 16–40% больных заболевание продолжает прогрессировать, сопровождаясь не только частыми обострениями, но и формированием нефросклероза и, как следствие его – развитие артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [WoolfA., ThiruchelvamN., 2001; RothK., KooH., SpoottwoodS.,2002]. В 10-30% случаев происходит рецидив заболевания [KimA., 2010].

Хроническая почечная недостаточность развивается вследствие постепенной гибели нефронов в исходе любого прогрессирующего заболевания почек. [Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С., Цивцивадзе Е.Б., Микаелян А.В., Егорова Н.В., 2012; Тареева И.Е., 2000]. В России количество больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную почечную терапию, ежегодно увеличивается в среднем на 9,9 на 100 000 населения за последние 5 лет [Аполихин О.И., Юргель Н.В., Бондарев С.В., Бебешко Е.В., 2010]. Частота акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ХПН выше, чем в среднем по популяции [Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., Будыкина Т.С., Кокаровцева С.Н., 2015].

Потеря трудоспособности в результате частых обострений пиелонефрита и преобладание среди больных женщин, молодого репродуктивного возраста, обуславливают социальную значимость проблемы [Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., 2002].

Основные требования к консервативной терапии ХП заключаются в купировании активного воспалительного процесса и предупреждении рецидивов. Применение фитотерапии в комплексном лечении больных с ХП улучшает результаты и является экономически обоснованным методом

лечения [Иванов В.В., Саганов В.П., 2015; Хотим Е.Н., Литвинович С.Н., Кумара Аппаду, Ал Баракат Осамах, 2014]. Восстановительное лечение с применением физиотерапии у больных с ХП продлевает продлить ремиссию заболевания и предупредить осложнения [Хан М.А., Новикова Е.В., 2011].

Лечение больных с ХП должно быть направлено на основные патогенетические факторы. Успех лечения пиелонефрита зависит от эффективности этиотропной антибактериальной терапии, основанной на результатах первичного и динамического бактериологического мониторинга мочи, проводимого неоднократно в ходе лечения и наблюдения [Dielubanza E. J., 2011; Lynch T. J., 2012]. Назначение антибактериальных препаратов должно проводиться с учетом резистентности микроорганизмов. Среди возбудителей ХП преобладают кишечная палочка и стафилококк [Петров С.В., Серегин С.П., Новиков А.В., Агарков Н.М. 2014; Алибаева Г.Ф., Моругова Т.В., Чакрян С.А., Насыртдинова А.Д., Янбаев Б.Ш., 2012]. В микробиоме мочи здоровых женщин выявлено 45 родов микроорганизмов [Siddiqui, H., 2011].

Существенная роль в развитии ХП принадлежит состоянию иммунной системы организма. Одним из патогенетических факторов пиелонефрита является вторичный иммунодефицит. Тяжесть иммунологических нарушений зависит от возраста пациентов, длительности болезни и степени активности ХП [Бельчусова Л.Н., Газымов М.М., Марков Д.С., 2011]. Иммунодефицит создает благоприятный фон для дальнейшего развития болезни [Грачева И.Л., Казакова И.А., 2012]. Прогрессирование бактериально-воспалительного процесса в почке усугубляет иммунологическую недостаточность. Для коррекции иммунных нарушений необходимо присоединять к стандартной терапии иммуномодулирующие средства [Насыртдинова А. Д., Моругова Т. В., Алибаева Г. Ф., Чакрян С. А., 2013; Бельчусова Л. Н., Гурьянова Е. А., Белова А. Н., 2012].

В ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России (Санкт-Петербург) разработан препарат, синтетический дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан

(γ -D-Glu-L-Trp) с выраженными иммуномодулирующими свойствами, под названием «БЕСТИМ». Доказана эффективность препарата при лечении язвенной болезни желудка, при вакцинации против гепатита В, при рожистом воспалении нижних конечностей [Кицук О.Ф., 2003; Васильева Г.Ю., 2003; Абрамова Н.Н., 2005; Ткачева А.Г., 2005; Овдеенко М.Б., 2005; Корнеев А.В., 2006], однако клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора при ХП исследована недостаточно.

Поэтому актуальным является возможность комплексного применения иммуномодулятора при лечении ХП. Вероятно, такая комбинация методов должна отвечать основным требованиям предъявляемых к лечению больных с ХП.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения больных с хроническим пиелонефритом путем применения иммуномодулирующей терапии и выявления наиболее значимых факторов прогноза активизации воспалительного процесса.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность различных методов лечения (антибактериальная терапия и антибактериальная терапия в сочетании с иммуномодулятором) больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления.
2. Изучить показатели клеточного иммунитета, уровень основных провоспалительных цитокинов и оценить их динамику в зависимости от метода лечения (антибактериальная терапия и антибактериальная терапия в сочетании с иммуномодулятором).
3. Выявить значимые иммунологические факторы прогноза активизации хронического пиелонефрита.
4. На основании комплексной оценки полученных данных создать методику прогнозирования течения хронического пиелонефрита.

Научная новизна:

1. Впервые выявлена эффективность использования иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp в сочетании со стандартной эмпирической антибактериальной терапией препаратами фторхинолонового ряда в лечении пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления.
2. Впервые построены модели для прогнозирования течения хронического пиелонефрита.
3. Получены данные, позволяющие использовать интерлейкин-8 (ИЛ-8) сыворотки крови, как неспецифический маркер почечного воспаления.

Практическая значимость работы состоит в разработке методики лечения больных с активной фазой хронического пиелонефрита с помощью использования современного пептидного иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp, что позволяет уменьшить число рецидивов в течение года, и создании математических моделей прогнозирования обострения хронического пиелонефрита.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сочетание антибактериальной терапии с иммуномодулятором уменьшает длительность симптомов общей интоксикации организма (снижает длительность головокружений, озноба и периода повышения температуры тела) у больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления.
2. Включение иммуномодулятора в комплексное лечение больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления приводит к достоверному увеличению абсолютных значений лимфоцитов, CD3+CD8+ и снижению уровня ИЛ-8 сыворотки крови.
3. Для прогнозирования активизации хронического пиелонефрита наиболее значимыми иммунологическим показателем является изменение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови.

4. Использование моделей прогнозирования течения хронического пиелонефрита имеет важное значение в лечении и профилактике заболевания. Модель на основании метода логистической регрессии обеспечивает информационную способность на уровне 89,6% (чувствительность 93,5%, специфичность 82,4%). Модель на основании дискриминантного анализа обладает более высокой информационной способностью на уровне 93,4% (чувствительность 90,3%, специфичность 100%).

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс курса урологии кафедры госпитальной хирургии СПбГУ. Способ лечения больных хронический пиелонефритом и математические модели прогнозирования течения хронического пиелонефрита внедрены в лечебную практику отделения урологии городской Покровской больницы (Санкт-Петербург, В.О., Большой пр., 85) и «Отделение специализированной медицинской помощи с амбулаторным центром хирургии» в СПб ГБУЗ ГП№27 (Санкт-Петербург, Вознесенский пр.,27).

Апробация работы

Основные положения работы доложены на V Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (Санкт-Петербург, 2013); на Невском урологическом форуме (Санкт-Петербург, 2014); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), на X междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых журналах (рекомендованных ВАК) – 2 работы.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 202 источника, из них 134 отечественных и 68 зарубежных источников. Диссертация изложена на 137 страницах и иллюстрирована 21 таблицами и 16 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (обзор литературы)

1.1 Этиология и патогенез хронического пиелонефрита

Пиелонефрит – это инфекционное воспаление почечной ткани и слизистой оболочки лоханок, сопровождающееся повреждением канальцев и нарушением почечного кровообращения [Тиктинский О.Л., 1984; Мирошников В.М., Эрман А.М., 1999; Неймарк А.И., 2000].

Впервые описание перехода воспалительного процесса со слизистой оболочки почечной лоханки на паренхиму указал Barteles в 1877 году. Ослабление сопротивляемости организма вследствие частых респираторных заболеваний способствует развитию пиелонефрита.

В публикациях как отечественных, так и зарубежных исследователей единодушно отмечен продолжающийся рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита [Аполихин О. И., Сивков А. В, Бешлиев Д. А., 2012], который выявляется у 15% лиц молодого возраста [Глазун Л.О., Полухина Е.В., 2003]. Распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний почек в Российской Федерации в 2000 г. составила по обращаемости 1245,3 на 100 тысяч населения [Рафальский В.В., 2006], а в 2013 г. более чем у 2,2 млн. человек.

Около 15 % всех амбулаторных назначений антибиотиков в США приходятся на инфекции мочевыводящих путей (ИМП) [Mazzulli T., 2002].

Пиелонефрит является наиболее частым заболеванием в урологической практике, с тенденцией неуклонного роста [Мирошников В.М., Эрман А.М., 1999]. Урологические заболевания являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и преждевременной смертности, создают целый ряд проблем социального и экономического характера. В структуре патологии почек — на долю пиелонефрита приходится около 70 % случаев заболеваемости [Шехтман М.М., Павлов В.В., Линева О.И., 2000; Царегородцев, А.Д., 2003; Игнатова М.С., 2011]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пиелонефрит занимает второе место в мире после респираторных инфекций в структуре общей заболеваемости [Лопаткин Н.А., 1998; Горбачев А.Г., 1986]. Патология почек и мочевых путей занимает 17-е — как утрата трудоспособности и 12-е место среди причин смерти [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., 2006; Coresh, V., 2003; SchiepatiA., 2005].

Количество больных с ХПН в мире, получающих заместительную почечную терапию, в течение последних 20 лет увеличилось более чем в 4—5 раз [Томилина Н.А., 2005].

Пиелонефрит — частое и опасное заболевание почек у беременных. Воспалительный процесс может наблюдаться во время беременности, родов и после родов. Частота пиелонефрита у беременных колеблется от 12,2% до 33,8% и имеет тенденцию к росту [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1997]. Отечественные и зарубежные исследователи единодушно отмечают продолжающийся рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, который выявляется у 15% лиц молодого возраста [Глазун Л.О., Полухина Е.В., 2003]. Особенно актуальны эти проблемы с позиции современного акушерства и перинатологии, так как чаще всего заболевание проявляется во время беременности или обуславливает осложненное течение беременности и высокую заболеваемость новорожденных при наличии этой

патологии у матери [Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Еникеев Д.В., 2008; Антошина Н.Л., Михалевич С.И., 2006; VudliM., UjelanA., 1995].

Хронический пиелонефрит – это заболевание бактериальной природы, но единого специфического возбудителя не существует [Лопаткин Н.А., 1998]. Самыми частыми возбудителями заболевания являются микроорганизмы, нормально существующие в желудочно-кишечном тракте [Митюшкина Т.А., 2002; Уварова Е. В., Султанова Ф.Ш., 2002]. Наиболее часто встречающимся возбудителем внебольничного пиелонефрита (70—95%) служит кишечная палочка, однако структура возбудителей пиелонефрита зависит от региона [HootonT.M., StammW.E., 1997]. По данным Н.А. Лопаткина, основными возбудителями пиелонефрита являются *Enterobacteragglomerans* – 28,5%, *Proteus* – 18,7%, *E.coli* – 16,6%, *Pseudomonasaeruginosa*– 19,4%, *StafilococcusSp.* – 11,6%, *Enterococcus* – 5,2% [Лопаткин Н.А., 1998]. Преобладание протей и кишечной палочки среди множества возбудителей ХП связывают с анатомической близостью и общностью кровообращения мочевыделительной системы, кишечника и половых органов [Люлько А.В., 1980; Тиктинский О.Л., 1984; Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., 1996]. При первом эпизоде заболевания преобладающую роль играет семейство *Enterobacteriaceae*, главным образом кишечная палочка 60–70%. Установлено, что генитальные микоплазмы, хламидии, вирусы и грибы могут инициировать развитие пиелонефрита [Мальцева Л.И., Железова М.Е., Музеева Л.Ф., 1999; Яковлев С.В., 2001]. Установлено, что в условиях рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, влагалище больных женщин чаще колонизировано уропатогенами [HootonT.M., 2001].

Ткани почки обладают противомикробными свойствами, но при повреждении, микробная флора вызывает воспаление [Лопаткин Н.А., Данилков А.П., Козлов В.А., 1990]. Вирулентность микроорганизмов, которые в основном вызывают пиелонефрит, не велика. Снижение

иммунного статуса и неспецифической резистентности позволяет условно-патогенным микроорганизмам вызывать патологический процесс.

В развитии пиелонефрита важное значение придается вирулентности микроорганизмов и их резистенции. Во всем мире за последние десятилетия отмечен значительный рост числа резистентных штаммов возбудителей инфекций мочевых путей.

В настоящее время вызывает беспокойство развитие устойчивости к антибиотикам [Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H., Gyssens I.C., Harbarth S., Jarlier V., Levy S.B., N'Doye B., Pittet D., Richtmann R., Seto W.H., vanderMeer J.W., Voss A., 2011]. Отмечается увеличение числа устойчивых штаммов по всему миру [Gyssens I.C., 2011].

Зарубежные исследователи пришли к выводу, что наблюдаются отчетливая тенденция к росту устойчивости уропатогенных штаммов кишечной палочки к антибактериальным препаратам, которые широко назначаются при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, прежде всего к ампициллину (устойчивость >30%), ко-тримоксазолу (20–30%), нефторированным хинолонам (5–27%) [Hooton T.M., Besser R., Foxman B., 2004; Gupta K., Hooton T.M., Stamm W.E., 2001; Gupta K., Scholes D., Stamm W.E., 1999; Wiedermann B., 2001].

Наибольшая доля резистентных штаммов к наиболее часто применяемым для лечения ИМП антибактериальным препаратам в лабораторных условиях выявлена у кишечной палочки и золотистого стафилококка [Плеханов В.Н., 2013].

Особенно проблемным является повышением резистентности к антибиотикам широкого спектра действия, таким как фторхинолоны и цефалоспорины, в связи с чрезмерным применением препаратов этих двух групп и параллельным развитием ко-резистентности к другим антибиотикам [Cassier P., Lallechère S., Aho S., Astruc K., Neuwirth C., Piroth L., Chavanet P., 2011].

Основными путями проникновения микроорганизмов в почку являются: гематогенный, лимфогенный и уриногенный. Переходу пиелонефрита в хроническую форму также способствует хронические воспалительные заболевания близлежащих органов и сопутствующая патология, нарушающая защитные функции организма (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, хронические интоксикации и др.) [Лопаткин Н.А., 1998; Lison A.E., Loose H., 1981].

Инфицирование почек гематогенным путем происходит, как правило, при заболеваниях бактериальной природы и при наличии очагов хронической инфекции в желчевыводящих путях, полости рта, в малом тазу [Тиктинский О.Л., 1996]. Реализация уриногенного пути при инфицировании нижних отделов мочевыделительной системы происходит за счет активации сапрофитов бытующих в дистальном отделе уретры. В настоящее время уточнены также возможные варианты распространения инфекции внутри почки, что объясняет преимущественное поражение интерстиция при пиелонефрите [Калугина Г.Б., Клушанцева Н.С., Шехаб Л.Ф., 1993]. Лимфогенный путь инфицирования происходит при воспалении слизистых оболочек близлежащих органов (желчного пузыря, толстого кишечника, аппендикса, женских половых органов), когда лимфатическая сеть становится проницаемой для микробов [Люлько А.В., Суходольская А.Е., 1980; Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., 1996].

Важная роль в формировании поражений почек принадлежит артериальной гипертензии [Fester, P., 2005], гипергликемии. Также к факторам риска развития патологии почек относятся курение [Pinto-Sietsma, S.J., 2000], гиперлипидемия и ожирение [Munter, P., 2000; Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В., 2004], факторы метаболического синдрома [Tanaka H., 2006].

В развитии заболевания выделяют следующие патологические этапы: преморбидный – связан с первоначальным попаданием инфекции в мочевые

пути и немедленным развитием клинической картины инфекции мочевых путей [Самсыгина Г.А., Бони Е.Г., 1988]. Нарушение микробиоценоза кишечника создает дополнительные условия для атаки пиелонефрита, клиническая манифестация которого может длительно отсутствовать. Результатом транслокации является инфицирование почечной ткани. Перед попаданием в лимфокровеносное русло и инфицировать интерстиций почки, уропатогены должны преодолеть иммунобиологические барьеры хозяина [Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бухарин О.В., 1997; Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудастов Ю.А., Бухарин О.В., 1998]. Бактериальная транслокация микроорганизмов из кишечника может протекать постоянно даже у практически здоровых людей [Berg R.D., 1994], с последующим развитием почечной инфекции.

Предположительно, на этих этапах патогенеза происходит активный отбор и адаптация высоко устойчивых бактериальных изолятов к механизмам иммунной защиты организма [Бухарин О.В., Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., 1997].

Этап колонизации почек уропатогенами характеризуется закреплением микробных агентов в почечной ткани, в том числе путем их адгезии на канальцевом и чашечно-лоханочном уроэпителии [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997; Калугина Г.Б., Клушанцева Н.С., Шехаб Л.Ф., 1993]. В результате межклеточного и тканевого взаимодействия возбудителя и хозяина запускается этап альтерации колонизированных тканей почек. В этот период бактериями активно продуцируются гистоповреждающие субстанции (цитотоксины, ферменты, метаболиты). Интенсивность индуцируемого воспалительного процесса напрямую зависит от иммунологической реактивности организма. Именно данный этап и является решающим в развитии эпизода пиелонефрита, обуславливая ту или иную форму его проявления: латентную, маломанифестную или с ярко выраженной симптоматикой [Berg R.D., 1994]. Этап санации наступает при проведении

адекватной терапии и благоприятном исходе эпизода пиелонефрита. В этот период происходит элиминация уропатогенов из органов мочевой системы и наблюдается инволюция клинической симптоматики заболевания. Длительное существование бактерий в мочевых путях при минимальных клинико-лабораторных проявлениях инфекции формирует этап персистенции. Такое состояние развивается при невозможности иммунной системы хозяина до конца элиминировать возбудитель [Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., 1996]. Обострение ХП зависит от морфофункциональных особенностей макроорганизма, предрасполагающих факторов и патогенных свойств самих микробов. Полидетерминантным свойством бактерий является их уропатогенность (нефритогенность). Данная характеристика отражает способность микроорганизмов колонизировать органы мочевыделительной системы и инициировать патологический воспалительный процесс, проявляющийся различными клиническими вариантами уроинфекции [Арьев А.Л., 1996].

В проведенных к настоящему времени исследованиях доказано, что острый пиелонефрит запускает каскад реакций в паренхиме почки, которые впоследствии приводят к возникновению хронического воспалительного процесса и развитию фиброзных изменений почки. Увеличение числа обострений хронического пиелонефрита формирует на уровне почечной паренхимы замкнутую патологическую систему, в которой участвуют тубулярный эпителий, макрофаги и нейтрофилы, а главной мишенью становится эндотелий [Мухин Н.А., Аляев Ю.Г., Козловская Л.В., Кочетков Д.В., 2001; Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., 2002; Синюхин В.Н., Ковальчук Л.В., Чирун Н.В., 2002].

Хронический пиелонефрит является необратимым заболеванием и имеет в исходе вторичное сморщивание почки. При лечении ХП максимально точно необходимо подобрать не только этиотропную терапию, но и вспомогательную, которая в первую очередь направлена против

разрастания соединительной ткани и хронизации заболевания [Гулая В.С., 2014].

Бактериальную инфекцию нельзя рассматривать как единственную причину поражения почек в начальных стадиях пиелонефрита [Лоран О.Б., Синякова Л.М., 2007].

Нарушение состояния иммунитета является одним из основных звеньев патогенеза ХП, обуславливающее его течение даже при отсутствии урологической патологии [Калугина Г.Б., Клушанцева Н.С., Шехаб Л.Ф., 1993; Эрман А.М., 1998]. По мнению Н.А. Лопаткина, нарушения иммунного статуса проявляются в снижении содержания Т-лимфоцитов, падением их функциональной активности и дисбалансом их регуляторных субпопуляций [Лопаткин Н.А., 1998]. Иммунорегуляторный дисбаланс у пациентов с ХП, в основном, связан с повышением содержания в крови Т-супрессорной субпопуляции [Азикури А.Н., 1985].

Для пациентов с ХП характерен вторичный иммунодефицит со снижением активности клеточного звена иммунитета, снижением неспецифической резистентности организма [Санникова А. А., 2002].

У больных хроническим пиелонефритом выявляются изменения иммунного статуса разной степени выраженности и направленности, причём чаще они диагностируются у больных с отягощённым преморбидным фоном [Вафина Р. А., Сагитова Г. Р., 2014].

Пиелонефрит сопровождается выраженными нарушениями цитокиновой сети и всех звеньев клеточного и гуморального иммунитета, что рассматривается как одно из условий персистенции бактерий и хронизации заболевания [Нуртдинова Г. М., 2003].

В исследовании А.В. Булатовой (2010) показано, что у больных при обострении хронического пиелонефрита в структуре экскретируемых цитокинов связаны преимущественно с увеличением концентрации

цитокинов с провоспалительной активностью (TNF-а и ИЛ-8) [Булатова А.В., Макарова Т.П., Маянский А.Н., 2010].

В настоящее время недостаточно исследована роль цитокинов в регуляции иммунной системы у больных с пиелонефритом. Представляется, что исследование взаимосвязи содержания цитокинов при ХП с изменением показателей иммунологического статуса, является актуальным, и позволит в дальнейшем улучшить профилактику и лечение этого заболевания.

1.2 Клинические проявления хронического пиелонефрита

Ведущим критерием тяжести состояния при ХП в активной фазе воспаления является выраженность интоксикационного синдрома. Признаки, которые указывают на деструктивные изменения в почке, считаются постоянно высокая, резистентная к антибиотикотерапии температура тела, повышение уровня мочевины, креатинина и билирубина [Давланиян А.А., Бенцианов В.А., 1995].

Вне обострения ХП протекает бессимптомно. Нефросклероз может приводить к артериальной гипертензии и ХПН. Характерных симптомов нет, поэтому во многих случаях заболевания выявляют случайно.

Ранними симптомами, без нарушения функции почек, являются быстрая утомляемость, периодическая слабость, снижение аппетита. Снижение функции почек приводит к сухости во рту, жажде, никтурии, полиурии. Кожные покровы суховатые, бледные, с желтовато-серым оттенком [Лопаткин Н.А., 1992; Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., 1996].

В активной фазе воспаления клиническая картина идентична острому пиелонефриту [Рябов С.И., 1999].

Характеристика фаз воспалительного процесса представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1 – Характеристика фаз воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите [Шелутко В.И., 1983]

Клинические симптомы	Фазы воспалительного процесса		
	Латентная	Активная	Ремиссия
Боль в поясничной области	+;-	+	-
Дизурия		+	-
Недомогание, пониженная трудоспособность		+	-
Лейкоцитурия	До 250	250 и более	-
Бактериурия	Менее 100	Более 100	-
Активные лейкоциты в моче	70% больных	У всех больных	-
Титр антибактериальных антител в реакции пассивной гемагглютинации	-	70%	-
Уровень средних молекул	Повышение в 1,5-2 раза	Повышение в 2-3 раза	-

Одним из основных и постоянных признаков пиелонефрита являются изменения в моче, которые могут быть обнаружены только при целенаправленном исследовании. В активной фазе воспаления ХП повышается уровень эритроцитов и лейкоцитов, протеинурия может достигать 3 г/л. Показательной является динамика бактериурии. Для оценки концентрационной способности почек используют пробу Зимницкого. При сморщивании почек, рубцевании и затихании воспалительного процесса низкие показатели относительной плотности мочи могут явиться единственным признаком заболевания. Для оценки состояния клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции при заболеваниях почек используют пробу Реберга, определяют почечный кровоток [Орджоникидзе Н.В., Емельнова А.И., Панов В.ОЛ., 2009]. Очень важным в дифференциальной

диагностике заболеваний почек, являются количественные методы подсчета форменных элементов мочи. В настоящее время наиболее часто применяется метод Нечипоренко [Довлатян А.А., 2008].

Одним из важных критериев эффективности лечения больных с ХП в активной фазе воспаления является нормализация лабораторных показателей, устранение жалоб и восстановление функции почек.

1.3 Изменение основных показателей гомеостаза у больных с хроническим пиелонефритом

Поражение системы кровообращения при ХП обуславливают инфекция, интоксикация, бактериальный шок, электролитные нарушения. Отмечена роль нарушения оттока мочи, изменения структуры почечных артерий [Пытель Ю.А., Голигорский С.Д., 1977], артериита сосудов почек с инфарктами их коркового вещества [Пытель Ю.А., Золотарев И.И., 1985; Лопаткин Н.А., 1998; Kuss R., Khory S., Lambert-Zechovsky N., 1979]. Выявлены активация симпатико-адреналовой системы [Ткачук В.Н., Павлов В.С., 1986] и системы ренин-ангiotензин-альдестерон [Калинина С.Н., 2003]. Больные с ХП имеют признаки гипертрофии левого желудочка по эхокардиографии [Белицкая Г.А., Глоризова Т.Г., Кожевникова А.Д., 1988].

Нарушения со стороны центральной нервной системы у больных с ХП проявляются головными болями, разными по интенсивности и характеру, повышенной утомляемостью, общей слабостью, раздражительностью, вегетососудистыми нарушениями [Белицкая Г.А., Глоризова Т.Г., Кожевникова А.Д., 1988].

Достоверно доказано, что в фазу активного воспаления ХП у 54,1% больных выявляются изменения показателей системы гомеостаза, характерные для синдрома ДВС [Неймарк А.И., Малагония З.Т., 1996].

В последнее время всё больше работ посвящено изменением содержания цитокинов в крови при различных заболеваниях. Стоит отметить,

что некоторые цитокины имеют выраженную корреляцию с активностью воспалительного процесса в почке.

1.3.1 Цитокины и воспаление

Инфекция нижних мочевыводящих путей являются распространенными заболеваниями, особенно среди женщин репродуктивного возраста [Schneider H., 1990]. Практически треть женщин сталкивается с рецидивом инфекции в течение года после первого эпизода [Mabeck C., 1972; NIH, 1990].

Иммунная система состоит из двух взаимозависимых механизмов: врожденного и приобретенного иммунитета. Они контролируются комплексной работой внутриклеточных и внеклеточных медиаторов, называемых цитокинами. Врожденный иммунитет является неизбирательным и представляет собой первый барьер защиты от инфекций. Он очень эффективен, и поэтому лишь малый процент от всего огромного количества потенциально патогенных микроорганизмов проникает через него и может оставаться в организме. Однако если все-таки в системе врожденного иммунитета происходит сбой, срабатывает система приобретенного иммунитета. Это избирательный ответ, направленный на конкретные патогены. Более того, у системы приобретенного иммунитета имеется способность к запоминанию обеспечению большей защиты от повторных инфекций, вызванных тем же самым патогеном [ClotJ., 1994; MaleD., RoittI., 1990; RoittI., 1984].

Концентрации некоторых цитокинов в крови могут использоваться как диагностические и прогностические маркеры активности воспалительного процесса и эффективности лечения [Клименко Н.А., Шелест М.А., Горбач Т.В., 2014].

Фагоцитоз – это комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, поглощение и элиминация из организма корпускулярных

частиц. Первыми клетками в организме человека, сталкивающимися с микробами, преодолевшими барьеры кожи и слизистых оболочек, являются резидентные макрофаги и незрелые дендритные клетки. Если эти клетки не уничтожили проникшие микробы в месте входных ворот, то первыми им на помощь из крови приходят нейтрофилы, несколько позднее моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги. Таким образом, главными фагоцитами, имеющими наибольшее значение в противоинфекционном иммунитете, являются нейтрофилы, моноциты/макрофаги и незрелые дендритные клетки. Причем в уничтожении внеклеточных микробов главная роль принадлежит нейтрофилам, а в уничтожении внутриклеточных микробов – макрофагам [Мартынов А.И., Пинегин Б.В., Ярилин А.А., 2011].

Воспалительная реакция возникает вследствие проникновения патогена в организм, обходя естественную защиту. Воспаление имеет ряд функций, самая главная из которых привлечение иммунных клеток (моноциты, макрофаги, Т-киллеры, и антитела и др.) к очагу воспаления. Повреждение тканей и системы комплемента стимулируют высвобождение из тучных клеток и базофилов агентов, отвечающих за проницаемость, таких как гистамин и серотонина. Эти факторы, как и молекулы адгезии (которые экспрессируются на эндотелиальных клетках), позволяют более крупным молекулам и клеткам проникать в эндотелий, в результате чего возникает отек тканей [Clot J., 1994]. Тучные клетки также вырабатывают хемотаксические агенты, которые привлекают полиморфноядерные нейтрофилы, гранулоциты, моноциты, лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги к месту повреждения. Медиаторы воспаления рекрутируют новые фагоцитарные клетки в места локализации инфекции [Мешкова Р.Я., 1998]. Макрофаги поглощают и разрушают в основном Гр (–) бактерии, при этом активируются с помощью липополисахаридов бактерий и вследствие этого начинают секретировать цитокины.

Моноциты и макрофаги высвобождают цитокины, такие как интерлейкин-1(ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон и фактор некроза опухоли (TNF-α). Продукты комплемента и полиморфно-ядерные нейтрофилы затем фагоцитируют поврежденные клетки, иммунные комплексы и микроорганизмы, а естественные клетки-киллеры лизируют инфицированные клетки [Мешкова Р.Я., 1998].

Поверхность слизистой оболочки мочевыводящих путей, является прекрасной средой для роста бактерий, так как она теплая и влажная. Слизистая оболочка также один из первых барьеров между патогенами и организмом. Однако антитела, которые эффективно борются с патогенами в крови и тканевых жидкостях, не очень эффективны на поверхности слизистой оболочки. К счастью, плазмоциты также могут вырабатывать иммуноглобулин А (IgA), которые перемещаются через мембраны слизистой оболочки и выходят на ее поверхность. В слизистой IgA образует устойчивый к разрушению секретом слизистой комплекс. Это вещество предупреждает абсорбцию бактерий через эпителиальный барьер, не позволяя им прилипнуть к поверхности эпителия [Service R., 1994].

Среди механизмов, определяющие течение воспалительного процесса, важная роль отводится цитокинам воспаления. В настоящее время детально изучено действие ряда цитокинов. В нашем исследовании большое внимание уделяется цитокинам воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1РА).

Термин «цитокин» происходит от двух греческих слов цито – клетка и – кинос – движение. Исторически, термин был введен для обозначения сигнальных молекул, которые секретируются специфическими клетками иммунной системы и действуют на соседние клетки, чтобы произвести эффект. Важная роль цитокинов в обеспечении врожденного и адаптивного иммунитета широко известна. Однако не только иммунная система использует цитокины для межклеточной коммуникации.

В 1981 году было обнаружено, что цитокины могут продуцироваться клетками кожи [Luger T.A., Stadler B.M., Katz S.I., Oppenheim J.J., 1981].

Среди механизмов, определяющих течение и исход заболеваний почек, наиболее изучены повреждающие (эффektorные) звенья патогенеза – формирование клеточного воспалительного инфильтрата, высвобождение воспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и кислородных радикалов, активация компонентов комплемента. Однако степень поражения ткани почки зависит от баланса локально действующих повреждающих факторов и противостоящих им эндогенных медиаторов, ограничивающих развитие патологического. Эндогенные протективные медиаторы, которые могут изменять течение патологического процесса в почке, представляют особый интерес для понимания основных закономерностей прогрессирования поражения почек [Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А., 2011].

В последние годы исследования были сосредоточены в основном на повреждающих механизмах развития заболеваний почек, однако ткань почки имеет многоуровневую конституциональную защитную систему, секретирующая разнообразные медиаторы защиты, с помощью которых эта система противостоит факторам повреждения. Протективные механизмы являются неотъемлемым компонентом воспалительного процесса. Благодаря активации этой системы влияние воспалительных цитокинов ограничивается соответствующими ингибиторами. В системе самозащиты почки существует каскад защитных молекул. Своевременная реализация процесса воспаления – залог успешного его разрешения и выздоровления. Несостоятельность эндогенных механизмов самозащиты почки приводит к персистированию эффекторного, повреждающего звена воспаления и способствует прогрессирующему течению болезни [Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А., 2011].

Повышение содержания цитокинов в сыворотке крови происходит только при патологическом процессе. При длительном и интенсивном воспалительном процессе в крови накапливаются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-8). При миеломе опухолевые клетки активно вырабатывают ИЛ-6 [Norman J., 1999].

В организме цитокины, взаимодействуя между собой, образуют единую систему – цитокиновую сеть, в рамках которой биологическое действие отдельных цитокинов существенно меняется.

Зависимость выработки цитокинов от стимулирующего воздействия детерминирована на генном уровне. Экспрессия генов начинается в результате поступления сигнала с промоторного участка, генерируемого в процессе активации клетки. Из этого следует, что цитокины практически не продуцируются в покоящейся иммунной системе [Витковский Ю.А., 1977]. Однако некоторые цитокины могут вырабатываться спонтанно [Wang M., Fudge k., Rhinn J., 2000]. Существуют многообразные связи между цитокинами на уровне проявления функциональных эффектов. Функциональные взаимосвязи цитокинов реализуются при гемопоэзе, развитии воспаления и иммунного ответа [Бриль Д.Э., 2001].

Каждый тип клеток иммунной системы имеет способность к продуцированию нескольких цитокинов. Для всех цитокинов характерна полифункциональность с сильным перекрытием эффектов [Mohan K., Sam H., 1999]. Различные цитокины обуславливают проявление ряда местных и общих признаков воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, TNF-α). Одни цитокины вызывают пролиферацию Т-клеток или участвуют в её индукции (ИЛ-1, ИЛ-2, интерлейкин-7, интерлейкин-4, интерлейкин-9, интерлейкин-13, интерлейкин-15, TNF-α), пролиферацию В-клеток обеспечивают еще большее количество цитокинов [Shultze-seeman W., Wetterduer V., 2001]. Некоторые интерлейкины, в частности ИЛ-1, ИЛ-8, фактор некроза опухоли, имеют доказанную провоспалительную активность, повышение их концентрации в

биологических жидкостях и крови является маркером воспалительного процесса [Boucheloché K., Alvarez S., Horn J., Nordling J., 2006].

Интерлейкин-1 – провоспалительный цитокин, который продуцируется клетками воспаления, вызывает высвобождение и экспрессию других воспалительных медиаторов (цитокинов, факторов роста, хемокинов, биоактивных липидов и т.д.), пролиферацию резидентных клеток, накопление экстрацеллюлярного матрикса [Sedor J.R., Nakazato Y., Konieczkowski M., 1992]. ИЛ-1 впервые был описан в 40-х годах XX в., как вызывающий лихорадку фактор, высвобождаемый активированными лейкоцитами. В то время он назывался «пирексин» или «эндогенный пироген» [Atkins E., 1960]. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу ИЛ-1, а отвечают его продукцией на инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов, других цитокинов, активированных компонентов комплемента или системы свертывания крови [Gabay C., Lamacchia C., Palmer G., 2010; Dinarello C.A., 2009]. ИЛ-1 представляет собой систему из трех молекул: $il-1\alpha$, $il-1\beta$, $il-1Ra$ (рецепторный антагонист ИЛ-1). Гены, кодирующие ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , расположены на 2-й хромосоме [Webb A.C., Collins K.L., Auron P.E., 1986; Bensi G., Raugei G., Palla E., 1987]. Гомология их белковой структуры составляет лишь 26%. Несмотря на малую гомологию, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , конкурируют за один и тот же рецептор. Структура обоих цитокинов включает 12–14 β -складков, образующих цилиндрический белок [Priestle J.P., Schär H.P., Grütter M.G., 1989; Graves B.J., Hatada M.H., Hendrickson W.A., 1989]. Продуцируются два цитокина в основном стимулированными моноцитами и макрофагами и, в меньшей степени, некоторыми другими типами клеток, включая нейтрофилы, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, лимфоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты [Dinarello C.A., 1994]. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β синтезируются в виде пептидных предшественников с молекулярной массой 31 кДа, из которых в дальнейшем образуются зрелые

формы с массой 17 кДа; имеют различные клеточные локализации и механизмы созревания и секреции.

Естественным ингибитором ИЛ-1 является антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА) [Arend W.P., 1991]. В исследованиях на здоровых почках крыс показано, что для осуществления протективного эффекта ИЛ-1РА должно быть заблокировано более 95% рецепторов к ИЛ-1 [Tam F.W.K., Smith J., Cashman S.J., 1994; Arene W.P., Welgus H.G., Tompson R.C., 1990]. Баланс между ИЛ-1 и ИЛ-1РА лежит в основе регуляции воспалительного ответа. Продукция ИЛ-1 связана с генетическими факторами [Lindholm B., Carrero J.J., et al., 2009]. Антифиброгенное, протективное и противовоспалительное действие ИЛ-1РА более выражено в тубулоинтерстициальном отделе почки, где отмечается уменьшение макрофагальной инфильтрации в эндотелии перитубулярных капилляров и на поверхности тубулярных клеток [Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y., Hill P.A., 1994].

Интерлейкин-1бета (ИЛ-1b), является эндогенным медиатором защитных сил организма. Он синтезируется клетками в ответ на проникновение инфекционных агентов и повреждение тканей [Симбирцев А.С., Кетлинский С.А., Гершанович М.Л., 2000]. ИЛ-1b способен стимулировать функции лимфоцитов, активирует нейроэндокринную систему, кроветворение, фибробласты и эндотелиальные клетки, обладает ранозаживляющим действием. Иммуностимулирующее действие ИЛ-1b заключается в повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, увеличении пролиферации лимфоцитов, активации продукции цитокинов и увеличении антителообразования [Симбирцев А.С., Кетлинский С.А., Гершанович М.Л., 2000].

У больных с ХП повышение адгезии агрегации, проницаемости сосудов микроциркуляции связано с увеличенным содержанием ИЛ-1b и TNF-a [Бриль Д.Е., 2001].

Длительное понижение температуры вызывает появление маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6) у пожилых людей и повышает риск развития сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [Мартынов А.И., Пинегин Б.В., Ярилин А.А., 2011].

ИЛ-8 или хемокин CXCL8 (англ. *Interleukin-8*) — один из основных провоспалительных хемокинов. ИЛ-8 —небольшой гликопротеин состоит из 72 аминокислот с молекулярной массой 8,8 кДа. Основными клетками, которые продуцируют ИЛ-8, являются лимфоциты, макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса, опухолевые клетки. ИЛ-8 является мощным медиатором воспаления, относящимся к группе хемокинов [Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И., 2000]. ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам [Beamer N.B., Sexton G., Wym M., 1998; Fassbender K., Rossol S., 1994; Bishayi B., Samanta A.K., 1996; Foster S.J., Aked D.M., Schroder J., 1989; Ransohoff P.M., Glabinski A., Tani M., 1996].Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием TNF-а и ИЛ-1, а также интерлейкина-3. ИЛ-8 играет важную роль в системе врождённого иммунитета. Относится к хемокинам подсемейства CXС. На клетках-мишенях связывается с двумя рецепторами CXCR11 и CXCR2, первый из которых характеризуется более высокой эффективностью. ИЛ-8 участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. Помимо этого, он обладает способностью вызывать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, которые реагируют с моноцитами и нейтрофилами и останавливают эти клетки в капиллярах, расположенных в районе воспаления [Галактионов В. Г., 2004; Marks V. et al., 2002].

ИЛ-8 – иммуномедиатор, одной из основных функций которого является регуляция хемотаксиса иммунцитов к месту разворачивания патологических процессов. Он усиливает экспрессию молекул адгезии, метаболизм клеток с выделением реактивного кислорода, активирует нейтрофильные гранулоциты, но ингибирует секрецию базофилами гистамина [Baggiolini M., 1994, Elner V.M., 1991, Kimata H., 1992, Kuna P., 1991, Ribeiro R.A., 1991].

ИЛ-8 ассоциируется с острыми и хроническими воспалительными состояниями [Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И., 2000]. При остром инфаркте миокарда ИЛ-8 является одним из главных медиаторов острой фазы ответа. ИЛ-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких, потенциальным маркёром бактериемической пневмонии. Одновременное исследование уровня ИЛ-8 и СРБ при первичном обследовании новорожденных сделало возможным снижение частоты нерациональной антибактериальной терапии. ИЛ-8 играет важную роль в заживлении ран, росте опухолей и при ревматоидном артрите [Галактионов В. Г., 2004; Marks V. et al., 2002]. ИЛ-6 и ИЛ-8 являются ключевыми медиаторами воспаления. Кроме того, они учувствуют в процессах старения [Coussens L.M., Werb Z., 2002; Acosta J.C., O'Loghlen A., Banito A., Guijarro M.V., Augert A., Raguz S., Fumagalli M., DaCosta M., Brown C., Popov N., Takatsu Y., Melamed J., d'Addadi Fagagna F., Bernard D., Hernando E., Gil J., 2008; Kuilman T., Michaloglou C., Vredevelde L.C., Douma S., vanDoorn R., Desmet C.J., Aarden L.A., Mooi W.J., Peeper D.S., 2008]. Выявлена достоверная корреляционная зависимость повышенной концентрации ИЛ-8 с ускоренным темпом старения [Белолапенко И.А., 2011]. Повышение концентрации ИЛ-8 в моче может являться маркером латентного воспаления мочевого пузыря у пациентов с симптомами гиперактивного мочевого пузыря [Лесовой В.Н., Гарагатский И.А., Колупаев С.М., Колупаева Л.С., 2011].

Показателем активности процессов фиброгенеза является повышение продукции ИЛ-8 в моче больных ХП. Высокие концентрации ИЛ-8 в моче больных с первичным ХП свидетельствуют о латентном хроническом воспалении и угрозе нефросклероза [Меркоданова Ю.А., Утц И.А., 2011]. Высокие уровни ИЛ-8 в фазу ремиссии свидетельствуют о наличии скрытого воспаления в почке, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики. Нарастание уровня ИЛ-8 с увеличением продолжительности ХП доказывает прогрессирование нефросклероза [Меркоданова Ю.А., Утц И.А., 2011]. Наиболее агрессивной средой для развития хронического воспаления в почке является совместная синегнойная и эшерихиозная инфекции [Меркоданова Ю.А., Утц И.А., 2011].

ИЛ-8 который определяется в сыворотке крови, и в моче, может рассматриваться как один из критериев воспалительного процесса, развивающегося на уровне паренхимы почек [Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Вараксин Н.А., 2013].

Метод анализа цитокинов перспективен для разработки новых технологий в ранней диагностике обострений воспалительного процесса при заболеваниях почек, оценки его тяжести и прогноза развития ХПН [Вершинин А.Е., Бондаренко В.М., Перепанова Т.С., 2005; Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., 2006; Sadeghi M., Daniel V., Schnitzler P., 2009; Ferguson M.A., Vaidya V.S., Bonventre J.V., 2008].

Одной из характеристик развития воспалительного процесса на уровне мочевыводящих путей при остром пиелонефрите становится нарастание в моче провоспалительных цитокинов. Бактериальные агенты приводят к нарушению защитных свойств, изменению метаболизма и структуры эпителия мочевых путей, активируют нейтрофилы и макрофаги. Это приводит к подъему экскреции с мочой практически всех биологических маркеров воспаления. Наиболее выражен при обострении пиелонефрита

подъем в моче таких медиаторов воспаления как: ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [Долгов А.Б., 2012].

В исследовании Н.А. Пекаревой, А.В. Чупровой и др. установлено, что при отсутствии выраженных клинических проявлений у детей с обструктивным пиелонефритом в моче выявляются повышение провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-8 [Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Пантелеева Е.Ю., Трунов А.Н., 2007]. Указанные сдвиги позволяют делать заключение о существовании у определенной части больных постоянной антигенной стимуляции организма, которая при срыве адаптационных механизмов приводит к развитию иммунной недостаточности и является основой для возникновения периодических обострений пиелонефрита [Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Зоркин С.Н., Шариков С.М., 2005]. В то же время имеющаяся активация иммунной системы не приводит к полной санации вовлеченной в хронический воспалительный процесс почки, что может быть связано с низкоиммуногенными свойствами этиологического фактора и его способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы. С другой стороны, как при наличии, так и отсутствии бактериального фактора поврежденные клетки уроэпителия и почечного интерстиция продолжают синтезировать значительные количества провоспалительных интерлейкинов, особенно ИЛ-8. Этот процесс закономерно ведет к усиленной миграции в почечный интерстиций активированных моноцитов, которые опосредованно либо непосредственно способствуют трансформации фибробластов в миофибробласты с последующим приростом синтеза внеклеточного матрикса, коллагена и развитием нефросклероза [Schneider A., Panzer U., Zabner G., 1999]. Иммуностимуляторы, способные активировать моноцитарно-макрофагальную фазу иммунного ответа с последующей активацией специфического иммунного реагирования, должны применяться при

пиелонефрите [Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Пантелеева Е.Ю., Трунов А.Н., 2007].

Определение маркеров воспаления в средах организма является перспективным направлением в диагностике клинически скрытых форм болезней, что в свою очередь позволит улучшить лечение и профилактику заболеваний. В литературе большое внимание уделяется провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1РА, и др.), как маркерам воспаления. Наибольший интерес для нас представляет ИЛ-8, как маркер воспаления с высокой чувствительностью и специфичностью при ХП, что явилось одним из поводов его дальнейшего изучения.

1.4 Современные методы лечения хронического пиелонефрита

Основой консервативной терапии пиелонефрита является этиотропные и патогенетические методы её проведения [Арьева Е.М., Ярощевский А.Я., 1971]. При лечении пиелонефрита особое внимание необходимо уделять функциональному состоянию организма, сопутствующим заболеваниям, возраста и массы тела больного, а также времени наступления лечебного эффекта [Ткачук В.Н., Аркадьева Г.Е., Харфуш А.Х., 1986].

Лечение ХП условно можно разделить на два этапа – лечение обострения (активной фазы воспаления), очень близкое по своим основным принципам к лечению острого пиелонефрита, и противорецидивное лечение. На каждом из этапов важно знать возбудителя болезни и его чувствительность к антибактериальным препаратам, состоянию уродинамики и особенностями пассажа мочи, функциональные возможности почек. Основу терапии составляют антибактериальные средства [Тареева И.Е., 2000].

Антибактериальная терапия является основным методом лечения неосложненной ИМП. Антибактериальная терапия, в отличие от других видов медикаментозного лечения, направлена на специфическое, подавляющее

действие против основных возбудителей мочевой инфекции. Эффективность антимикробного лечения зависит не только от чувствительности к нему патогенов, но также и от концентрации препарата в очаге инфекции, тканевой его концентрации, что определяется фармакодинамическими характеристиками антимикробного препарата. При проведении антимикробной терапии необходимо учитывать тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, возможные нежелательные побочные действия и токсические эффекты антибиотиков.

Решающую роль для результатов лечения играет эмпирическая терапия, т.е. терапия до получения микробиологических данных у конкретного пациента. Антибактериальная терапия у пациентов с неосложненным пиелонефритом должна начинаться неотложно. Ранее время назначения антибиотика (менее 4-х часов от начала манифестации заболевания) ассоциируется с укорочением стационарного лечения (Российские национальные рекомендации, 2012).

Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть основан на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей инфекции мочевых путей и уровня их резистентности к антибиотикам (Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей, 2003).

При ХП в фазе обострения [Лоран О.Б., Рафальский В.В., 2000], препаратами выбора считаются фторхинолоны (норфлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин, цiproфлоксацин). Альтернативной группой препаратов для таких пациентов исследователи считают пероральные цефалоспорины II и III поколения (цефепим, аксетил, цефаклор, цефексим, цефтибутем), ампициллин и ко-тримаксозол с длительностью терапии от 10 до 14 суток.

Первоначально лечение острого неосложненного пиелонефрита основано на принципе эмпирической антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия – аминогликозидами,

фторхинолонами, либо карбопенемами с учетом их токсичности. После получения результатов антибиотикограммы выполняется коррекция, с учетом антибиотикочувствительность микроорганизмов [Nicolle L.E., 2008; Попов А.Ю., 2004; Переверзев А.С., 2006].

По данным последнего российского многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекции мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов (ДАРМИС, 2011), из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении кишечной палочки обладали фосфомицин (98,4%), нитрофурантоин (94,1%), и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении же всех представителей семейства Enterobacteriaceae активностью свыше 90% обладал только фосфомицин (91,5%). Резистентными к ципрофлоксацину и левофлоксацину при неосложненных инфекциях мочевых путей ИМП были 10,3% и 8,3% возбудителей, соответственно, тогда как при осложненных ИМП – 21,2% и 19,1% соответственно. Чувствительность кишечной палочки к ципрофлоксацину составила 84,1%, для левофлоксацина 84,7%. Исходя из этой высокой степени резистентности возбудителей, фторхинолоны в настоящее время не являются препаратами первого выбора для эмпирического антимикробной терапии, а могут применяться только как альтернативные.

При тяжелом и осложненном течении пиелонефрита антибактериальную терапию рекомендуют начинать с парентерального применения, а после нормализации температуры тела – использовать пероральный прием препаратов. Общая продолжительность антибактериальной терапии ХП не должна превышать 2-х недель [Лоран О.Б., Рафальский В.В., 2000].

Комплексная терапия хронического пиелонефрита предполагает также назначение лекарственных средств, обладающих спазмолитическим эффектом, улучшающих реологические свойства крови,

дезинтоксикационных и десенсибилизирующих средств, витаминов [Антошина Н.Л., Михалевич С.И., 2006].

Терапия направленная на противорецидивный эффект при ХП после купирования атаки болезни предполагает назначения на длительное лечение антибактериальными препаратами в малых дозах. Так называемые «роторные» схемы противорецидивной терапии в ряде случаев сохраняют свое значение. Их строят таким образом: в течение первой недели месяца пациенты принимают антибактериальный препарат, далее две недели месяца – растительные уросептики, последняя неделя месяца отводится для витаминизации, приема отвара шиповника или клюквенного морса [Тареева И.Е., 2000].

По мере стихания обострения фитопрепараты должны все больше вытеснять синтетические лекарственные средства, полностью заменив их в конце лечения. Фитотерапию необходимо рассчитывать на длительный ежедневный прием, курсами по 3-4 недели с недельным перерывом [Антошина Н. Л., Михалевич С. И., 2006; Хайрутдинова Н. Х., 1994].

Включение растительных уросептиков в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом положительно сказывается на лечении, улучшает микроциркуляцию почек, ускоряет восстановление гомеостаза цитокинов, и предотвратить дальнейшую хронизацию процесса [Неймарк А.И., Сульдина А.П., Батанина И. А., 2014].

Пациентам с часто рецидивирующими инфекциями мочевых путей (более 2 обострений в течение 6 месяцев, или более 3 обострений в течение года) проводят профилактическую антибактериальную терапию. Для этого применяют продолжительный профилактический приём низких доз фторхинолонов, ко-тримоксазола, нитрофурантоина, или, для подростков, беременных и кормящих – орального цефалоспорины (например, цефалексина) [Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., 2005; Лоран О.Б., Синякова Л.А., 2008].

В то же время производят посев мочи, чтобы к следующему циклу антибактериальной терапии подобрать соответствующий препарат. При латентном течении ХП особое внимание необходимо уделять коррекции артериальной гипертензии и метаболических нарушений – прежде всего гиперлипидемии, гипергликемии и гиперурикемии, так как это позволяет отодвинуть наступление ХПН. Прогноз при ХП приходится оценивать весьма сдержанно. Клинически пиелонефрит представляет заболеванием многоликим. Он может протекать полностью бессимптомно и проявляет себя лишь уже выраженной, иногда терминальной уремией, но может проявляться острой симптоматикой с симптомами септического шока и острой многоорганной недостаточности [Тареева И.Е., 2000].

Немаловажные значения в лечении ХП придается активации сниженной иммунореактивности организма [Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф., 1993; Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., 1997]. Исходно сниженная иммунореактивность при ХП может усугубляться приемом антибактериальных препаратов [Ткачук В.Н., 2000; Давыдов А.Ф., 1993; Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф., 1993].

В последние годы с целью терапии иммунодефицита в качестве иммуномодулятора при воспалительных процессах используются тималин, Т-активин, ронколейкин, декарис, и другие препараты.

В исследовании Ф.Е. Шариповой изложены положительные результаты применения внутрисосудистой фотомодификации крови в комплексе с ронколейкином в лечении больных ХП. Результаты исследования показывают достоверные преимущества использования сочетанного применения внутрисосудистой фотомодификации с ронколейкином в терапии активной фазы ХП перед остальными методиками, особенно в сравнении с традиционной терапией [Шарипова Ф.Е., 2006].

В литературе появились сообщения об эффективности УФОК (ультрафиолетовое облучение крови) при заболеваниях мочеполовой системы [Петренко М.В., Гамцук В.Л., Езерский В.В., Бевзенко А.Ю., 2005].

В выводах работы Санниковой А. А. имеются рекомендации о включение в комплексную терапию больных ХП препаратов ксеноселезенки, содержащих комплекс нативных цитокинов, которые ускоряют клиническое выздоровление и активизирует клеточное звено иммунитета. Основанием для проведения иммунотерапии при ХП является длительная персистенция иммунологической толерантности, приводящая к развитию иммунодепрессии на фоне хронического инфекционного воспалительного процесса [Санникова А. А., 2002].

Имеются данные о хорошем терапевтическом эффекте некоторых дополнительных методов физиолечения: КВЧ-терапии с приложением к зоне грудины, воздействия инфракрасного лазерного излучения на область почек, гипербарической оксигенации, чрескожного воздействия гелий-неонового лазера на грудной лимфатический коллектор с гепарин-тималиновой аппликацией кожного покрова в зоне облучения [Антошина Н.Л., Михалевич С.И., 2006].

В работе А. А. Боровского и др. применение медицинского озона в комплексном лечении больных ХП на фоне сахарного диабета улучшает клиническую симптоматику, оказывает избирательное иммунокоррегирующее действие, положительно влияет на показатели углеводного обмена. Озон может применяться у больных хроническим пиелонефритом на фоне сахарного диабета при наличии иммунодефицитных состояний.

Специалисты отмечают положительные эффекты в применении полиоксидония при лечении пациентов с ХП [Казеко Н. И., Жмуров В. А., Боровский А. А., Лернер Г. Я., Катренко И. В., Нечай Е. Н., Шмелев П. А., 2006].

Применение препарата «Иммуновит» у больных ХП на фоне нарушения обмена мочевой кислоты приводит к позитивным сдвигам в иммунном статусе пациентов и раннему купированию основных клинико-лабораторных проявлений заболевания [Добровольская М. Д., 2005].

При остром необструктивном пиелонефрите применяют низкоинтенсивное лазерное излучение. Магнитолазерная терапия, обладая противоотечным действием на органеллы клетки, повышая энергетическую эффективность метаболизма, способствуя предотвращению разрушения митохондрий и сохранению нормальной структуры клеток почечной паренхимы, имеет еще такие достоинства как простота применения, невысокая стоимость оборудования [Авдошин В.П., Мотин П.И., Андрюхин М.И., 2005].

Использование низкомолекулярных гепаринов и магнитолазеротерапии у пациентов с пиелонефритом повышает эффективность лечения и предотвращает переход заболевания в гнойно-деструктивную форму [Попов А.Ю., 2005].

В комплексе лечения может применяться гипербарическая оксигенация в терапевтических режимах у больных острым пиелонефритом оказывает нормализующие действие на сердечно-сосудистую систему и кровообращение в пораженной почке [Сахау Н.Р., 2005].

В последнее время появился новый класс иммунных препаратов – пептидные иммуномодуляторы. Одним из таких лекарственных средств является препарат γ -D-Glu-L-Trp, с торговым названием – Бестим. По данным изучения специфической активности, механизм действия иммуномодулятора γ -D-Glu-L-Trp заключается в индукции дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования Т-хелперов 1 типа и подавлением Т-хелперов 2 типа, усилении пролиферации лимфоцитов, увеличении синтеза ИЛ-2, экспрессии рецепторов ИЛ-2, стимуляции антителообразования, уменьшении

аллергических реакций, снижении уровня IgE и эозинофилов [Петров А.В., 2007].

Иммуномодулятор γ -D-Glu-L-Trp обладает хемоаттрактантными свойствами для нейтрофилов, что свидетельствует о наличии на этих клетках к данному веществу хемотаксических рецепторов. Хемотаксический эффект γ -D-Glu-L-Trp связан с его преимущественным действием на CD11b⁺ нейтрофилы.

В эксперименте на интактных мышах с гнойной стафилококковой инфекцией γ -D-Glu-L-Trp повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, механизм этого влияния во многом связан с активацией клеток через хемотаксические рецепторы фагоцитов. Одним из механизмов действия γ -D-Glu-L-Trp является активация фагоцитарных клеток через рецептор CD11b (рецептор к комплементу). Иммуномодулятор γ -D-Glu-L-Trp приводит к снижению активности Th2- и к усилению Th1-иммунного ответа за счет снижения индуцированной продукции интерлейкина-4. Действие γ -D-Glu-L-Trp снижает секрецию ИЛ-8 и увеличивает спонтанную выработку интерлейкина-10. Исходя из полученных данных о механизме действия γ -D-Glu-L-Trp, рекомендуется применение данного препарата при патологии фагоцитарного звена иммунной системы. Результаты проведенных исследований дают основание рекомендовать изучение клинической эффективности иммуномодулятор γ -D-Glu-L-Trp при стафилококковой инфекции, сопровождающейся гнойно-воспалительными процессами, а так же заболеваниях, связанных с активацией Th2-ответа [Зурочка В.А., 2006].

Назначение иммуномодулятора γ -D-Glu-L-Trp по оптимальной схеме значительно повышает эффективность антибиотика доксициклина при лечении хламидийного сепсиса, вызванного у иммуносупрессированных белых мышей возбудителем *S. trachomatis* [Позняк А.Л., Старенченко В.В., Кацалуха В.В., Симбирцев А.С., Колобов А.А., 2007].

Использование у-D-Glu-L-Trp в комплексной терапии вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек ускоряет регресс клинических проявлений. Бестим положительно влияет на иммунологические показатели у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, что проявляется в увеличении абсолютного и относительного числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD16+, CD56+ клеток, соотношения CD4/CD8 клеток; снижении абсолютного и относительного числа нейтрофилов, росте функционального резерва нейтрофилов, фагоцитарного числа [Фаст М.В., 2006].

О.Б. Чернышев на основании полученных результатов собственного исследования делает вывод о клинической эффективности и безопасности методики иммунотерапии препаратом у-D-Glu-L-Trp в остром периоде рожистого воспаления. Учитывая современные аспекты патогенеза стрептококковой инфекции и особенности препарата «Бестим», можно говорить о патогенетически обоснованной терапии рожистого воспаления. Проведение иммунотерапии позволило улучшить результаты лечения пациентов с рожистым воспалением [Чернышев О.Б., Петров А.В., Демьянов А.В., Ремезов А.В., Семенов А.Ю., Шатиль М.А., Симбирцев А.С., Бубнова Н.А., 2009].

Бычковских В.А. в своем исследовании показывает, что клиническая эффективность использования препарата у-D-Glu-L-Trp в раннем послеоперационном периоде у больных с хроническим обструктивным пиелонефритом единственной почки. Его действие заключается в более быстром купировании гипертермии, астенического и болевого синдромов, а также в снижении частоты обострения воспалительного процесса и уменьшении степени ХПН по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение. Применение иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp в послеоперационном периоде у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом единственной почки способствует снижению лейкоцитоза, увеличению содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов,

уменьшению концентрации ИЛ-8, СРБ и к повышению коэффициента антиоксидантной защиты по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение [Бычковских В.А., 2012].

Больным с острым вторичным и хроническим вторичным (в активной и латентной фазах) пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде необходимо исследование иммунного статуса для определения формы и выраженности повреждения иммунной системы. Для иммунологической коррекции в первые дни после оперативного вмешательства больным может быть рекомендован новый синтетический дипептид γ -D-Glu-L-Trp, избирательно влияющий на клеточное звено иммунитета, повреждение которого характерно для вторичного пиелонефрита. Препарат отличается хорошей переносимостью. Побочных эффектов не зарегистрировано [Кукаркин Н.Ю., 2006].

Ведущим звеном ХП служит вторичный иммунодефицит, сочетающийся с глубокой деструкцией соединительнотканых структур почечного интерстиция и базальных мембран. Поэтому комплексная терапия больных ХП должна включать иммуномодуляторы, которые способны нормализовать дефекты иммунной системы, развивающиеся при этом заболевании [Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб А.Ф., 1993; Шулутко Б.И., 1996; Mancini C., Garbonara A.O., 1965].

Опыт применения γ -D-Glu-L-Trp демонстрирует перспективность данного препарата для лечения широкого круга заболеваний, сопровождающихся дисфункцией Т-клеточного звена иммунитета.

Применение иммуномодулятора γ -D-Glu-L-Trp при лечении ХП в активной фазе воспаления является перспективным направлением.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДИКИ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

Для решения сформулированных цели и задач исследования выполнено комплексное обследование и лечение 110 больных женщин с ХП, находившихся на обследовании и лечении с 2009 по 2012 гг. на базах отделения урологии «Покровской больницы», отделения урологии «Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы», отделения урологии «Городской поликлиники № 90-96», лаборатории ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России.

Из 110 больных у 62 был диагностирован ХП в активной фазе воспаления и у 48 – в фазе ремиссии.

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2.

Т а б л и ц а 2 – Распределение больных по возрасту

Возраст (годы)	Количество	
	Абс.	%
18-25	48	43,6
26-30	19	17,2
31-35	23	20,9
36-40	9	8,1
41-45	7	6,3
46-50	4	3,6

Как следует из таблицы 2, основную группу составляют больные в возрасте от 18 до 25 лет, их доля в структуре исследования составляет 43,6%. Стоит отметить, что на группу в возрасте от 18 до 40 лет приходится 90%.

В зависимости от метода лечения и обследования больные были распределены на 4 группы.

В 1-ю группу вошли 30 женщин с ХП в активной фазе воспаления, которым проводилась стандартная эмпирическая антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового ряда.

Во 2-ю группу были включены 32 пациентки, которым в дополнение к стандартной этиотропной терапии проводилось лечение иммуномодулятором γ -D-Glu-L-Trp (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России Р.№ 003335/03). Препарат γ -D-Glu-L-Trp вводился внутримышечно в дозе 0,1 мг. Один раз в сутки в течение 5 дней.

В 3-ю группу были включены 31 пациентка с ХП в фазе ремиссии, у которых активная фаза воспаления ХП наблюдалось не менее 2 раз за текущий год.

В 4-ю группы были включены 17 пациенток с ХП в фазе стойкой ремиссии, у которых активизация воспалительного процесса не наблюдалась в течение нескольких лет.

Большинство больных в активной фазе ХП (54 человека – 87,1%), были госпитализированы по экстренным показаниям, на амбулаторном лечении находилось 8 пациентов (12,9%). Пациентки, которые наблюдались по поводу ХП в фазе ремиссии, обследовались в амбулаторном режиме.

Средний возраст пациентов в зависимости от метода лечения и обследования представлен в таблице 3.

Т а б л и ц а 3 – Средний возраст по группам наблюдения

Показатель	Группы					F _{Фишера}	p
	1-я	2-я	3-я	4-я	Все пациенты		
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	35,1 $\pm$ 16,1	27,7 $\pm$ 14,5	36,8 $\pm$ 14,7	30,8 $\pm$ 5,8	31,3 $\pm$ 15,6	2,41	0,060

Результаты дисперсионного анализа (таблица 3) свидетельствуют о том, что возраст всех пациентов, распределенных в четыре группы, сопоставим (значимость критерия Фишера $> 0,05$).

Все пациенты были включены в исследование после проведения первичного обследования. У всех пациентов отсутствовали признаки нарушения уродинамики. В исследование не включались пациенты, у которых в анамнезе была мочекаменная болезнь, эпизоды почечной колики, аномалия развития мочеполовой системы, онкологические заболевания. По данным литературы следует, что хроническая почечная недостаточность усугубляет течение активной фазы ХП. Учитывая этот факт, мы исключили пациентов с ХПН из нашего исследования. Также исключению из исследования подвергались пациенты, у которых в период наблюдения после лечения были выявлены онкологические заболевания (исключены 2 пациентки, которым был диагностирован рак мочевого пузыря T1N0M0, в течение первых 6 месяцев наблюдения).

2.2 Методы обследования больных

В основе постановки диагноза хронического пиелонефрита лежат не только жалобы больного и данные лабораторных и инструментальных исследований, но тщательно и правильно собранный анамнез.

На каждого пациента в нашем исследовании была заполнена специальная карта. В неё вошли анкетные данные, жалобы при поступлении,

динамика жалоб в процессе лечения, данные инструментальных и лабораторных исследований. В карте за весь период лечения отмечалась динамика клинических симптомов и данных объективных исследований. Ежедневно отмечали общее состояние больного, состояние кожных покровов, общеклинические данные, пульс, артериальное давление, данные о пальпации и поколачивания по поясничной области и реакция пациента на проводимый осмотр.

В нашем исследовании мы использовали для диагностики лабораторные, рентгенологические, радиоизотопные и доплерографические исследования. Отдельно стоит отметить иммунологическую лабораторию. Результаты иммунологических исследований занимают большое место в нашем исследовании.

У пациентов подробно собирали урологический анамнез, выявляли факторы риска развития урологических заболеваний. Особое внимание обращали на перенесенные оперативные вмешательства и сопутствующую патологию. При обследовании пациентов в ХП в фазе ремиссии, выясняли о перенесенных респираторных и вирусных инфекций в течение последних 3-х месяцев.

Всем пациентам обязательно выполняли клинический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи на флору с чувствительностью к антибиотикам, общий белок, биохимическое исследование крови: мочевины, креатинин, общий билирубин, сахар, АЛТ, АСТ.

Из инструментальных методов исследования применяли обзорную и внутривенную урографию, УЗИ, МКТ, МРТ, статическую и динамическую реносцинтиграфию.

Для выполнения биохимических показателей применялся биохимический анализатор фирмы Olympus серии AU400 (Германия). Исследования проводились по прилагаемым инструкциям.

Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе XS-800i/1000i компании Sysmex, который способен дифференцировать лейкоциты на 5 популяций, используя всего лишь 20 мкл цельной или капиллярной крови.

В своем исследовании С.Н. Шатохина, еще раз показывает важность выполнения общего анализа мочи и его интерпретации [Шатохина С. Н., Дасаева Л. А., Шатохина И. С., Шабалин В. Н., Шилов Е. М., 2012].

Подсчет форменных элементов при исследовании мочи проводили по методу Де Альмейда – Нечипоренко. Посев мочи на флору для определения степени бактериурии выполняли по методу секторального посева на питательную среду. Заключительную идентификацию выявленного возбудителя проводили после выделения чистой культуры. Одновременно определяли чувствительность к антибиотикам.

Для оценки функционального состояния почек и исключения нарушения уродинамики применяли обзорную и экскреторную урографию.

УЗИ проводилось на полностью цифровых универсальных ультразвуковых системах GE Logiq 3, GE Logiq 5 и Pro Focus 2202, с использованием технологии, обеспечивающей высокое качество изображения и расширенные возможности обработки данных. При исследовании применялся конвексный датчик с частотой 2,5–5,0 МГц.

При оценке состояния почки определялся: контур, однородность и эхогенность паренхимы, состояние почечного синуса, чашечно-лоханочной системы и мочеточника. При топометрии устанавливались размеры (длина, ширина и толщина) почки. Корковый слой рассчитывался по трем измерениям на полюсах и среднем сегменте сканируемого органа с последующим расчетом среднего значения. Оценивалась высота пирамидок, размер центрального эхокомплекса. В заключение измерялись размеры чашечек, лоханки и мочеточника. Очень тщательно оценивалось состояние околопочечного пространства. Пациентам перед исследованием

рекомендовали выпить до 500 мл воды. Ультразвуковое сканирование производили в положении лежа со стороны передней и боковой поверхности живота и спины. Оценка эхогенности почечной паренхимы проводилась визуально и сравнивалась с эхогенностью печени.

Из специальных методов обследования применялся метод проточной цитометрии.

Индукцию синтеза цитокинов проводили в культурах цельной крови [LeMeur Y. et al., 1999]. Периферическую кровь больных разводили в пять раз культуральной средой RPMI 1640. Разведенную кровь вносили в 96-луночные плоскодонные культуральные платы (Costar) в объеме 0,1 мл на лунку. В качестве индукторов синтеза интерлейкинов использовали липополисахарид (Sigma) в конечной концентрации от 10 мкг/мл до 50 мкг/мл (индукторы вносили в лунки платы в объеме 0,1 мл).

Исследование продукции цитокинов проводили не менее чем в трех параллелях. Клетки культивировали в течение 24 часов в CO₂-инкубаторе и затем из каждой лунки отбирали по 150 мкл супернатанта, который использовали для определения уровня цитокинов. До исследования супернатанты хранили при температуре -20⁰С.

Для определения уровней цитокинов в супернатантах использовали отечественные твердофазные иммуноферментные тест-системы, разработанные в ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА (С.-Петербург), и производимые фирмой «ЦИТОКИН». Постановку тестов осуществляли по стандартной методике в соответствии с инструкциями изготовителя. Чувствительность метода составляла от 10 пг/мл до 20 пг/мл.

Исследование субпопуляций мононуклеаров периферической крови больных проводился в ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России. Дифференцированный подсчет лейкоцитов в цельной крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора Ac·Tdiff (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Мононуклеары периферической крови выделяли из гепаринизированной крови на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma). Клетки дважды отмывали в 2% FCS/PBS и окрашивали мышинными моноклональными антителами (Caltag Laboratories, Burlingame, CA), специфичными к поверхностным маркерам человека. Использовали mouse-antihuman CD3-FITC (клон S4.1), mouse-antihuman CD4-FITC (клон S3.5), mouse-antihuman CD8-RPE (клон 3B5), mouse-antihuman CD16-FITC (клон 3G8), mouse-antihuman CD19-RPE (клон SJ25-C1), mouse-antihuman CD25-RPE (клон CD25-3G10), mouse-antihuman HLA-DR-FITC (клон TÛ36) и соответствующие изотипические контроли. Клетки инкубировали с моноклональными антителами в концентрациях, рекомендованных производителем, в течение 20 минут при 4°C, затем дважды отмывали в 2% FCS/PBS и анализировали на проточном цитофлюориметре EPICSXL (BeckmanCoulter). Далее рассчитывали относительное и абсолютное содержание в крови больных клеток, экспрессирующих вышеперечисленные поверхностные маркеры.

Для определения степени активности воспалительного процесса у пациентов с ХП мы использовали индекс активности воспалительного процесса (ИАВП), равный сумме баллов, вычисленной по шкале количественной оценки симптомов острого пиелонефрита предложенный А.Н. Авдеевым [Авдеев А.Н., 2006]. О низкой степени активности воспалительного процесса можно говорить, если ИАВП не превышает 8 баллов, умеренной – если сумма баллов равна 9–16, о высокой – если сумма баллов составляет 17–24. Если индекс активности воспалительного процесса превышает 24 балла, то у больной имеется высокая вероятность наличия гнойного пиелонефрита. Мы использовали данную методику для динамического сравнения состояния пациентов 1-й и 2-й групп. Данная методика первоначально использовалась для определения тяжести острого пиелонефрита у беременных женщин. Оценка состояния пациентов обеих

групп проводилась во весь период лечения. Подсчет баллов проводился на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни. Сравнивались средние показатели по группам, с построением графика.

Так как использование данной шкалы предполагалось только для сравнения двух групп, она была адаптирована под наше исследование. В таблице 4 представлена шкала количественной оценки симптомов пиелонефрита.

Т а б л и ц а 4 – Шкала количественной оценки симптомов пиелонефрита

Фактор	Оценка в баллах		
	0 баллов	1 балл	2 балла
1	2	3	4
Озноб	Нет	Умеренный	Выраженный
Повышение АД	Норма	До 100 мм рт. ст.	Менее 100 мм рт. ст.
Температура тела	Норма	До 38 °С	Свыше 38 °С
Болевой синдром в поясничной области	Нет	Умеренный	Интенсивный
Уровень мочевины	Норма	До 12 ммоль/л	Свыше 12 ммоль/л
Уровень лейкоцитов крови	Норма	До 15 млн/л	Свыше 15 млн/л
Сдвиг лейкоцитарной формулы	Нет	Палочкоядерных нейтрофилов до 10	Палочкоядерных нейтрофилов свыше 10
Симптом поколачивания	(-)	Умеренно (+)	Резко (+)
Болезненность при пальпации в проекции почек	Нет	Умеренная	Интенсивная
Напряжение мышц передней брюшной стенки в проекции почек	Нет	Умеренное	Выраженное

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Увеличение размеров почки на стороне поражения (УЗИ)	Нет	До 13,2 см длина, до 5,8 см толщина	Свыше 13,2 см длина, свыше 5,8 см толщина
Понижение эхогенности паренхимы почки при УЗИ	Нет	Умеренное	Значительное
Ореол разряжения вокруг почки при УЗИ	Отсутствует	Выражен незначительно	Отчетливый
Неоднородность паренхимы почки при УЗИ	Нет	Выражена незначительно	Отчетливая
Неровность контуров почки при УЗИ	Нет	Выражена незначительно	Четко выражена
Увеличение толщины паренхимы почки при УЗИ	Нет	До 1,9 см	Свыше 1,9 см
Ограничение подвижности почки при дыхании при УЗИ	Подвижна	Ограничена подвижность	Отсутствует

2.3 Методы статистического анализа

При статистической обработке данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA10 (©StatSoft) для ПК.

Распределения всех изучаемых показателей сравнивались с законом Гаусса (нормальное распределение) с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Если распределение показателя не имело значимых отличий от нормального закона, вычисляемые описательные статистики включали оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения

(σ)(представлены в виде $M \pm \sigma$), в противном случае в качестве меры средних тенденций использовались медианы (Me), в качестве меры изменчивости – нижний ($Q1$) и верхний ($Q3$) квартили (представлены в виде $Me [Q1; Q3]$).

Статистическую значимость результатов сравнения оценивали с помощью: двухвыборочного t -критерия Стьюдента, теста Манна–Уитни, параметрического дисперсионного анализа по Фишеру, рангового дисперсионного анализа (метод Краскела–Уоллиса), критериев Стьюдента и Вилкоксона для связанных выборок.

Для оценки тесноты связи количественных показателей выполнялся корреляционный анализ: параметрический – с вычислением коэффициента корреляции Пирсона и непараметрический (ранговой) – с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

Для сравнения номинальных показателей в независимых группах применялся критерий χ^2 и точный метод Фишера. Оценка различий номинальных показателей на фоне лечения (связанные выборки) осуществлялась путем анализа 95-процентного доверительного интервала для разности относительных частот (до и после лечения): различия считались значимыми (на уровне 0,05), если построенный доверительный интервал не включал значение «0» (т.е. целиком лежал или справа, или слева от нулевой отметки).

Метод ROC-анализа использован для одномерной оценки прогностических возможностей интерлейкинов крови и мочи, а также показателей иммунограммы при выявлении пациентов с частыми обострениями среди больных ХП. Критерием выбора оптимального порога отсечения являлось достижение максимального значения индекса Юдена (Youden's Index, I_Y).

Применение методов дискриминантного анализа и логистической регрессии позволило построить многомерные модели классификации больных

ХП на 2 группы: с частыми обострениями хронического пиелонефрита и стойкой ремиссией хронического пиелонефрита.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы при выполнении статистических методов принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В АКТИВНОЙ ФАЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ

3.1 Изменение клинических и лабораторных показателей у больных с хроническим пиелонефритом

Клинические проявления ХП при первичном осмотре представлены в таблице 5.

**Т а б л и ц а 5 – Частота клинических симптомов хронического пиелонефрита у
пациентов в активной фазе воспаления**

Симптомы заболевания	Группы	
	1-я	2-я
	Абс. (%)	Абс. (%)
1	2	3
Боль в поясничной области	30 (100)	32 (100)
Учащенное мочеиспускание	22 (73,3)	27 (84,4)
Императивные позывы на мочеиспускание	7 (23,3)	3 (9,4)
Слабость	30 (100)	32 (100)
Тошнота	5 (16,6)	1 (3,1)
Рвота	0 (0)	1 (3,1)
Головная боль	23 (76,6)	32 (100)
Головокружение	23 (76,6)	32 (100)
Озноб	29 (96,6)	32 (100)

Продолжение таблицы 5

1	2	3
Потливость	30 (100)	30 (93,8)
Напряжение брюшной стенки	16 (53,3)	10 (31,2)
Болезненность при пальпации в проекции почек	30 (100)	32 (100)
Бледность кожных покровов	28 (93,3)	32 (100)
Цианоз слизистых	1 (3,3)	2 (6,2)
Положительный симптом поколачивания по пояснице	30 (100)	32 (100)
Повышенная температура тела	30 (100)	32 (100)
Лейкоцитурия	30 (100)	32 (100)
Бактериурия	16 (53,3)	17 (53,1)
Эритроцитурия	20 (66,6)	14 (43,6)

Из приведенных данных таблицы 5 следует, что активная фаза ХП характеризуется: повышением температуры тела (100%), болью в поясничной области (100%), общей слабостью (100%), ознобами (98,7%), головной болью (88,7%), головокружением (88,7%), тошнотой (9,7%). У большинства пациентов отмечалась лейкоцитурия (100%), бактериурия (53,3%), эритроцитурия (54,8%), положительный симптом поколачивания по поясничной области (100%). Как мы видим, у пациентов с ХП в активной фазе воспаления преобладают симптомы общей интоксикации организма (повышение температуры тела, слабость, озноб, головная боль, головокружение, тошнота) и местные симптомы заболевания (положительный симптом поколачивания, напряжение мышц брюшной стенки, болезненность в проекции почек).

В данную таблицу не включены пациенты 3-й и 4-й группы в связи с тем, что на момент обследования не предъявляли активных жалоб.

Из представленной таблицы следует, что пациенты 1-й и 2-й группы были сопоставимы по частоте клинических проявлений заболевания.

Всем больным при первичном осмотре проводились стандартные клинические и биохимические исследования, результаты которых представлены в таблицах 6 и 7.

Т а б л и ц а 6 – Основные клинические и биохимические показатели крови у больных с хроническим пиелонефрит в зависимости от фазы воспаления ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группы исследования					
	Норма	1 группа n = 30	2 группа n = 32	1+2 группа n = 62	3 группа n = 31	4 группа n = 17
Лейкоциты	4000–9800	12270±5851	13188±2650	12911±4488 *	7032±1299	5829±1184
Палочко-ядерные нейтрофилы	1–5	8,9±1,1	9,6±1,0	9,2±1,0*	3,6±2,1	3,8±1,3
Лимфоциты	1800–3200	1750±579	1733±590	1741±580	2523±423	2182±345
СОЭ	2–15	27,9±4,2	26,1±3,9	27,4±4,1*	4,3±2,5	3,6±1,2
Эритроциты	4,5–5,0	4,1±1,2	4,3±1,3	4,2±1,3	4,8±1,1	5,1±1,3
Гемоглобин	130–160	135±7,0	136,5±5,5	135,6±6,2	126,8±5	132,9±4,8
Мочевина	2,5–8,3	4,6±2,5	4,2±1,9	4,4±2,1	3,9±2,6	4,2±1,5
Креатинин	46–105	73±12	86±14	80±15	68±5	65±4
Значимость различий: * $p < 0,05$ (между 1+2 группой и 3-й группой)						

На данном этапе мы объединили пациентов 1-й и 2-й групп в единую группу, так как все пациенты на момент обследования имели активную фазу

хронического пиелонефрита. Как видно из таблицы 6, достоверные отличия выявлены в показателях уровня лейкоцитов, СОЭ и палочкоядерных нейтрофилов, между пациентами с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления (пациенты 1-й и 2-й групп) и пациентов в фазе ремиссии (3-й группы), что свидетельствует об активности воспалительного процесса и соответствует данным литературы. Стоит отметить, что данные в таблице 6 по пациентам с ХП в активной фазе воспаления приведены на момент обращения больных, до начала лечения.

Т а б л и ц а 7 – Основные клинические показатели мочи у больных с хроническим пиелонефрит в зависимости от фазы воспаления

Показатели	Группы исследования					
	Норма	1 группа n = 30	2 группа n = 32	1+2 группа n = 62	3 группа n = 31	4 группа n = 17
Лейкоциты	0-2	88±12	76±14	82±13	0-3	0-3
Эритроциты	0-2	26±5	19±8	22±6	0-2	0-2
Белок	Не определяет ся	6,7±0,9	5,9±1,1	6,2±1,0	Не определяе тся	Не определя ется
Относительная плотность	1015-1025	1014±5	1017±6	1016±5	1022±2	1020±2
Бактериурия	Не определяет ся	24,6±2,4	22,6±3,4	23,6±2,9	Не определяе тся	Не определя ется

Изменения в общем анализе мочи соответствуют фазе воспаления процесса у пациентов с ХП. В таблице 7 представлены основные показатели общего анализа мочи. Пациенты 3-ей и 4-ой групп имеют нормальные показателей, что соответствует ремиссии ХП. Повышение уровня лейкоцитов, эритроцитов, бактерий, белка в моче у пациентов 1-ой и 2-ой

групп несут выраженный воспалительный характер, что свидетельствует об активной фазе ХП.

В этиологии пиелонефрита основным является бактериальный фактор. Возбудителями острого пиелонефрита являются преимущественно кишечная палочка, протей, представители рода клебсиелла, синегнойная палочка, а также стафилококк и смешанная флора [Есилевский Ю.М., 2007; Drekonja D.M., Johnson J.R., 2008]. Наиболее частым возбудителем рецидивной инфекции является кишечная палочка, обладающая различными факторами вирулентности [Переверзев А.С., Коган М.И., 2007]. Возросшая вирулентность микроорганизмов в результате приобретенной устойчивости к антибиотикам является еще одним фактором увеличения частоты обострений ХП [Переверзев А.С., 2006; Паскалев Д., Танчева С., 2007]. Н.А. Лопаткин (1992) в своей классификации указывает, что активной фазе ХП соответствует бактериурия не менее 10^5 в 1 мл мочи. В активной фазе ХП в нашем исследовании бактериурия наблюдалась у большинства пациентов. Однако в литературных данных бактериурия не является обязательным лабораторным симптомом ХП.

В исследовании В.Е. Родомана (2011) основным возбудителем острого необструктивного пиелонефрита является кишечная палочка, которая была основным возбудителем инфекции у 48% больных [Родоман В.Е., Крюков А.И., 2011], а устойчивость ее к микробным препаратам составляет от 5 до 47%, что сопоставимо с литературными данными [Козлов Р.С., Дехнича А.В., 2010]. Так как *Escherichia coli* наиболее часто высеивается в посевах мочи и чувствительна к наиболее часто используемым антибиотикам в клинике (ципрофлоксацин, гентамицин, фурамаг и др.), то допустимо эмпирическое назначение этих антибиотиков. В тех случаях, когда возбудителем острого необструктивного пиелонефрита являются другие микроорганизмы (*Enterococcus faecalis* – 14%, *Klebsiella pneumoniae* – 4%, *Staphylococcus haemolyticus* – 4%, *Candida albicans* 1–2%, *Escherichia coli*

inactivae – 2%, *Proteus mirabilis* – 2%) резистентность их к тем же широко применяемым антибактериальным препаратам находится на уровне от 50% до 100%, что сопоставимо с литературными данными [Белобородов В.Б., 2005; Козлов Р.С., Дехнича А.В., 2010]. Следовательно, эмпирическое назначение их мало обосновано.

Всем пациентам нашего исследования выполнен посев мочи на флору с чувствительностью к антибиотикам. Эти данные представлены в таблице 8.

Т а б л и ц а 8 – Результаты посева мочи пациентов с хроническим пиелонефритом

Микрофлора	ХП активная фаза n = 62		ХП ремиссия n = 48	
	21	100%	9	100%
<i>Escherichia coli</i>	7	33,3%	6	66,7%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	9,5%	1	11,1%
<i>Staphylococcus puogenus</i>	1	4,7%		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	4,7%		
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4,7%	1	11,1%
<i>Proteus vulgaris</i>	3	14,2%		
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	19%	1	11,1%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	9.5%		

Как следует из таблицы, только у 33% пациентов с ХП в активной фазе воспаления (пациенты 1-ой и 2-ой групп) получен результативный ответ посева. В 67% случаев роста микрофлоры выявлено не было. Основным выделенным возбудителем у этих пациентов является кишечная палочка, на её долю приходится 33,3%. Доля стафилококка и энтерококка и протей

составляет по 19%, немного меньше в структуре возбудителей занимает клебсиелла, на её долю приходится 9,5%.

В структуре возбудителей ХП в фазе ремиссии основное место занимает кишечная палочка, её доля составляет 66,7%. Значительно меньшая доля приходится на стафилококки, протей и энтерококки. Результативным посев был в 9 случаях, что составляет 18,8%, от общего числа больных ХП в фазе ремиссии.

В нашем исследовании доля кишечной палочки у пациентов с ХП в активной фазе воспаления значительно отличается от данных литературы, что свидетельствует об изменении структуры возбудителей инфекций мочевых путей. Однако у пациентов с ХП в фазе ремиссии сохраняется преобладание кишечной палочки в структуре возбудителей. Также отмечается тенденция к увеличению доли стафилококков, протей, энтерококков в структуре возбудителей ХП.

Длительное время обсуждается применение антибактериальной монотерапии в стационарах. Это обусловлено тем, что существует риск осложнений, вызванных несовместимостью антибактериальных препаратов и угнетением иммунореактивности пациента при приеме нескольких препаратов. Учитывая это, мы в нашем исследовании к стандартной антибактериальной терапии при ХП в активной фазе воспаления добавили современный отечественный иммуномодулятор γ -D-Glu-L-Trp.

3.2 Влияние иммуномодулирующей терапии на эффективность лечения больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления

Важным критерием эффективности лечения больных с ХП в активной фазе воспаления является нормализация лабораторных показателей, устранение жалоб и восстановление функции почек.

Анализ общей динамики жалоб и основных симптомов заболевания между пациентами 1-ой и 2-ой групп показал, что у больных, которым проводилась иммунотерапия (2 группа), достоверно снижалась длительность головокружений – на 56,8% ($p<0,01$), озноба – на 36,4% ($p<0,01$) и длительности повышения температуры тела – на 28,6% ($p<0,01$), что свидетельствует об уменьшении длительности симптомов общей интоксикации организма.

Установлена значимая сопряженность между длительностью повышения температуры тела и наличием в схеме лечения иммуномодулятора. В таблице 9 представлены данные, характеризующие длительность повышения температуры тела у пациентов в зависимости от метода лечения. Отмечено значимое ($p=0,0041$) снижение длительности повышения температуры тела у пациентов, получавших иммунотерапию. В 1-й группе повышение температуры тела менее 5 дней наблюдалась у 7 (23,3%) больных, а во 2-й группе – у 19 (59,4%). Повышение температуры тела более 5 дней наблюдалась у 23 (76,7%) и 13 (40,6%) пациентов соответственно.

Т а б л и ц а 9 – Распределение пациентов в зависимости от вида лечения и длительности повышения температуры тела

Длительность повышения температуры тела	1 группа		2 группа		χ^2	Р
	абс.	%	абс.	%		
5 дней и более	23	76,7	13	40,6	8,26	0,0041
менее 5 дней	7	23,3	19	59,4		
Всего	30	100,0	32	100,0		
Me [Q ₁ ; Q ₃]	5 [5; 6]		4 [4; 5]		p = 0,0013 (значимость теста Манна–Уитни)	

Для объективизации клинического течения ХП в активной фазе воспаления мы использовали ИАВП, равный сумме баллов, вычисленной по шкале количественной оценки симптомов острого пиелонефрита, предложенный А.Н. Авдеевым [Авдеев А.Н., 2006]. ИАВП, не превышающий 8 баллов, соответствует низкой степени активности воспалительного процесса, 9–16 баллов – умеренной и 17–24 балла соответствует высокой степени активности воспалительного процесса. Если индекс активности воспалительного процесса превышает 24 балла, то у больной имеется высокая вероятность наличия гнойного пиелонефрита. Оценка состояния пациентов 1-ой и 2-ой групп проводилась на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни. На рисунке 1 представлена динамика изменения состояния пациентов в зависимости от метода лечения.

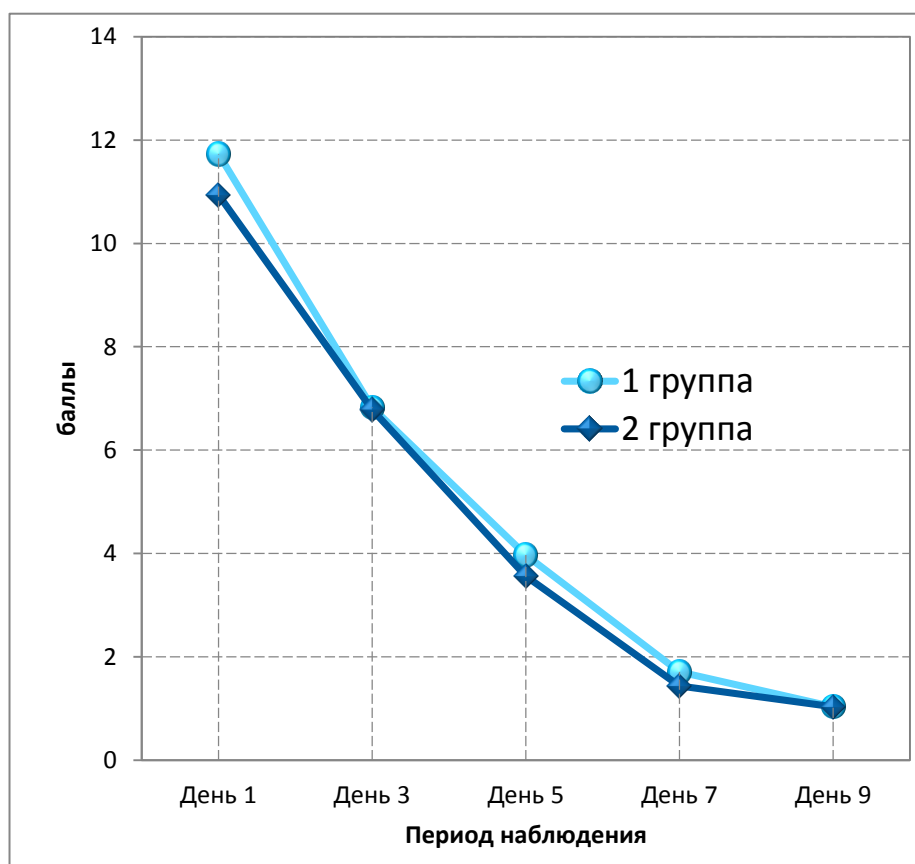


Рисунок 1 – Динамика изменения состояния пациентов в зависимости от метода лечения

В таблице 10 представлена интегральная оценка симптомов пиелонефрита.

Т а б л и ц а 10 – Интегральная оценка выраженности симптомов пиелонефрита (в баллах)

Период наблюдения	1 группа	2 группа	Всего	t	p
День 1	11,7±2,5	10,9±1,7	11,3±2,2	1,50	0,14
День 3	6,8±1,3	6,8±1,3	6,8±1,3	0,13	0,89
День 5	4,0±1,4	3,6±1,3	3,8±1,4	1,19	0,24
День 7	1,7±0,9	1,4±0,7	1,6±0,8	1,33	0,19
День 9	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	-0,043	0,97

По течению ХП обе группы были сопоставимы и соответствовали умеренной степени воспалительного процесса. Полученные результаты свидетельствуют, что при использовании данной методики при сравнении двух групп, достоверных различий не выявлено. Полученные результаты можно трактовать, как тенденция к снижению баллов симптомов пиелонефрита пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию в период лечения.

Все пациенты, прошедшие лечение, находились под наблюдением в течение одного года. Стоит отметить, что пациенты 2-ой группы, получавшие иммуномодулятор в качестве дополнения к этиотропной терапии, не имели обострения заболевания в течение года, а среди пациентов 1-ой группы имело место 2 обострения заболевания. Мы считаем, что наличие в схеме лечения иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp положительно сказывается на отдаленных результатах лечения пациентов с хроническим пиелонефритом.

При использовании иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp нами не отмечено каких-либо побочных явлений, связанных с введением препарата.

3.3 Изменения иммунологических показателей больных с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления

В данной главе мы оценивали полученные результаты пациентов 1-ой и 2-ой групп нашего исследования. Еще раз стоит отметить, что пациенты двух групп отличались между собой по методу лечения. Пациенты 2-ой группы помимо стандартной эмпирической антибактериальной терапии препаратами фторхинолонового ряда получали иммуномодулятор у-D-Glu-L-Trp.

Полученные результаты нашего исследования подвергли статистической обработке. Мы применили различные методики статистики, с использованием прикладных программ для ПК. Исследование иммунного статуса пациента предусматривает оценку большого количества связанных между собой показателей. Мы оценили показатели, как в больших группах, так и в малых, что дало нам возможность полного представления о полученных результатах. Использование средних показателей по группам не отражает истинного положения дел. В ниже приведенных таблицах 11, 12, 13 и рисунках 2, 3, 4 и 5 мы будем демонстрировать распределения показателей внутри групп.

Динамика иммунологических показателей в 1-й и 2-й группах представлена в табл. 11.

Т а б л и ц а 11 – Динамика иммунологических показателей пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления в зависимости от метода лечения

Показатель		1 группа	2 группа	P	Норма
1	2	3	4	5	6
Общие лейкоциты	День 0	9270±5851	8188±2650	0,36	4000-9000
	День 10	6467±1892	6895±1594	0,034	
Лимфоциты относительное значение	День 0	24,3±12,8	23,3±11,1	0,75	19-37
	День 10	35,5±9,0	38,3±3,9	0,12	
Лимфоциты абсолютное значение	День 0	1750±579	1733±590	0,91	1200-2500
	День 10	2207±587	2667±677	0,0057	
CD3+ относительное значение	День 0	63,8±16,7	60,0±16,7	0,37	55-76
	День 10	68,1±13,8	67,7±12,1	0,91	
CD3+ абсолютное значение	День 0	1179±461	1121±554	0,66	1100-1800
	День 10	1534±510	1822±644	0,055	
CD4+ относительное значение	День 0	41,4±10,3	35,2±12,3	0,035	31-46
	День 10	42,1±9,3	36,5±11,4	0,037	
CD4+ абсолютное значение	День 0	724±259	643±366	0,32	570-1100
	День 10	920±315	999±478	0,44	
CD3+CD8+ относительное значение	День 0	19,6±7,9	21,6±8,4	0,33	26-40
	День 10	23,7±7,5	26,8±4,9	0,061	
CD3+CD8+ абсолютное значение	День 0	371±249	407±232	0,56	500-900
	День 10	532±283	713±202	0,006	

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
CD3-CD8+ относительное значение	День 0	3,9±2,7	3,7±2,8	0,78	1,5-6
	День 10	5,7±3,6	4,9±2,4	0,26	
CD3-CD8+ абсолютное значение	День 0	69±59	64±58	0,75	18-150
	День 10	132±94	122±64	0,64	
Соотношение CD4/CD8	День 0	2,6±1,1	1,8±0,8	0,0043	1,0-2,0
	День 10	2,0±0,9	1,4±0,6	0,007	
CD3+CD16+CD56+ относительное значение	День 0	0,7±0,6	1,2±1,0	0,02	0,1-4
	День 10	0,9±0,7	1,1±0,6	0,41	
CD3+CD16+CD56+ абсолютное значение	День 0	17±10	26±15	0,17	5-60
	День 10	24±11	27±15	0,58	
CD3-CD16+ относительное значение	День 0	10,9±6,2	10,8±7,6	0,99	9-19
	День 10	14,3±7,5	17,5±9,5	0,14	
CD3-CD16+ абсолютное значение	День 0	208±177	174±125	0,4	180-420
	День 10	327±212	430±197	0,052	
CD19+ относительное значение	День 0	12,5±6,3	20,5±13,7	0,0048	5-19
	День 10	10,8±5,1	12,9±5,7	0,13	
CD19+ абсолютное значение	День 0	221±172	323±185	0,029	100-500
	День 10	233±135	340±175	0,0087	
HLA-DR+ относительное значение	День 0	13,3±8,8	20,5±14,9	0,023	6-22
	День 10	11,4±6,1	12,6±4,5	0,37	

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
HLA-DR+ абсолютное значение	День 0	259±240	320±191	0,28	120-550
	День 10	242±158	341±170	0,02	
CD3+HLA-DR+ относительное значение	День 0	0,9±0,8	1,2±1,0	0,19	0,2-5
	День 10	0,7±0,4	0,8±0,6	0,43	
CD3+HLA-DR+ абсолютное значение	День 0	23±19	20±16	0,64	100-140
	День 10	16±12	25±20	0,076	
CD25+ относительное значение	День 0	5,6±2,4	7,5±2,0	0,0012	0,1-5
	День 10	5,2±2,3	5,8±1,5	0,27	
CD25+ абсолютное значение	День 0	98±50	129±54	0,02	5-140
	День 10	113±50	148±43	0,0043	
CD95+ относительное значение	День 0	10,5±5,0	18,0±4,8	< 0,001	2-12
	День 10	10,1±4,4	15,5±3,0	< 0,001	
CD95+ абсолютное значение	День 0	183±108	304±121	< 0,001	50-300
	День 10	222±110	404±105	< 0,001	
Сумма (Ткл+Вкл+NK)	День 0	89±12	93±8	0,12	95-105
	День 10	97±4	98±2	0,28	

Примечание: р – значимость критерия Стьюдента (с отдельным анализом вариаций) между показателями 1-ой и 2-ой группы.

При детальном рассмотрении результатов, представленных в таблице 11, выявлены достоверные изменения в показателях иммунограммы между группами пациентов, получавших разную терапию. Достоверные различия иммунограммы на фоне лечения между пациентами 1-ой и 2-ой групп характеризовались: более интенсивным увеличением абсолютных значений лимфоцитов и абсолютных значений CD3+CD8+ и абсолютных значений CD3+ во 2-ой группе; снижением относительного значения CD4+ в двух группах; изменения соотношения CD4/CD8 в двух группах. Стоит отметить, что характеризовать изменения показателей CD19+, HLA-DR+, CD3+HLA-DR+, CD25+, CD95+ не представляется возможным только по результатам таблицы 11, так как она не отображает полной картины изменения иммунограммы.

Для возможности оценки влияния иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp на иммунологический статус в ходе лечения больных с ХП, был применен метод статистического анализа, включающий в себя определение темпа прироста ($\Delta\%$). Данный показатель рассчитывается, как:

$$\Delta\% = \frac{\text{показатель после лечения} - \text{показатель до лечения}}{\text{показатель до лечения}} \times 100\%$$

Применение данной методики дает возможность количественно сравнить изменения показателей иммунограммы в группах в зависимости от метода лечения. Применяя критерии Стьюдента и Вилкоксона для связанных выборок, мы оцениваем значимость полученных результатов.

В таблице 12 представлены результаты статистического анализа, включающие определение среднегруппового темпа прироста по средним арифметическим ($\Delta\%_{(M)}$) и по медианам ($\Delta\%_{(Me)}$) для показателей иммунограммы пациентов 1-ой и 2-ой групп с применением критерия Стьюдента и Вилкоксона для связанных выборок.

Т а б л и ц а 12 – Результаты статистического анализа связанных выборок пациентов 1-ой и 2-ой групп до и после лечения

Показатель	Группы							
	1-я группа				2-я группа			
	$\Delta\%_{(M)}$	P*	$\Delta\%_{(Me)}$	P**	$\Delta\%_{(M)}$	P*	$\Delta\%_{(Me)}$	P **
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общие лейкоциты	-30,2	0,0089	10,9	0,019	-15,8	0,0033	-8,6	0,0073
Лимфоциты. Относительные значения	46,3	<0,001	50,8	<0,001	64,3	<0,001	107,9	<0,001
Лимфоциты Абсолютные значения	26,1	<0,001	33,3	<0,001	53,9	<0,001	34,2	<0,001
CD3+ Относительные значения	6,7	0,28	4,5	0,048	12,9	0,0047	10,9	0,0050
CD3+ Абсолютные значения	30,1	<0,001	17,9	<0,001	62,5	<0,001	57,2	<0,001
CD4+ Относительные значения	1,9	0,61	-2,4	0,73	3,8	0,50	13,8	0,55
CD4+ Абсолютные значения	27,0	0,0017	4,5	0,0060	55,3	<0,001	63,0	<0,001
CD3+CD8+ Относительные значения	21,3	<0,001	15,0	0,0014	24,3	<0,001	27,3	<0,001
CD3+CD8+ Абсолютные значения	43,2	<0,001	62,5	<0,001	75,0	<0,001	70,9	<0,001
CD3-CD8 Относительные значения	47,7	0,0026	66,7	0,0021	31,4	0,059	50,0	0,031
CD3-CD8+ Абсолютные значения	92,0	0,0013	152,7	<0,001	92,2	<0,001	88,0	<0,001
Соотношение CD4/CD8	-21,9	0,0031	-26,5	0,0030	-21,9	0,0095	-31,6	0,0071
CD3+CD16+CD56+ Относительные значения	34,6	0,12	25,0	0,15	-10,1	0,33	0,0	0,49
CD3+CD16+CD56+ Абсолютные значения	35,3	0,14	0,9	0,35	3,4	0,82	58,6	0,071
CD3-CD16+ Относительные значения	31,3	0,0048	50,0	0,0051	61,4	<0,001	93,8	<0,001
CD3-CD16+ Абсолютные значения	57,5	<0,001	74,9	<0,001	146,8	<0,001	190,0	<0,001

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
CD19+ Относительные значения	-14,1	0,053	-13,0	0,047	-37,0	0,0021	-14,3	0,0056
CD19+ Абсолютные значения	5,0	0,67	15,8	0,12	5,2	0,65	8,7	0,82
HLA-DR+ Относительные значения	-14,5	0,13	-13,0	0,086	-38,7	0,0032	-4,0	0,0065
HLA-DR+ Абсолютные значения	-6,7	0,56	6,1	0,69	6,8	0,55	1,5	0,63
CD3+HLA-DR+ Относительные значения	-16,4	0,34	9,1	0,96	-28,4	0,0055	-31,3	0,012
CD3+HLA-DR+ Абсолютные значения	-28,6	0,21	4,8	0,85	25,8	0,28	42,9	0,20
CD25+ Относительные значения	-6,9	0,27	0,0	0,24	-23,3	<0,001	-25,0	<0,001
CD25+ Абсолютные значения	15,4	0,068	23,5	0,034	14,6	0,041	1,1	0,068
CD95+ Относительные значения	-3,0	0,61	-13,0	0,52	-13,9	<0,001	-9,1	<0,001
CD95+ Абсолютные значения	21,7	0,021	15,7	0,022	32,6	<0,001	39,2	0,0016
Сумма (Ткл+Вкл+NK)	8,5	0,0012	3,7	<0,001	4,7	0,0077	2,1	0,014

Примечание: * – значимость критерия Стьюдента для связанных выборок

Примечание: ** – значимость критерия Вилкоксона для связанных выборок

Примечание: $\Delta\%_{(M)}$ и $\Delta\%_{(Me)}$ – среднегрупповой темп прироста по средним арифметическим и по медианам распределений

Примечание: $\Delta\% = (\text{показатель ПОСЛЕ лечения} - \text{показатель ДО лечения}) / (\text{показатель ДО лечения}) \times 100\%$

Результаты, представленные в таблице 12, дают возможность детально характеризовать показатели иммунограммы, а использование « $\Delta\%$ » позволяет оценить вклад иммуномодулятора в проводимое лечение.

При рассмотрении полученных результатов, представленных в таблице 12, выявлено несколько эффектов от применения иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp. К ним относятся: достоверный прирост абсолютного

количества CD95+, достоверное снижение относительного количества CD25+ и достоверный прирост относительного и абсолютного количества CD3-CD16+ в группе получавших иммуномодулятор у-D-Glu-L-Trp. Представленные результаты таблице 12 в дальнейшем будут использоваться при детальном рассмотрении каждого показателя иммунограммы.

При анализе средних значений абсолютного и относительного количества лимфоцитов их показатели в обеих группах не выходили за пределы референсных значений. Однако при детальном рассмотрении этого показателя в начале лечения выявлено, что у исследуемых пациентов содержание лимфоцитов варьировало от значений, меньших нижней границы коридора референсных значений, до значений, превышающих верхнюю границу. Эти данные представлены в таблице 13 и на рисунках 2 и 3.

Т а б л и ц а 13 – Распределение относительных значений лимфоцитов пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления

Уровень показателя	Начало лечения				Окончание лечения				d1 и 95% ДИ	d2 и 95% ДИ
	Группа				Группа					
	1		2		1		2			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
в норме	11	36,7	10	31,3	15	50,0	11	34,4	-0,133 [-0,384; 0,117]	-0,031 [-0,309; 0,246]
выше нормы	6	20,0	5	15,6	14	46,7 [#]	21	65,6 [#]	-0,267 [-0,432; -0,102]	-0,500 [-0,721; -0,279]
ниже нормы	13	43,3	17	53,1	1	3,3 [#]	0	0,0 [#]	0,400 [0,217; 0,583]	0,531 [0,351; 0,711]
Итого	30	100,0	32	100,0	30	100,0	32	100,0		
	χ ² =0,61; p=0,74				χ ² =0,91; p=0,63					

Примечание: d1, d2 – разность относительных частот (до и после лечения) для уровней показателей группы 1 и группы 2; [#] – значимые различия с соответствующим показателем до лечения при p < 0,05.

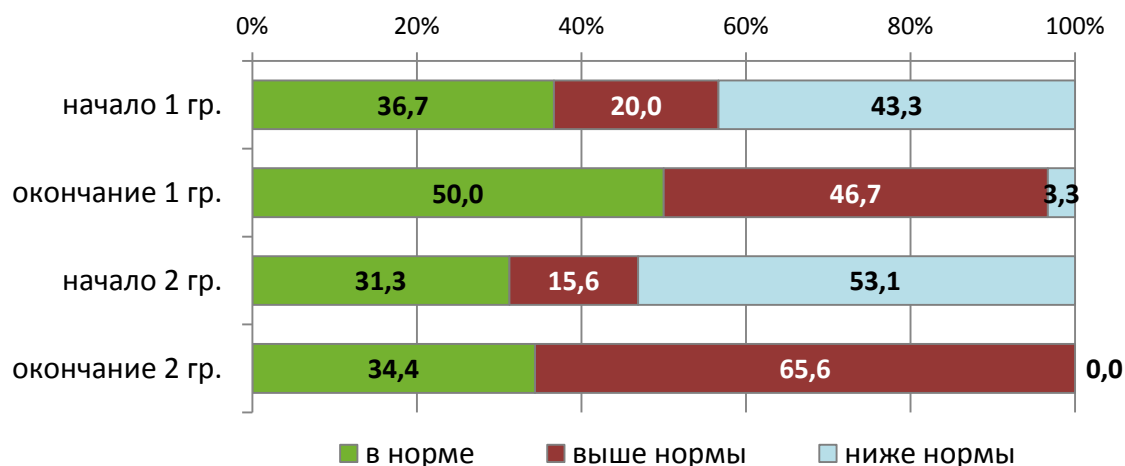


Рисунок 2 – Динамика относительных значений лимфоцитов пациентов 1-ой и 2-ой групп на фоне лечения

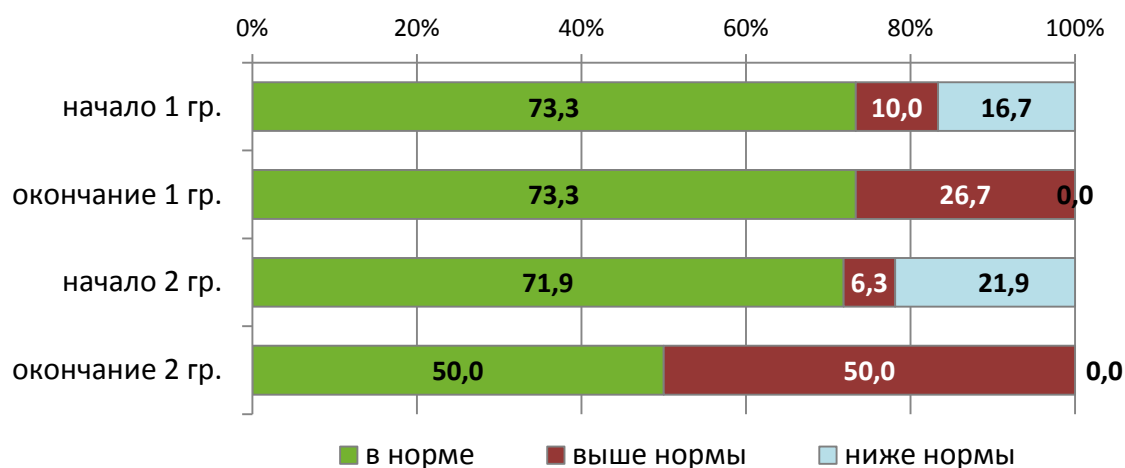


Рисунок 3 – Динамика абсолютных значений лимфоцитов пациентов 1-ой и 2-ой групп на фоне лечения

Данные, представленные в таблице 13 и на рисунке 2, демонстрируют, что до начала лечения у каждого 2-го больного в активной фазе воспаления (группы 1 и 2) отмечалось снижение относительного содержания лимфоцитов (43,3% и 53,1%). На фоне лечения относительное количество лимфоцитов в периферической крови увеличилось до уровня референсных значений и выше у 96,7% пациентов 1-ой группы и у всех (100%) больных 2-ой группы. Показатели темпа прироста (таблица 12) демонстрируют более выраженное увеличение содержания лимфоцитов в крови у пациентов 2-ой

группы, которые получали иммуномодулятор во время лечения, в сравнении с пациентами 1-ой группы. Так, в 1-ой группе $\Delta\%_{(M)}$ относительного содержания лимфоцитов составил 46,3% при $p = <0,001$, а во 2-ой группе – в 1,4 раза больше – 64,3% при $p = <0,001$ (при анализе темпа прироста по среднегрупповым медианам $\Delta\%_{(Me)}$ во 2-ой группе больше аналогичного показателя 1-ой группы в 2,1 раза).

Аналогичные изменения можно видеть и в абсолютных значениях лимфоцитов (рисунок 3). До начала лечения группы были сопоставимы как по средним значениям показателя ($p = 0,91$), так и по его структуре. У большинства пациентов 1-й и 2-й групп абсолютное значение лимфоцитов было в пределах референсных значений, но в обеих группах наблюдались пониженные значения (16,7% и 21,9% соответственно). После лечения у всех пациентов абсолютные значения лимфоцитов превысили нижнюю границу коридора референсных значений, при этом доля пациентов с показателем, превышающим референсный уровень, в 1-ой группе увеличилась в 2,6 раза, а в 2-й группе – в 7,9 раза. Такие изменения обусловили значимо более высокое среднее значение показателя после лечения у больных 2-ой группы по сравнению с 1-ой группой ($p = 0,0057$), а также более высокий (в 2,1 раза) темп прироста ($\Delta\%_{(M)}$ составил 53,9% во 2-й группе и 26,1% в – 1-ой группе).

Таким образом, к одному из эффектов иммунотерапии можно отнести более интенсивное увеличение количества лимфоцитов.

Статистический анализ изменения Т-лимфоцитов (CD3+) показал, что на фоне проводимого лечения в 2-х группах имеет место значимое повышение абсолютных и относительных значений, которое соответствует литературным данным. Углубленный анализ показал, что на фоне лечения в структуре обоих показателей относительно уровня референсных значений произошли однонаправленные изменения, характеризующиеся уменьшением доли пациентов со сниженными значениями CD3+ и повышением доли

больных, у которых уровень CD3+ был выше нижней границы коридора референсных значений. Так, при анализе абсолютных значений CD3+ (рисунок 4) на фоне лечения отмечено 4-х кратное уменьшение доли больных со сниженным значением показателя в обеих группах и увеличение доли пациентов с повышенными значениями: в 2,3 раза – в 1-ой группе и 3,6 раза – во 2-ой группе. В результате средний уровень абсолютных значений CD3+ во 2-ой группе превысил таковой в 1-ой группе в 1,2 раза ($p = 0,055$) (таблица 11). Важно отметить, что пациенты 2-ой группы, получавшие иммуномодулятор во время лечения, демонстрируют более чем 2-х кратное превышение темпа прироста среднегрупповых значений по сравнению с 1-ой группой при анализе как по средним арифметическим значениям (62,5% при $p < 0,001$ против 30,1% при $p < 0,001$), так и по медианам (57,2% при $p < 0,001$ и 17,9% при $p < 0,001$) (таблица 12). Аналогичная картина складывается и при анализе динамики относительных значений CD3+ на фоне лечения: темп прироста среднегрупповых значений во 2-ой группе в 2 раза выше по сравнению с 1-ой группой при анализе по средним арифметическим значениям (12,9% при $p = 0,0047$ против 6,7% при $p = 0,28$) и по медианам (10,9% при $p = 0,0050$ против 4,5% при $p = 0,048$).

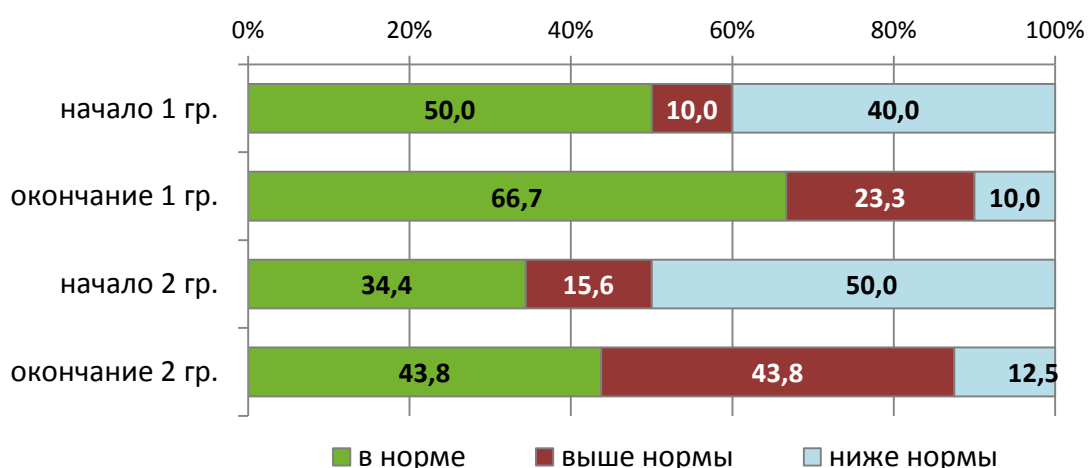


Рисунок 4 – Динамика абсолютных значений CD3+ пациентов 1-ой и 2-ой групп на фоне лечения

На фоне проводимого лечения у пациентов двух групп увеличивается абсолютное значение Т-хелперов (CD4+) в пределах референсных значений, в то время как относительные показатели остаются в прежних пределах. Большинство CD4+ в процессе иммунного ответа взаимодействует с В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и другими клетками при прямом контакте или через растворимые факторы (цитокины). При высоко значимом ($p < 0,001$) увеличении абсолютных значений CD4+, темп прироста среднегрупповых показателей для средних арифметических значений составил 27% и 55,3%, для медиан 4,5% и 63% соответственно для 1-ой и 2-ой групп. Из полученных результатов можно сделать вывод, что на фоне иммунотерапии (2-я группа) происходит стимуляция образования Т-хелперов.

При сравнении пациентов двух групп до начала лечения обращает на себя внимание снижение абсолютного и относительного содержания CD3+CD8+. Несмотря на полученное лечение, у половины (46,7%) пациентов 1-ой группы абсолютные значения CD3+CD8+ остались ниже референсного уровня, в то время как среди больных 2-ой группы доля таких лиц снизилась в 3,7 раза (с 68,8% до 15,6%, $p < 0,05$) при значимом увеличении доли лиц с уровнем показателя в пределах референсных значений (с 31,3% до 65,6%, $p < 0,05$) и выше этого уровня (0,0% и 18,8%, $p < 0,05$) (рисунок 5).

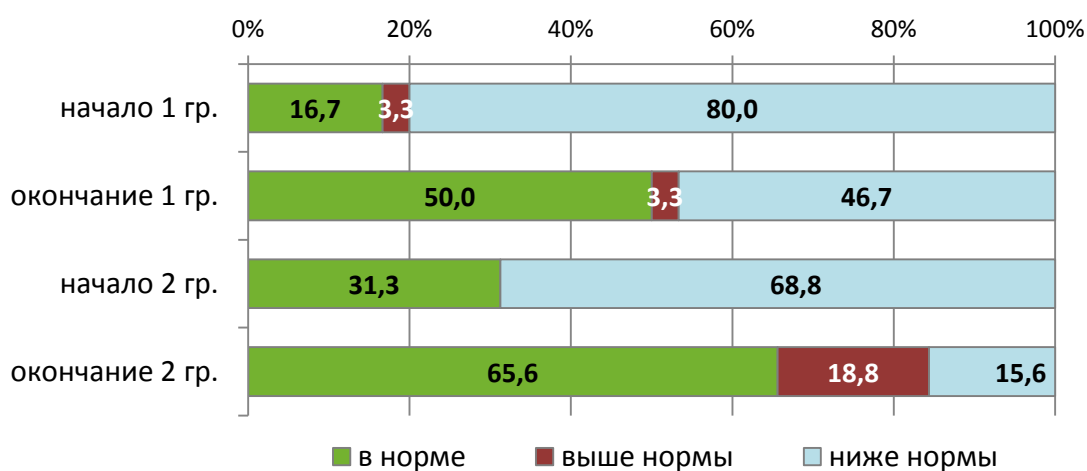


Рисунок 5 – Динамика абсолютных значений CD3+CD8+ пациентов 1-ой и 2-ой групп на фоне лечения.

Описанным изменениям в абсолютных значениях CD3+CD8+ на фоне лечения соответствуют более высокие значения темпа прироста показателя у больных 2-ой группы при сравнении с 1-ой группой, при анализе как средних арифметических (75,0% против 42,3%), так и медиан распределений (70,9% против 62,5%). На фоне лечения в обеих группах отмечается значимое ($p < 0,001$) повышение содержания относительного количества на 21,3% и 24,3% соответственно относительно значений до лечения.

Аналогичные изменения прослеживаются с NK-клетками (CD3-CD16+). На фоне лечения во 2-ой группе имеется более выраженное увеличение абсолютного и относительного количества клеток.

Соотношение CD4/CD8 в двух группах снижается на 21,9%.

Изменения содержания активированных NK-клеток (CD3-CD8+) происходит за счет повышения абсолютных значений. Достоверных отличий между сравниваемыми группами нет.

Значимых отличий не зафиксировано в колониях, HLA-DR+, CD3+HLA-DR+, CD25+и суммы Ткл+Вкл+NK.

На фоне лечения у пациентов 2-ой группы более интенсивно нарастает содержание в крови CD95+, который является маркером апоптоза. Стоит отметить, что нарастание во 2-ой группе выходит за пределы референсных значений. Содержание относительного значения клеток остается на одном уровне, в то время как абсолютные показатели имеют тенденцию к увеличению.

Мы обратили особое внимание на динамику изменения CD19+ (В-лимфоцитов). Абсолютные показатели в двух сравниваемых группах не меняются. Но относительные значения имеют тенденцию к уменьшению. Во 2-ой группе данное снижение показателей имеет более выраженный характер (-14,1% для 1-ой группы и -37,0% для 2-ой группы).

Полученные результаты при исследовании показателей иммунограммы под воздействием иммуномодулятора позволяют сделать вывод об активации Т-клеточного звена иммунной защиты.

3.3.1 Изменения уровня интерлейкинов в сыворотки крови и в моче у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от метода лечения

В данном разделе мы рассмотрели динамику изменения уровня интерлейкинов в сыворотки крови и мочи у пациентов с ХП в активной фазе воспаления и оценили изменения в зависимости от метода проводимого лечения.

В таблице 14 представлены результаты изменения показателей интерлейкинов в сыворотки крови и в моче у пациентов с ХП в активной фазе воспаления.

Таблица 14 – Динамика изменения интерлейкинов у пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления

Показатель		1 группа	2 группа	P	Норма
ИЛ-6 крови	День 0	122 [92; 218]	107 [61; 212]	0,54	0
	День 10	76 [38; 183]	84 [42; 121]	0,91	
	N*	14	14		
ИЛ-1 крови	День 0	102 [68; 134]	45 [10; 61]	0,10	0
	День 10	73 [32; 75]	20 [13; 50]	0,31	
	N*	5	17		
ИЛ-8 крови	День 0	403 [252; 843]	332 [220; 592]	0,51	0
	День 10	532 [293; 1 184]	264 [112; 621]	0,0070	
	N*	30	30		
ИЛ-1РА крови	День 0	1121 [503; 2421]	381 [179; 908]	0,10	200-800 пг/мл
	День 10	1022 [168; 2151]	300 [130; 707]	0,14	
	N*	24	25		
ИЛ-6 мочи	День 0	206 [136; 325]	103 [37; 146]	0,074	
	N**	18	18		
ИЛ-8 мочи	День 0	101 [62; 190]	90 [63; 124]	0,97	
	День 10	60 [36; 102]	59 [42; 75]	0,97	
	N*	9	10		
ИЛ-1РА мочи	День 0	3812 [1268; 23116]	10820 [5989; 19781]	0,18	
	День 10	1628 [732; 3 342]	1669 [1009; 5669]	0,32	
	N*	24	32		

Примечание: * – в исследование включены пациенты, у которых показатель измерен до и после лечения; ** – показатель ИЛ-6 определен только до лечения; P – значимость критерия Манна–Уитни при сравнении 1-й и 2-й групп на одном периоде наблюдения.

В таблице 14 отсутствует показатель ИЛ-1 мочи, т.к. анализировать значение ИЛ-1 мочи не представляется возможным из-за его минимального нахождения в моче. Стоит отметить, что при анализе показателей интерлейкинов в нашем исследовании были выявлены определенные трудности, связанные с большим колебанием показателей. Делать выводы только на данных средних величин не представляется возможным. Так же, как и при анализе показателей иммунограммы, был применен метод статистического анализа, включающий в себя определения $\Delta\%$. Для оценки достоверности полученных результатов применен критерий Вилкоксона для связанных выборок.

В таблице 15 представлены результаты статистического анализа динамики уровня интерлейкинов в сыворотке крови и моче на фоне лечения, с определением $\Delta\%_{(Me)}$ для среднегрупповых показателей пациентов 1-ой и 2-ой групп, с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок.

Т а б л и ц а 15 – Результаты статистического анализа показателей уровня интерлейкинов пациентов 1-ой и 2-ой групп до и после лечения

Показатель	Группы					
	1-я группа			2-я группа		
	$\Delta\%_{(Me)}$	P	N	$\Delta\%_{(Me)}$	P	N
ИЛ-6 крови	-37,6	0,17	14	-21,7	0,015	14
ИЛ-1 крови	-28,7	0,080	5	-54,8	0,52	17
ИЛ-8 крови	31,9	0,0050	30	-20,5	0,026	30
ИЛ-1РА крови	-8,8	0,97	24	-21,3	0,66	25
ИЛ-8 мочи	-40,8	0,31	9	-34,4	0,074	10
ИЛ-1РА мочи	-57,3	0,0015	24	-84,6	0,0022	32

Примечание: P – значимость критерия Вилкоксона при сравнении показателей в группах на фоне лечения

Примечание: $\Delta\% = (\text{показатель ПОСЛЕ лечения} - \text{показатель ДО лечения}) / \text{показатель ДО лечения} \times 100\%$

Примечание: N – количество определенных парных значений показателя (до и после лечения)

Данные таблицы 15 показывают, что на фоне лечения достоверно снижается уровень ИЛ-6 в сыворотки крови и в моче у пациентов обеих групп. Тенденция снижения уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и моче в обеих группах находится на одном уровне и не меняется в зависимости от метода лечения.

На фоне проводимого лечения изменение уровня ИЛ-1РА мочи изменялся в сторону уменьшения с высокой достоверностью в обеих группах.

Учитывая незначительные изменения уровня ИЛ-1 в моче у пациентов с ХП в активной фазе воспаления, определить значимые изменения не представляется возможным.

Наиболее перспективным и интересным показателем оказался ИЛ-8. Уровень ИЛ-8 в моче у пациентов двух групп достоверно снижается на фоне проводимой терапии. Так, в 1-ой группе $\Delta\%$ составил -40,8 при $p=0,31$, уменьшение во 2-ой группе составило -34,4% при $p=0,074$. ИЛ-8 является мощным медиатором воспаления и поэтому снижение его концентрации в моче на фоне лечения является закономерным процессом.

Стоит обратить особое внимание на изменение уровня ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов двух групп на фоне проводимого лечения. Представленные в таблице 15 данные демонстрируют, что темп прироста уровня ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов 1-ой группы составил 31,9% при $p=0,005$, в то время как темп прироста у пациентов 2-ой группы составил -20,5% при $p=0,026$. Другими словами, у пациентов, получавших иммуномодулятор, достоверно снижался в сыворотки крови уровень провоспалительного цитокина – ИЛ-8.

Мы считаем, что снижение уровня ИЛ-8 в сыворотки крови на фоне лечения является еще одним эффектом использования иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp.

3.3.2 Характеристика иммунограммы и интерлейкинов сыворотки крови и мочи пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии

В данной главе мы оцениваем полученные результаты иммунограммы пациентов 3-ей и 4-ой групп нашего исследования. На момент обследования пациенты 3-ей и 4-ой групп не имели активных жалоб и других проявлений заболевания. В таблице 16 представлены результаты иммунологического исследования крови и мочи. Значимость различий определяли критерием Стьюдента.

Т а б л и ц а 16 – Иммунологические показатели пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии

Показатель	Группы		p 3-4	Норма
	3-я	4-я		
1	2	3	4	5
Общие лейкоциты	7032±1299	5829±1184	0,0025	4000-9000
Лимфоциты относительное значение	36,3±4,7	37,8±3,7	0,24	19-37
Лимфоциты абсолютное значение	2523±423	2182±345	0,0046	1200-2500
CD3+ относительное значение	71,9±7,1	58,5±6,8	<0,001	55-76
CD3+ абсолютное значение	1785±361	1280±253	<0,001	1100-1800
CD4+ относительное значение	42,6±8,2	31,9±5,9	<0,001	31-46
CD4+ абсолютное значение	1078±281	701±185	<0,001	570-1100
CD3+CD8+ относительное значение	25,3±5,1	20,6±5,1	0,0049	26-40
CD3+CD8+ абсолютное значение	641±178	446±127	<0,001	500-900
CD3-CD8+ относительное значение	4,8±3,8	6,1±3,7	0,26	1,5-6

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
CD3-CD8+ абсолютное значение	121±96	130±74	0,73	18-150
Соотношение CD4/CD8	1,8±0,6	1,7±0,7	0,70	1-2
CD3+CD16+CD56+ относительное значение	0,7±0,5	1,7±1,3	0,0091	0,1-4
CD3+CD16+CD56+ абсолютное значение	21±17	41±30	0,020	5-60
CD3-CD16+ относительное значение	14,5±6,2	17,1±7,6	0,24	9-19
CD3-CD16+ абсолютное значение	358±151	351±134	0,88	180-420
CD19+ относительное значение	11,0±5,4	8,8±4,2	0,13	5-19
CD19+ абсолютное значение	252±87	187±83	0,016	100-500
HLA-DR+ относительное значение	10,5±3,5	8,9±4,2	0,19	6-22
HLA-DR+ абсолютное значение	264±97	188±85	0,0078	120-550
CD3+HLA-DR+ относительное значение	0,6±0,4	1,2±0,5	<0,001	0,2-5
CD3+HLA-DR+ абсолютное значение	13±10	27±12	<0,001	100-140
CD25+ относительное значение	4,9±2,0	4,8±1,6	0,83	0,1-5
CD25+ абсолютное значение	125±59	103±34	0,10	5-140
CD95+ относительное значение	9,8±4,3	10,6±2,4	0,37	2-12
CD95+ абсолютное значение	240±112	228±46	0,62	50-300
Сумма (Ткл+Вкл+NK)	97±3	96±3	0,43	95-105

Примечание: p_{3-4} – значимость критерия Стьюдента при сравнении показателей 3-й и 4-й групп.

При детальном рассмотрении результатов, представленных в таблице 16, выявлены достоверные изменения в показателях иммунограммы между группами пациентов.

Различия иммунограммы между двумя группами пациентами с ХП в фазе ремиссии характеризовались: достоверно более низким содержанием в крови относительного и абсолютного значений CD3+, CD4+, CD3+CD8+ и общим количеством лейкоцитов у пациентов 4-ой группы и более низким содержанием в крови относительного и абсолютного значений CD3+CD16+CD56+ у пациентов 3-ой группы. Отмечены достоверно более низкие абсолютные значения CD19+ и HLA-DR+ у пациентов 4-ой группы в сравнении с пациентами 3-ей группы, которые не выходили за пределы референсных значений.

Стоит отметить, что показатели CD3+, CD4+ у некоторых пациентов выходили за пределы референсных значений и для более точной интерпретации результатов необходимо рассмотреть распределение содержания показателей относительно референсных значений внутри каждой группы.

Для детального рассмотрения содержания общего количества лейкоцитов в крови мы обратимся к рисунку 6.

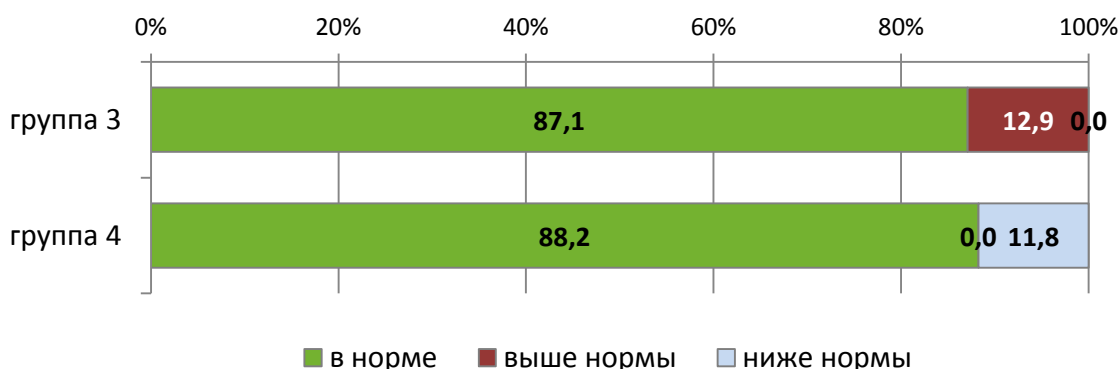


Рисунок 6 – Распределение пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии по содержанию общего количества лейкоцитов в крови

У пациентов 3 группы значимо более высокий уровень лейкоцитов в крови ($p=0,0025$) относительно 4 группы (таблица 16). Это объясняется как наличием в 3-ей группе у каждого 5-го пациента (12,9%) повышенного содержания лейкоцитов при отсутствии таковых в 4-ой группе, так и отсутствием в 3-ей группе пациентов с лейкоцитопенией, в то время как у 11,8% пациентов 4-ой группы уровень лейкоцитов крови был ниже референсных значений.

На рисунках 7 и 8 представлены результаты оценки распределения внутри групп относительного и абсолютного значения CD3+.

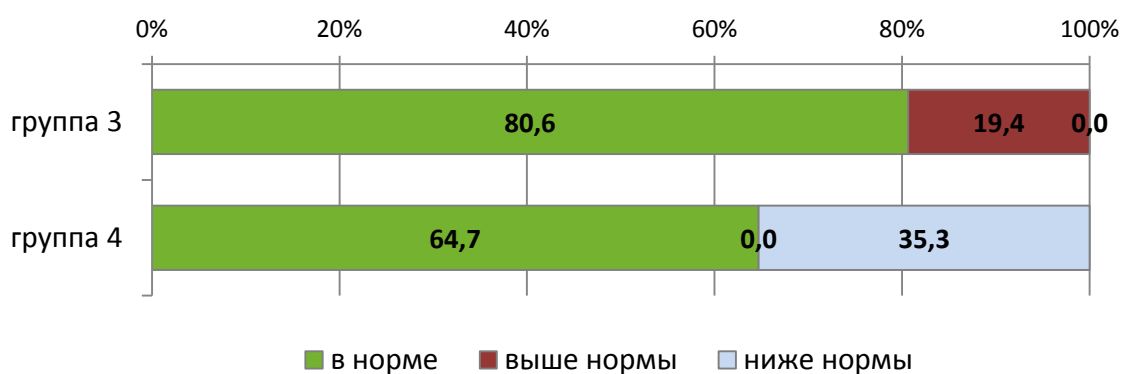


Рисунок 7 – Распределение пациентов с ХП в фазе ремиссии по содержанию в крови относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+)

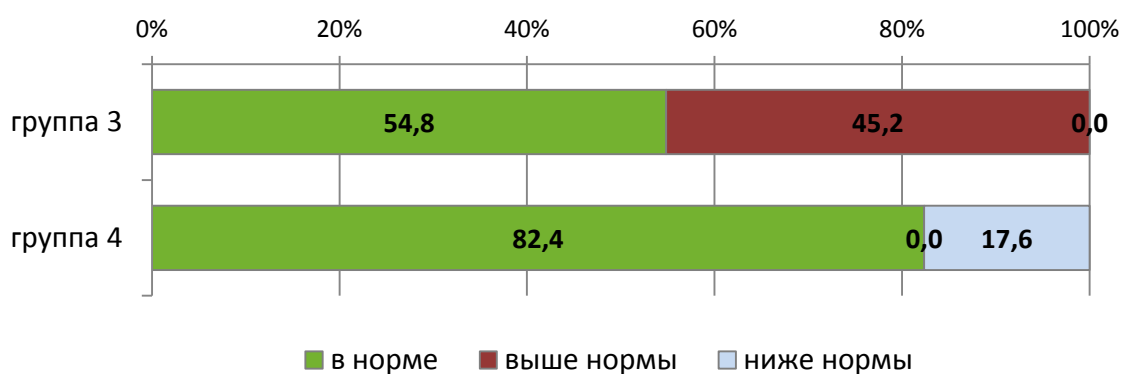


Рисунок 8 – Распределение пациентов с ХП в фазе ремиссии по содержанию в крови абсолютного количества Т-лимфоциты (CD3+)

В структуре показателей, характеризующих как относительное, так и абсолютное содержание CD3+ в крови у пациентов 3-ей и 4-ой групп, имелись выраженные различия. Так, у всех пациентов 4-ой группы относительное количество Т-лимфоцитов не превышало верхнюю границу коридора референсных значений, причем у трети больных (35,3%) уровень показателя был пониженным. Напротив, в 3-ей группе не было лиц с низким уровнем относительного количества Т-лимфоцитов, а у каждого 5-го пациента (19,4%) уровень показателя был выше референсных значений. Аналогичный характер имели особенности в структуре значений абсолютного количества CD3+ в крови пациентов с ХП в фазе ремиссии. Так, если у подавляющего большинства (82,4%) пациентов 4-ой группы показатель варьировал в пределах референсных значений, при наличии небольшой доли лиц (17,6%) с пониженным содержанием абсолютного содержания CD3+, то в 3-ей группе, напротив, у половины больных (45,2%) показатель был выше верхней границы коридора референсных значений. Указанным различиям в структуре значений CD3+ соответствуют значимо более высокие средние уровни относительного и абсолютного содержания CD3+ в крови пациентов 3-ей группы по сравнению с 4-ой группой (таблица 16).

На рисунках 9 и 10 представлены результаты оценки распределения относительных и абсолютных значений CD4+ относительно референсных уровней.

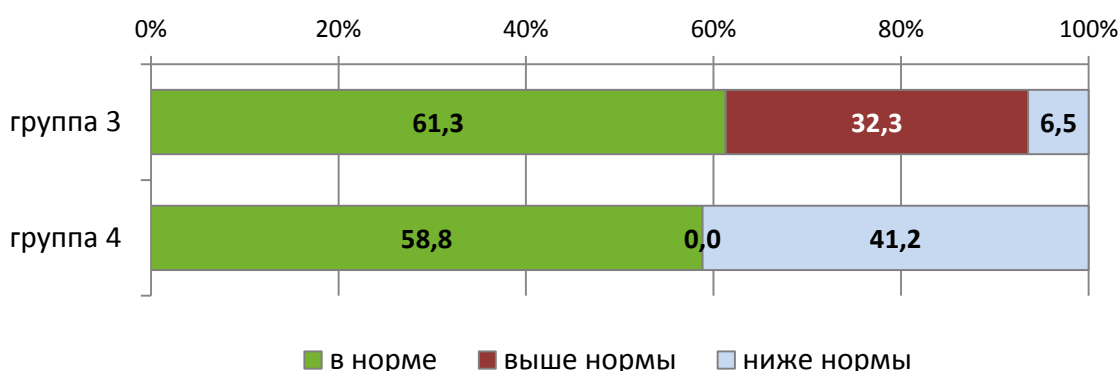


Рисунок 9 – Распределение пациентов с ХП в фазе ремиссии по содержанию в крови относительного количества CD4+

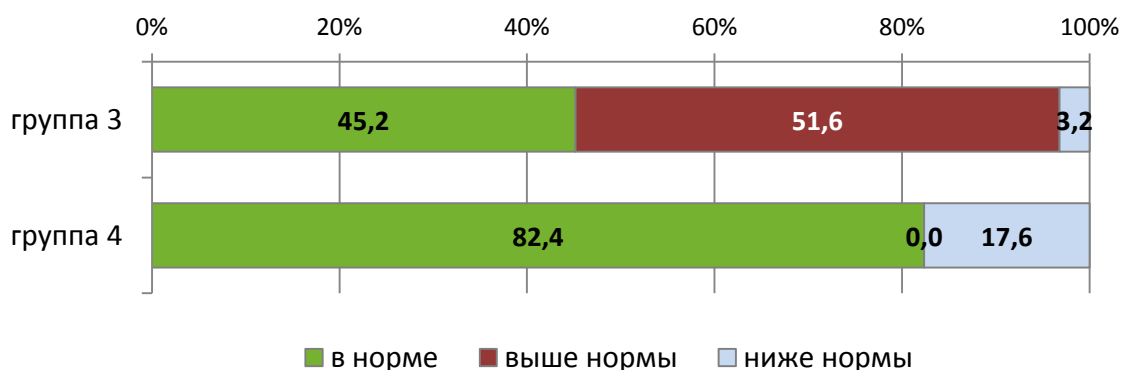


Рисунок 10 – Распределение пациентов с ХП в фазе ремиссии по содержанию в крови абсолютного количества CD4+

Анализ структуры значений CD4+ показал, что у всех пациентов 4-ой группы как относительное, так и абсолютное содержание в крови CD4+ не выходило за верхнюю границу коридора референсных значений, т.е. варьировало или в пределах референсных уровней (58,8% и 82,4% для относительных и абсолютных значений, соответственно), или ниже (41,2% и 17,6% соответственно). Пациенты 3-ей группы характеризовались наличием среди них лиц с показателями, превышающими верхний уровень референсных значений, доля таких больных достигала 32,3% при анализе относительных значений и 51,6% – абсолютных значений CD4+. Выраженные различия в структуре показателей, характеризующих относительное и абсолютное содержание в крови CD4+ относительно коридора референсных значений у пациентов 3-ей и 4-ой групп, соответствуют данным таблицы 16 о высокозначимых различиях ($p < 0,001$) средних уровней показателей в анализируемых группах.

Данные, представленные на рисунке 11, демонстрируют однородность структуры значений относительного количества CD3+CD16+CD56+ с учетом коридора референсных значений у пациентов сравниваемых групп, т.к. доли пациентов с показателем, соответствующим референсному уровню (96,8% и 88,2%), ниже (3,2% и 5,9%) и выше (0% и 5,9%) референсных значений у

пациентов 3-ей и 4-й групп статистически не различались. Эти данные не соответствуют данным таблицы 16 о значимых различиях в среднем уровне анализируемого показателя в сравниваемых группах, но указанное противоречие объясняется тем, что у подавляющего большинства пациентов 3-ей группы значения показателя колебались около нижней границы референсных значений, в то время как у пациентов 4-ой группы – около середины коридора референсных значений.

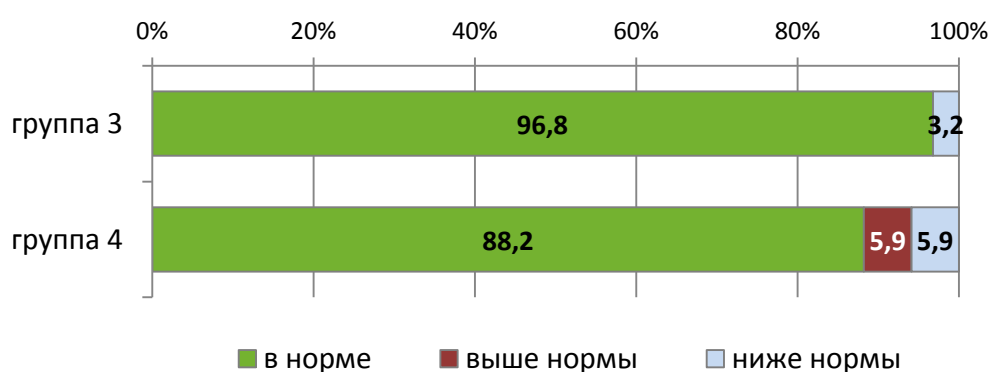


Рисунок 11 – Распределение пациентов с ХП в фазе ремиссии по содержанию в крови относительного количества CD3+CD16+CD56+

Так же, как и пациентам с ХП в активной фазе воспаления, пациентам 3-ей и 4-ой групп выполнено исследование интерлейкинов в сыворотки крови и моче. Содержания интерлейкинов в сыворотки крови и моче пациентов с ХП в фазе ремиссии представлены в таблице 17.

При сравнении выявлены значимые различия содержания уровня ИЛ-8 сыворотки крови ($p < 0,001$) между пациентами 3-й и 4-й групп. Содержание ИЛ-8 в крови у пациентов с 3-й группе составляет 490 ± 382 пг/мл, медиана 396 пг/мл, а содержание ИЛ-8 в 4-й группе 152 ± 59 пг/мл, медиана 154 пг/мл.

Т а б л и ц а 17 – Уровень интерлейкинов сыворотки крови и мочи у пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии

Показатель	3-я группа	4-я группа	P	Норма
ИЛ-6 крови	77 [43; 104] (n = 11)	54 [26; 79] (n = 4)	0,27	0
ИЛ-1 крови	35 [8; 41] (n = 9)	11 [6; 16] (n = 6)	0,14	0
ИЛ-8 крови (M±σ) ИЛ-8 крови (Me [Q1; Q3])	490±382 396 [260; 542] (n = 31)	152±59 154 [111; 176] (n = 15)	<0,001 * <0,001	0
ИЛ-1РА крови	643 [160; 1600] (n = 28)	275 [92; 1820] (n = 16)	0,41	200-800 пг/мл
ИЛ-6 мочи	Не определен	Не определен		
ИЛ-1 мочи	Не определен	Не определен		
ИЛ-8 мочи	68 [68; 73] (n = 5)	1) 56; 2) 25** (n = 2)		
ИЛ-1РА мочи	895 [548; 1443] (n = 20)	123 [52; 244] (n = 15)	<0,001	

Примечание: * – значимость критерия Стьюдента в остальных случаях – значимость критерия Манна–Уитни при сравнении показателей 3-й и 4-й групп.

Примечание: ** – статистический анализ не проводился, т.к. показатель определен только у 2 пациентов в группе, в таблице представлены исходные значения.

Стоит обратить особое внимание на содержания уровня ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов с ХП в фазе ремиссии. На предыдущем этапе нашего исследования выявлены достоверные изменения уровня ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов с ХП в активной фазе воспаления. Учитывая данный факт, мы сочли возможным в дальнейшем использовать ИЛ-8 сыворотки крови в построении модели классификации пациентов с ХП.

Из материалов, представленных в этом разделе, можно сделать выводы об изменениях показателей иммунограммы и показателей

интерлейкинов у пациентов с ХП в фазе ремиссии. Пациенты 3-ей группы (пациенты с ХП в фазе ремиссии, имеющие за текущий год несколько обострений заболевания) имеют более высокие показатели общего содержания лейкоцитов в крови относительно пациентов 4-ой группы (пациенты с ХП в стойкой ремиссии). Содержание в крови CD3+ и CD4+ у пациентов 3-ей группы достоверно выше аналогичных показателей пациентов 4-ой группы. А содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов 3-ей достоверно выше, чем у пациентов 4-ой группы и сопоставимо с пациентами с ХП в активной фазе воспаления.

3.4 Сравнительная характеристика уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с хроническим пиелонефритом

Учитывая тот факт, что содержание ИЛ-8 сыворотки крови пациентов 3-ей достоверно отличается от пациентов 4-ой группы и сопоставимо по значениям с пациентами 1-ой и 2-ой групп, дальнейшее рассмотрение интерлейкинов сыворотки крови является перспективным. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови у наблюдаемых нами пациентов в зависимости от активности воспалительного процесса представлен в таблице 18. Для сравнения мы использовали данные пациентов 3-й и 4-й групп и объединенные данные пациентов 1-ой и 2-ой группы на момент начала лечения. Другими словами, мы сравнили данные пациентов с ХП в фазе стойкой ремиссии, пациентов с ХП в фазе ремиссии, которые имели два и более обострения на текущий год, и пациентов с ХП в активной фазе воспаления. В таблице 18 приведены данные только по уровню цитокинов сыворотки крови. В связи с тем, что более половины пациентов всех групп имели «0» значение» содержания ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в моче (при n=110), а распределение значений было неоднородным в пределах одной

рассматриваемой группы, использование для сравнения уровня цитокинов в моче не корректно и статистически не достоверно.

Т а б л и ц а 18 – Содержание интерлейкинов крови пациентов с хроническим пиелонефритом в зависимости от активности воспалительного процесса

Показатель	Группы			p ₃₋₄	p ₍₁₊₂₎₋₃	p ₍₁₊₂₎₋₄
	1+2	3	4			
ИЛ-6 крови	92 [50; 148] (n = 47)	77 [43; 104] (n = 11)	54 [26; 79] (n = 4)	0,27	0,30	0,10
ИЛ-1 крови	49 [10; 125] (n = 30)	35 [8; 41] (n = 9)	11 [6; 16] (n = 6)	0,14	0,54	< 0,001
ИЛ-8 крови (M±σ)	542±461	490±382	152±59	<0,001*	0,56*	<0,001*
ИЛ-8 крови (Me [Q1; Q3])	357 [239; 696] (n = 62)	396 [260; 542] (n = 31)	154 [111; 176] (n = 15)	<0,001	0,85	< 0,001
ИЛ-1РА крови	599 [179; 1575] (n = 55)	643 [160; 1600] (n = 28)	275 [92; 1820] (n = 16)	0,41	0,92	0,41

*Примечание:** – значимость критерия Стьюдента, в остальных случаях – значимость критерия Манна–Уитни

Из представленных данных видно, что активная фаза ХП характеризовалась повышением уровня провоспалительных цитокинов. При анализе показателей, статистически значимыми в нашем исследовании оказались ИЛ-8 сыворотки крови и ИЛ-6 сыворотки крови. При анализе содержания ИЛ-6 в сыворотки крови выявлено, что «0» значение» имели 50% пациентов (n=16) 1-й группы, 56,25% пациентов (n=18) 2-й группы, 64,5% пациентов (n=20) 3-й группы, 76,5% пациентов (n=13) 4 группы. Тем самым использование данного показателя для сравнения групп также не достоверно.

Содержание ИЛ-1 сыворотки крови и ИЛ-1РА сыворотки крови в трех группах достоверно не отличалось.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с ХП в фазе активного воспаления был значимо выше, чем у больных с ХП в фазе стойкой ремиссии ($p=0,00001$) и не отличался от уровня ИЛ-8 сыворотки крови пациентов с ХП в фазе ремиссии с частым обострением воспалительного процесса в течение года ($p=0,56$). При рассмотрении медиан видно, что уровень ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов 3-ой группы (396) в 2,6 раза выше, чем у пациентов 4-ой группы (154).

Высокие значения ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов 3-й группы сопоставимы с пациентами с ХП в активной фазе воспаления, что свидетельствует о продолжении вялотекущего воспалительного процесса. Такие пациенты нуждаются в дополнительном наблюдении и лечении.

ГЛАВА 4

СОЗДАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

4.1 Корреляционный анализ наиболее чувствительных показателей исследования

Клинические и иммунологические результаты исследования мы подвергли корреляционному анализу. При изучении корреляций мы старались установить, существует ли какая-то связь между двумя показателями в одной выборке либо между двумя различными выборками, и если эта связь существует, то сопровождается ли увеличение одного показателя возрастанием (положительная корреляция) или уменьшением (отрицательная корреляция) другого. Мы использовали методики параметрического анализа по Пирсону и непараметрического анализа по Спирмену. Не выполнялся поиск корреляционной связи между показателями иммунограммы, так как все показатели иммунограммы взаимосвязаны. Поиск корреляционных связей мы проводили между данными иммунограммы и показателями интерлейкинов сыворотки крови.

Результаты корреляционного анализа показали, что ИЛ-8 сыворотки крови имеет максимальное число связей с другими показателями. Наибольшая степень корреляции отмечается между ИЛ-8 сыворотки крови и CD3+CD8+ (Т-киллеры) $r=-0,418$, $p=0,0007$. Менее выраженная степень корреляция отмечается между ИЛ-8 сыворотки крови и: CD3+, CD4+, CD3+CD16+CD56+ (NKT-клетки), соотношение CD4/CD8, CD3-CD8+ (активированные NK-клетки).

4.2 Применение ROC-анализа

Метод ROC-анализа использован для оценки диагностической эффективности интерлейкинов крови и мочи у пациентов ХП. На рисунке 12 представлены результаты ROC-анализа для уровня интерлейкинов сыворотки крови и мочи пациентов с ХП. Для построения графиков использовались результаты исследования пациентов 3-й и 4-й групп.

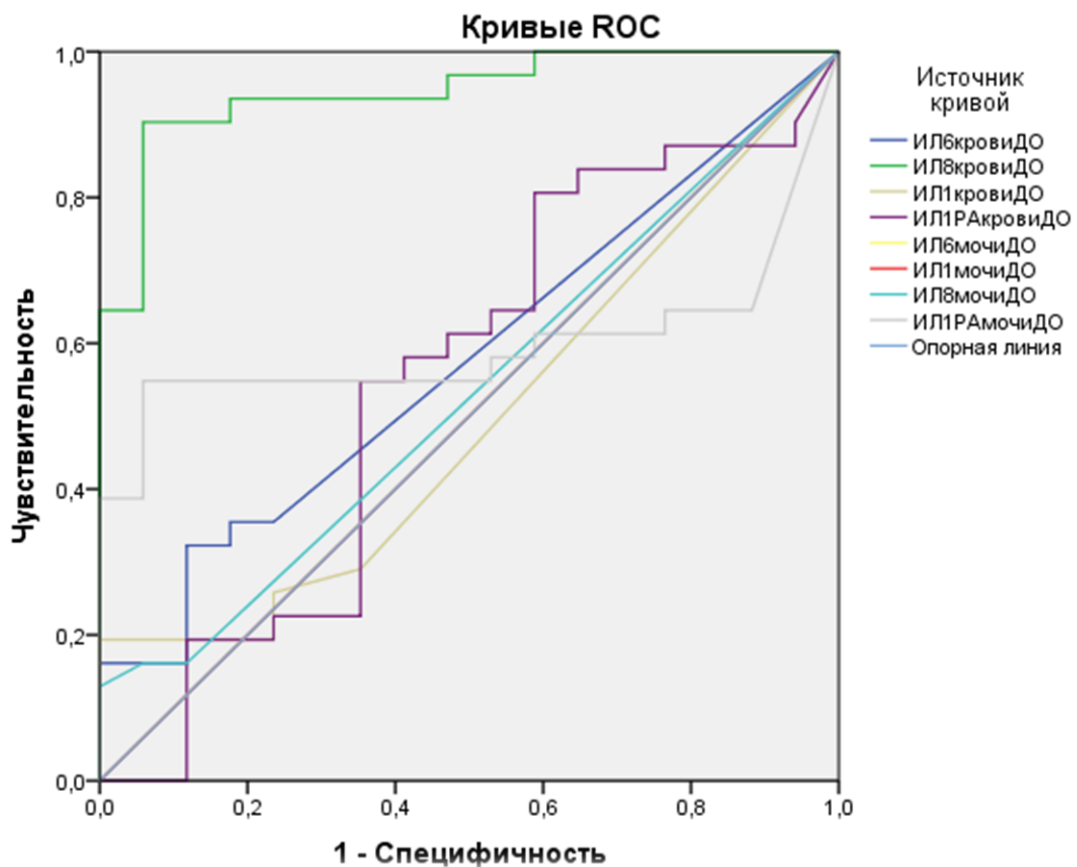


Рисунок 12 – ROC-кривая показателей ИЛ для пациентов с хроническим пиелонефритом

По результатам ROC-анализа для показателей иммунограммы и интерлейкинов сыворотки крови и мочи построены кривые зависимости чувствительности и специфичности (рисунок 12). Получены данные, указывающие на высокую специфичность и чувствительность ИЛ-8 сыворотки крови при определении активности воспалительного процесса у больных с ХП.

Учитывая высокую суммарную специфичность и чувствительность, целесообразно использовать ИЛ-8 сыворотки крови в качестве маркера воспаления при ХП.

В предыдущей главе мы рассматривали изменения иммунограммы на фоне лечения пациентов с ХП, где были выявлены различия показателей иммунограммы (CD3+, CD4+, CD19+, CD95+ и ИЛ-8 сыворотки крови) у пациентов 3-й и 4-й групп, что послужило основанием для исследования возможности их использования в качестве маркеров воспалительного процесса при ХП. На рисунке 13 представлены результаты ROC-анализа для некоторых иммунологических показателей и интерлейкина ИЛ-8 сыворотки крови и пациентов с ХП в фазе ремиссии.

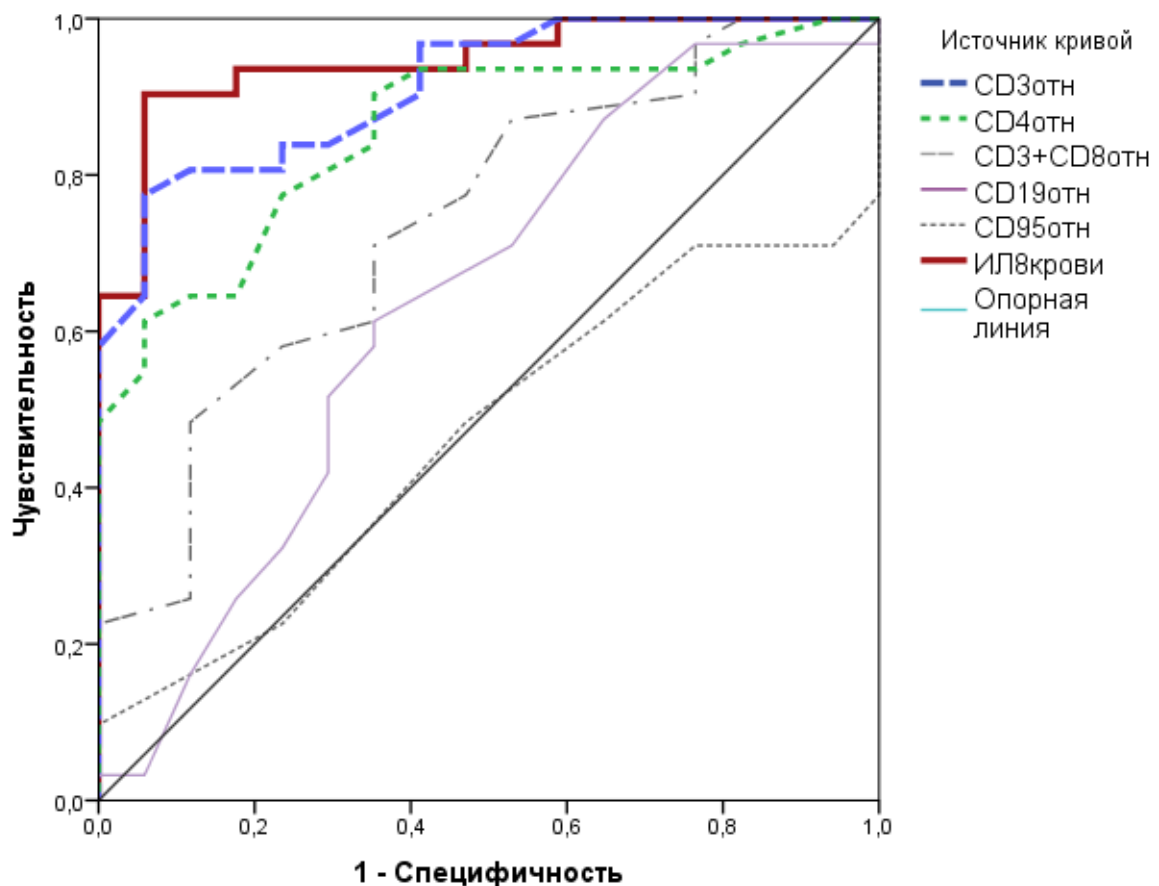


Рисунок 13 – ROC-кривые некоторых показателей иммунограммы для пациентов с хроническим пиелонефритом

Визуальный анализ ROC-кривых свидетельствует, что наибольшей предсказательной способностью обладает ИЛ-8 сыворотки крови, несколько меньше CD3+ и CD4+, одномерное прогнозирование по CD19+ и по CD95+ не эффективно. Этот вывод подтверждается значениями AUC (Area Under Curve – площадь под кривой), представленными в таблице 19.

Таблица 19 – Площадь под ROC-кривой для некоторых показателей иммунограммы больных хроническим пиелонефритом

Тестовая переменная	AUC (площадь под кривой)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость*	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИЛ-8 крови	0,945	0,032	0,000	0,883	1,000
CD3+	0,913	0,039	0,000	0,835	0,990
CD4+	0,857	0,054	0,000	0,751	0,962
CD3+CD8+	0,740	0,074	0,006	0,595	0,885
CD19+	0,637	0,088	0,121	0,463	0,810
CD95+	0,465	0,083	0,690	0,301	0,628
* Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5					

4.3 Использование индекса Юдена

Индекс Юдена (Youden's Index, I_Y) используется для характеристики потенциала теста по подтверждению и опровержению диагнозов. Основан не на доле положительных случаев в выборке, а на отношении шансов дать положительный или отрицательный результат среди истинно положительных и истинно отрицательных случаев. Данная методика может использоваться для характеристики тестов на выборках с малыми долями положительных случаев.

В нашем исследовании наиболее интересным показателем, который можно использовать для прогнозирования течения пиелонефрита, является ИЛ-8 сыворотки крови.

Учитывая тот факт, что высокие показатели ИЛ-8 сыворотки крови в 3-ей группе сопоставимы с показателями пациентов с ХП в активной фазе воспаления, а пациенты 4-й группы имеют минимальные значения ИЛ-8 в сыворотки крови, мы поставили задачу определить пороговое значения для возможности распределения пациентов по данному показателю. Для распределения пациентов с ХП в фазе ремиссии в зависимости от частоты обострения пиелонефрита (3-я и 4-я группа) по показателю ИЛ-8 сыворотки крови был определен его пороговый уровень. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий максимального значения индекса Юдена. Точкой отсечения, разделяющей больных 3-й и 4-й групп в соответствии с выбранным критерием, для показателя ИЛ-8 является значение 197,5 пг/мл ($Ч=90,3\%$, $С=94,1\%$) (рисунок 14).

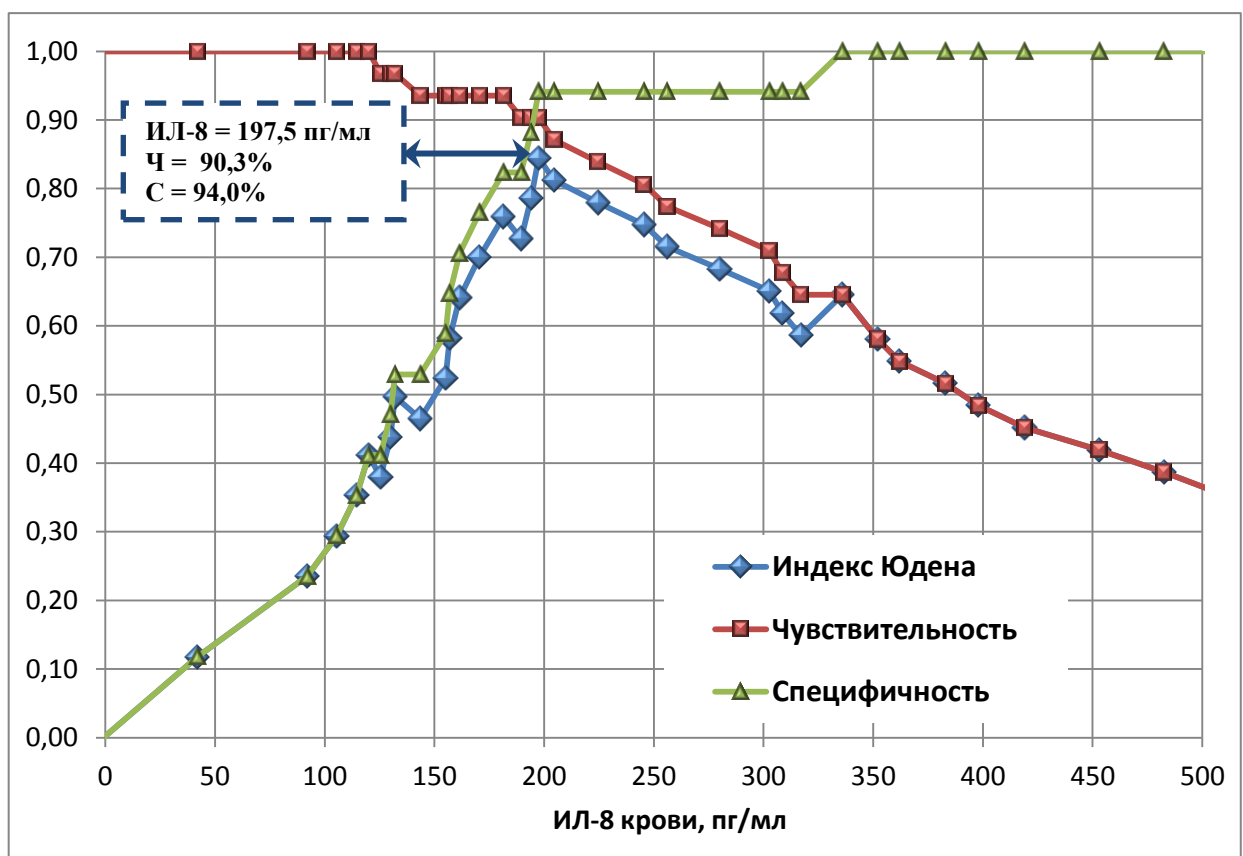


Рисунок 14 – Определение порогового значения ИЛ-8 крови для пациентов 3-й и 4-й групп с использованием индекса Юдена

В соответствии с выбранным пороговым значением проведен расчет относительного риска (ОР) случаев частых обострений ХП у больных в стадии ремиссии (таблица 20).

Т а б л и ц а 20 – Таблица сопряженности для вычисления относительного риска

Уровень ИЛ-8 крови, пг/мл	Исход заболевания		Всего
	Ремиссия с частыми обострениями	Стойкая ремиссия	
$\geq 197,5$ (фактор риска есть)	28	1	29
$< 197,5$ (фактора риска нет)	3	16	19
Всего	31	17	48
ОР = 6,11; 95% ДИ: 2,16–17,31; $p < 0,001$			

Результаты показали, что риск частых обострений у пациентов с уровнем ИЛ-8 крови $\geq 197,5$ пг/мл в 6,11 раза выше (95% ДИ: 2,16–17,31), чем у пациентов с уровнем ИЛ-8 $< 197,5$ пг/мл.

Этот результат подтверждает высокую диагностическую значимость ИЛ-8 при прогнозировании частых обострений в соответствии с установленным пороговым значением.

Практическое применение данного показателя сводится к определению ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов с ХП в фазе ремиссии после прохождения лечения. Если у исследуемого пациента имеется повышение содержания ИЛ-8 в сыворотки крови выше, чем 197,5 пг/мл, то вероятное течение заболевания можно характеризовать, как «ХП с частыми обострениями». При значении данного показателя менее чем 197,5 пг/мл,

можно отнести данного пациента к группе «ХП со стойкой ремиссией», что в нашем исследовании соответствует пациентам 3-й и 4-й группам.

Возможность прогнозировать обострения ХП даёт врачу более эффективно проводить профилактику и лечение больных.

4.4 Математическая модель прогнозирования обострения хронического пиелонефрита

Для осуществления возможности проводить диагностику с учетом комплекса показателей больных хроническим пиелонефритом был использован один из методов многомерного статистического анализа – линейный дискриминантный анализ. Применение процедуры «Discriminant Analysis» (пакет STATISTICA 10, ©StatSoft) позволило построить модель классификации больных ХП по качественному признаку «Течение хронического пиелонефрита» на 2 группы: «стойкая ремиссия» (СТ) и «ремиссия с частыми обострениями» (РЧО), в нашем исследовании они соответствуют 4-й и 3-й группам), а также провести ранжирование изучаемых показателей по степени их влияния на выбранный признак. Включение показателей в дискриминантное уравнение проводилось в пошаговом режиме с исключением на основании значения F-критерия Фишера. В качестве критерия качества модели использовался процент правильной классификации. В результате проведенного анализа была сформирована дискриминантная функция $f(1)$, включающая 4 наиболее информативных признака: CD3+ относительное значение ($p < 0,01$), CD4+ относительное значение ($p < 0,001$), CD3+CD8+ относительное значение ($p < 0,001$), ИЛ-8 сыворотки крови ($p < 0,05$):

$$f = 0,5264 \cdot CD3 - 0,6111 \cdot CD4 + 0,6197 \cdot CD3 + CD8 - 0,001124 \cdot ИЛ-8 + 3,4623(1)$$

В таблице 21 приведена оценка точности решающего правила диагностики течения ХП на основании выделенных прогностических факторов при условии равных априорных вероятностей групп.

Т а б л и ц а 21 – Матрица классификации для пациентов 3-й и 4-й групп

Группа (по исследованию)	Априорные вероятности групп	Результаты классификации			Итого
		% правильной классификаци и	Группа		
			СР	РЧО	
4-я группа	0,5	100,0	17	0	17
3-я группа	0,5	90,3	3	28	31
Всего		93,75	20	28	48

Как видно из таблицы 21, все пациенты 4-й группы («стойкая ремиссия») классифицированы правильно. Для 3-й группы («ремиссия с частыми обострениями») точность диагностики ниже – 90,3%, так как из 31 пациента этой группы правильно попали в свою группу 28 человек, 3 было неправильно отнесено к группе «стойкая ремиссия» (гиподиагностика или ложноотрицательный результат). С учетом априорных вероятностей групп процент правильной классификации по всей «обучающей» выборке составил 93,4%, чувствительность 90,3%, специфичность 100%, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности выбранной системы признаков.

Проведенный канонический анализ с расчетом матрицы факторной структуры позволил определить относительный «вес» прогностических факторов при дискриминации групп (коэффициенты корреляции факторов с дискриминантной функцией) (рисунок 15).

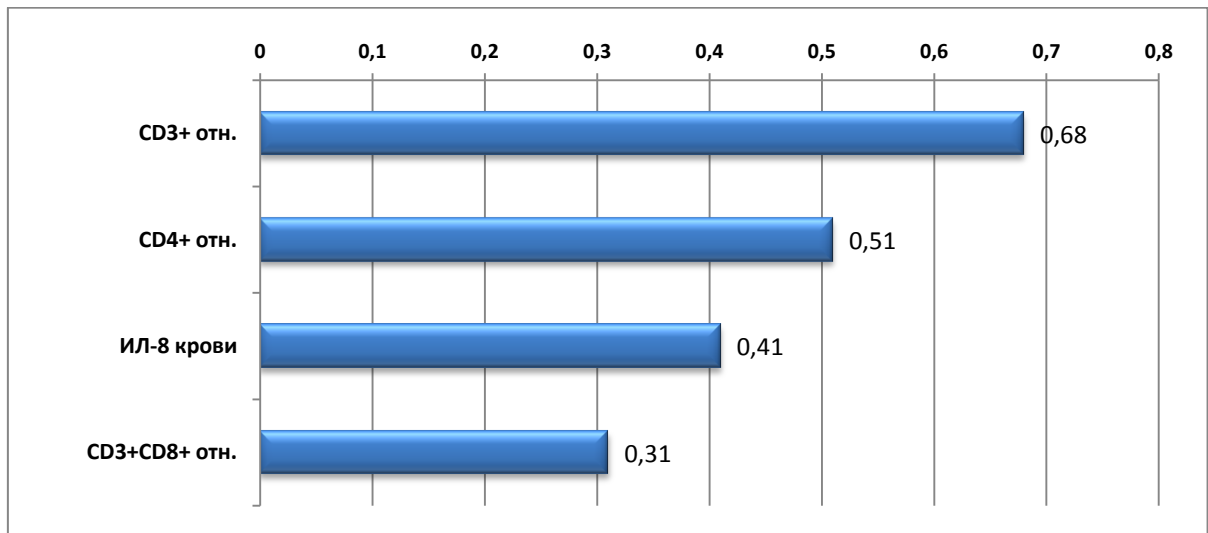


Рисунок 15 – Корреляции прогностических факторов с дискриминантной функцией

Как видно из рисунка 15, наибольший вес в дискриминации пациентов имеет CD3+относительное значение, далее CD4+ относительное значение, уровень ИЛ-8 сыворотки крови и CD3+CD8+ относительное значение. Обращает на себя внимание, что при использовании дискриминантной функции с несколькими предикторами, прогностическая способность ИЛ-8 сыворотки крови в значительной мере снижается, но остается значимой для использованной функции.

На рисунке 16 изображено положение больных 3-й и 4-й групп в координатах построенной дискриминантной функции f , а также координаты центроидов групп E_1 и E_2 (т.е. среднее значение дискриминантной функции в каждой группе) и $f_{\text{порог}}$ (середина отрезка, соединяющего центроиды групп).

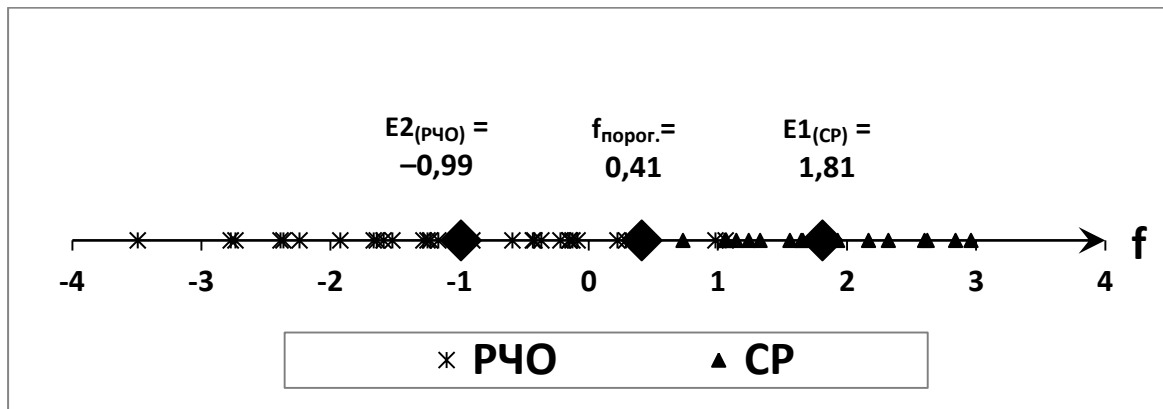


Рисунок 16 – Координаты центров групп и пороговое значение дискриминантной функции f

Согласно разработанной методике, процедура диагностики для каждого больного заключается в вычислении значения дискриминантной функции для этого больного в соответствии с выражением (1) с последующим сравнением полученного значения $f_{\text{больного}}$ с пороговым значением $f_{\text{порог.}}$. Если $f_{\text{больного}} < f_{\text{порог.}}$, то наиболее вероятный прогноз течения хронического пиелонефрита – «ремиссия с частыми осложнениями», в противном случае, с высокой степенью вероятности, этот диагноз можно исключить.

Таким образом, получилось, что при прогнозировании состояния, характеризующего частые обострения ХП по одномерным критериям, самую лучшую эффективность демонстрирует ИЛ-8 сыворотки крови, при использовании многомерной дискриминантной модели – CD3+, CD4+, ИЛ-8 сыворотки крови, CD3+CD8+ в порядке убывания.

Мы использовали несколько методов для создания модели с возможностью прогнозирования течения ХП.

Для прогнозирования течения заболевания, характеризующегося частыми обострениями среди больных хроническим пиелонефритом, был применен метод логистической регрессии. При этом с помощью логистического регрессионного анализа построена математическая модель для прогнозирования вероятности развития обострения ХП в зависимости от показателей иммунограммы, концентрации интерлейкинов и лейкоцитарной

формулы крови. В качестве критерия качества модели использовался процент правильной классификации. При оценке уравнений регрессии в режиме пошагового включения предикторов все признаки ранжировались в соответствии с их вкладом в модель, который определялся величиной статистики Вальда. Согласно полученным данным, наибольший вклад в модель вносят ИЛ-8 сыворотки крови ($p = 0,010$) и CD3+(%) ($p = 0,020$). Построенная модель значима при $p < 0,001$. В соответствии с полученными оценками коэффициентов уравнения регрессии вероятность (P) развития частых обострений ХП можно рассчитать в соответствии с выражением:

$$P = \frac{\exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8})}{1 + \exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8})} \quad (2)$$

где:

$$\exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8}) = e^{-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8}}$$

exp – число «е» (основание натурального логарифма, его значение равно 2,718282) в указанной степени.

Построенная математическая модель обладает достаточно высокой чувствительностью (93,5%) и несколько меньшей специфичностью (82,4%), что обеспечивает информационную способность на уровне 89,6%.

При использовании математической модели для диагностики конкретного больного прогноз положительного эффекта (состояние характеризующееся, как ХП с частыми обострениями) дается, если рассчитанная вероятность $P > 0,5$, отрицательного – при $P \leq 0,5$.

Для прогноза течения заболевания конкретного больного следует подставить значения его показателей CD3+(относительное значение) и ИЛ-8 сыворотки крови (пг/мл) в модель. Если рассчитанное значение P будет равно 0,5 и более, то данного пациента следует отнести к группе риска по состоянию, характеризующемуся частыми обострениями ХП.

Таким образом, проведенное статистическое моделирование течения ХП с использованием дискриминантного анализа и метода логистической

регрессии на основании показателей иммунограммы, концентрации интерлейкинов и лейкоцитарной формулы крови показало высокую диагностическую эффективность методов и целесообразность их практического применения.

Использование моделей прогнозирования течения ХП является перспективной методикой для решения вопроса лечения и профилактики заболевания. Использование модели на основании метода логистической регрессии и обеспечивает информационную способность на уровне 89,6% (чувствительность 93,5%, специфичность 82,4%) при использовании в расчетах 2-х предикторов. В свою очередь, модель на основании дискриминантного анализа обладает более высокой информационной способностью на уровне 93,4% (чувствительность 90,3%, специфичность 100%) при использовании в расчетах 4-х предикторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема хронического пиелонефрита следует из его повсеместной распространенности и нерешенности многих вопросов патогенеза, ранней диагностики, профилактики и рецидивов активной фазы.

Хронический пиелонефрит является самым частым и распространенным из неспецифических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, так считают большинство зарубежных и отечественных авторов. В последние годы отмечен рост заболеваемости. Женщины болеют до 5 раз чаще мужчин.

Несмотря на успехи в комплексной терапии ХП, у 16–40% больных заболевание продолжает прогрессировать, сопровождаясь частыми обострениями с формированием нефросклероза и, как следствие его – развитие артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности.

В последние годы появилось много исследований, посвященных использованию различных иммуномодуляторов при лечении различных воспалительных заболеваний.

Пиелонефрит сопровождается нарушениями цитокиновой сети и звеньев клеточного и гуморального иммунитета, что рассматривается как условие хронизации заболевания. Провоспалительные цитокины представляют особый интерес, как маркеры воспалительного процесса.

В настоящее время недостаточно исследована роль цитокинов в регуляции иммунной системы у больных с пиелонефритом. Представляется, что исследование взаимосвязи содержания цитокинов при ХП с изменением показателей иммунологического статуса, является актуальным, и позволит в дальнейшем улучшить профилактику и лечение этого заболевания.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов лечения больных с хроническим пиелонефритом путем применения иммуномодулирующей терапии и выявления наиболее значимых факторов прогноза активизации воспалительного процесса.

Для подтверждения этих положений проведено обследование и лечение 110 пациенток с ХП.

В зависимости от метода лечения и обследования больные были распределены на 4 группы.

Первую группу составили 30 женщин с ХП в активной фазе воспаления, которым проводилась стандартная эмпирическая антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового ряда.

Вторую - 32 пациентки, которым в дополнение к стандартной этиотропной терапии проводилось лечение иммуномодулятором у-D-Glu-L-Trp (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России Р.№ 003335/03). Препарат у-D-Glu-L-Trp вводился внутримышечно в дозе 0,1 мг. Один раз в сутки в течение 5 дней.

Третью группу составили 31 пациентка с ХП в фазе ремиссии, у которых активная фаза воспаления ХП наблюдалось не менее 2 раз за текущий год.

Четвертую - 17 пациенток с ХП в фазе стойкой ремиссии, у которых активизация воспалительного процесса не наблюдалась в течение нескольких лет.

Анализ общей динамики жалоб и основных симптомов заболевания показал, что у больных, которым проводилась иммунотерапия, достоверно снижалась длительность головокружений – на 56,8% ($p<0,01$), озноба – на 36,4% ($p<0,01$) и длительности повышения температуры тела – на 28,6% ($p<0,01$), что свидетельствует об уменьшении длительности симптомов общей интоксикации организма.

Установлена значимая сопряженность между длительностью повышения температуры тела и наличием в схеме лечения иммуномодулятора.

Для объективизации клинического течения ХП в активной фазе воспаления была использована шкала количественной оценки симптомов острого пиелонефрита, предложенная А.Н. Авдеевым [Авдеев А.Н., 2006].

Полученные результаты свидетельствуют, что при использовании данной методики при сравнении двух групп, достоверных различий не выявлено. Полученные результаты можно трактовать, как тенденция к снижению баллов симптомов пиелонефрита пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию в период лечения.

При наблюдении пациентов в течении одного года после лечения, отмечено, что, получавшие иммуномодулятор пациенты в качестве дополнения к этиотропной терапии, не имели обострения заболевания в течение года, а среди пациентов получавших стандартную этиотропную терапию имело место 2 обострения заболевания. Мы считаем, что наличие в схеме лечения иммуномодулятора γ -D-Glu-L-Trp положительно сказывается на отдаленных результатах лечения пациентов с хроническим пиелонефритом. При использовании иммуномодулятора γ -D-Glu-L-Trp нами не отмечено каких-либо побочных явлений, связанных с введением препарата.

Достоверные различия иммунограммы на фоне лечения между пациентами 1-ой и 2-ой групп характеризовались: более интенсивным увеличением абсолютных значений лимфоцитов и абсолютных значений $CD3+CD8+$ и абсолютных значений $CD3+$ во 2-ой группе; снижением относительного значения $CD4+$ в двух группах; изменения соотношения $CD4/CD8$ в двух группах. У пациентов получавших иммуномодулятор, достоверно снижался в сыворотки крови уровень провоспалительного цитокина – ИЛ-8. Наиболее перспективным и интересным показателем

оказался ИЛ-8. Мы считаем, что снижение уровня ИЛ-8 в сыворотки крови на фоне лечения является еще одним эффектом использования иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp.

При сравнении выявлены значимые различия содержания уровня ИЛ-8 сыворотки крови ($p < 0,001$) между пациентами 3-й и 4-й групп.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с ХП в фазе активного воспаления был значимо выше, чем у больных с ХП в фазе стойкой ремиссии ($p = 0,00001$) и не отличался от уровня ИЛ-8 сыворотки крови пациентов с ХП в фазе ремиссии с частым обострением воспалительного процесса в течение года ($p = 0,56$). При рассмотрении медиан видно, что уровень ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов 3-ой группы (396) в 2,6 раза выше, чем у пациентов 4-ой группы (154).

Высокие значения ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов 3-й группы сопоставимы с пациентами с ХП в активной фазе воспаления, что свидетельствует о продолжении вялотекущего воспалительного процесса. Такие пациенты нуждаются в дополнительном наблюдении и лечении.

Результаты корреляционного анализа показали, что ИЛ-8 сыворотки крови имеет максимальное число связей с другими показателями. Наибольшая степень корреляции отмечается между ИЛ-8 сыворотки крови и CD3+CD8+.

По результатам ROC-анализа для показателей иммунограммы и интерлейкинов сыворотки крови и мочи построены кривые зависимости чувствительности и специфичности. Получены данные, указывающие на высокую специфичность и чувствительность ИЛ-8 сыворотки крови при определении активности воспалительного процесса у больных с ХП.

Учитывая высокую суммарную специфичность и чувствительность, целесообразно использовать ИЛ-8 сыворотки крови в качестве маркера воспаления при ХП.

Учитывая тот факт, что высокие показатели ИЛ-8 сыворотки крови в 3-ей группе сопоставимы с показателями пациентов с ХП в активной фазе воспаления, а пациенты 4-й группы имеют минимальные значения ИЛ-8 в сыворотки крови, мы поставили задачу определить пороговое значения для возможности распределения пациентов по данному показателю. Для распределения пациентов с ХП в фазе ремиссии в зависимости от частоты обострения пиелонефрита по показателю ИЛ-8 сыворотки крови был определен его пороговый уровень. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий максимального значения индекса Юдена. Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием, для показателя ИЛ-8 сыворотки крови является значение 197,5 пг/мл ($\text{Ч}=90,3\%$, $\text{С}=94,1\%$).

Результаты показали, что риск частых обострений у пациентов с уровнем ИЛ-8 крови $\geq 197,5$ пг/мл в 6,11 раза выше (95% ДИ: 2,16–17,31), чем у пациентов с уровнем ИЛ-8 $< 197,5$ пг/мл.

Этот результат подтверждает высокую диагностическую значимость ИЛ-8 сыворотки крови при прогнозировании частых обострений в соответствии с установленным пороговым значением.

Практическое применение данного показателя сводится к определению ИЛ-8 сыворотки крови у пациентов с ХП в фазе ремиссии после прохождения лечения. Если у исследуемого пациента имеется повышение содержания ИЛ-8 в сыворотки крови выше, чем 197,5 пг/мл, то вероятное течение заболевания можно характеризовать, как «ХП с частыми обострениями». При значении данного показателя менее чем 197,5 пг/мл, можно отнести данного пациента к группе «ХП со стойкой ремиссией».

Для осуществления возможности проводить диагностику с учетом комплекса показателей больных хроническим пиелонефритом был использован один из методов многомерного статистического анализа – линейный дискриминантный анализ. Применение процедуры позволило

построить модель классификации больных ХП по качественному признаку «Течение хронического пиелонефрита» на 2 группы: «стойкая ремиссия» и «ремиссия с частыми обострениями», (в нашем исследовании они соответствуют 4-й и 3-й группам), а также провести ранжирование изучаемых показателей по степени их влияния на выбранный признак. Включение показателей в дискриминантное уравнение проводилось в пошаговом режиме с исключением на основании значения F-критерия Фишера. В результате проведенного анализа была сформирована дискриминантная функция f (1), включающая 4 наиболее информативных признака: CD3+ относительное значение ($p < 0,01$), CD4+ относительное значение ($p < 0,001$), CD3+CD8+ относительное значение ($p < 0,001$), ИЛ-8 сыворотки крови ($p < 0,05$):

$$f = 0,5264 \cdot \text{CD } 3 - 0,6111 \cdot \text{CD } 4 + 0,6197 \cdot \text{CD } 3 + \text{CD } 8 - 0,001124 \cdot \text{ИЛ-8} + 3,4623 \quad (1)$$

С учетом априорных вероятностей групп процент правильной классификации по всей «обучающей» выборке составил 93,4%, чувствительность 90,3%, специфичность 100%, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности выбранной системы признаков.

Наибольший вес в дискриминации пациентов имеет CD3+ относительное значение, далее CD4+ относительное значение, уровень ИЛ-8 сыворотки крови и CD3+CD8+ относительное значение.

Согласно разработанной методике, процедура диагностики для каждого больного заключается в вычислении значения дискриминантной функции для этого больного в соответствии с выражением (1) с последующим сравнением полученного значения $f_{\text{больного}}$ с пороговым значением $f_{\text{порог}}$. Если $f_{\text{больного}} < f_{\text{порог}}$, то наиболее вероятный прогноз течения хронического пиелонефрита – «ремиссия с частыми осложнениями», в противном случае, с высокой степенью вероятности, этот диагноз можно исключить.

Таким образом, получилось, что при прогнозировании состояния, характеризующего частые обострения ХП по одномерным критериям, самую лучшую эффективность демонстрирует ИЛ-8 сыворотки крови, при использовании многомерной дискриминантной модели – CD3+, CD4+, ИЛ-8 сыворотки крови, CD3+CD8+ в порядке убывания.

Мы использовали несколько методов для создания модели с возможностью прогнозирования течения ХП.

Для прогнозирования течения заболевания, характеризующегося частыми обострениями среди больных хроническим пиелонефритом, был применен метод логистической регрессии. При этом с помощью логистического регрессионного анализа построена математическая модель для прогнозирования вероятности развития обострения ХП в зависимости от показателей иммунограммы, концентрации интерлейкинов и лейкоцитарной формулы крови. В качестве критерия качества модели использовался процент правильной классификации. При оценке уравнений регрессии в режиме пошагового включения предикторов все признаки ранжировались в соответствии с их вкладом в модель, который определялся величиной статистики Вальда. Согласно полученным данным, наибольший вклад в модель вносят ИЛ-8 сыворотки крови ($p = 0,010$) и CD3+ (относительное значение (%)) ($p = 0,020$). Построенная модель значима при $p < 0,001$. В соответствии с полученными оценками коэффициентов уравнения регрессии вероятность (P) развития частых обострений ХП можно рассчитать в соответствии с выражением:

$$P = \frac{\exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8})}{1 + \exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8})} \quad (2)$$

где:

$$\exp(-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8}) = e^{-19,141 + 0,236 \cdot \text{CD3}(\%) + 0,021 \cdot \text{ИЛ-8}}$$

exp – число «е» (основание натурального логарифма, его значение равно 2,718282) в указанной степени.

Построенная математическая модель обладает достаточно высокой чувствительностью (93,5%) и несколько меньшей специфичностью (82,4%), что обеспечивает информационную способность на уровне 89,6%.

При использовании математической модели для диагностики конкретного больного прогноз положительного эффекта (состояние характеризующееся, как ХП с частыми обострениями) дается, если рассчитанная вероятность $P > 0,5$, отрицательного – при $P \leq 0,5$.

Для прогноза течения заболевания конкретного больного следует подставить значения его показателей CD3+(относительное значение) и ИЛ-8 сыворотки крови (пг/мл) в модель. Если рассчитанное значение P будет равно 0,5 и более, то данного пациента следует отнести к группе риска по состоянию, характеризующемуся частыми обострениями ХП.

Таким образом, проведенное статистическое моделирование течения ХП с использованием дискриминантного анализа и метода логистической регрессии на основании показателей иммунограммы, концентрации интерлейкинов и лейкоцитарной формулы крови показало высокую диагностическую эффективность методов и целесообразность их практического применения.

Использование моделей прогнозирования течения ХП является перспективной методикой для решения вопроса лечения и профилактики заболевания. Использование модели на основании метода логистической регрессии и обеспечивает информационную способность на уровне 89,6% (чувствительность 93,5%, специфичность 82,4%) при использовании в расчетах 2-х предикторов. В свою очередь, модель на основании дискриминантного анализа обладает более высокой информационной способностью на уровне 93,4% (чувствительность 90,3%, специфичность 100%) при использовании в расчетах 4-х предикторов.

Анализ данных, которые были получены при проведении исследования, показал преимущества применения иммуномодулятора у-D-

Glu-L-Trp в комплексном лечении ХП в активной фазе воспаления. А применения методик прогнозирования течения ХП основанных на показателях клеточного иммунитета и основных провоспалительных цитокинов являются научно обоснованными и перспективными для использования в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Включение в схему лечения пациентов с ХП в активной фазе воспаления иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp улучшает результаты лечения (уменьшает длительность симптомов общей интоксикации организма).

2. Включение в схему лечения пациентов с ХП в активной фазе воспаления иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp сопровождалось достоверным увеличением в крови абсолютных значений лимфоцитов, CD3+CD8+ и снижением уровня ИЛ-8 в сыворотке крови, в то время как в группе получавших стандартную этиотропную терапию уровень ИЛ-8 повышался.

3. Наиболее значимым иммунологическим фактором прогноза активизации хронического пиелонефрита является изменение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови.

4. Использование моделей прогнозирования течения хронического пиелонефрита является перспективной методикой для решения вопроса лечения и профилактики заболевания. Использование модели на основании метода логистической регрессии обеспечивает информационную способность на уровне 89,6% (чувствительность 93,5%, специфичность 82,4%) при использовании в расчетах 2-х предикторов. В свою очередь модель на основании дискриминантного анализа обладает более высокой информационной способностью на уровне 93,4% (чувствительность 90,3%, специфичность 100%) при использовании в расчетах 4-х предикторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Больным с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления, показано применение современного иммуномодулятора у-D-Glu-L-Trp.

2) Проводить курс иммунотерапии при хроническом пиелонефрите в активной фазе воспаления, следует вместе с началом антибактериальной терапии в течение 5 дней дозе 0,1 мг. Препарат вводится внутримышечно.

3) ИЛ-8 сыворотки крови значимый иммунологический фактор прогноза активизации хронического пиелонефрита.

4) Для экспресс-прогноза течения хронического пиелонефрита рекомендуется применение модели основанной на методе логистической регрессии, при использовании в расчетах 2-х предикторов: CD3+ сыворотки крови (относительное значение) и ИЛ-8 сыворотки крови.

5) Для экспресс-прогноза течения хронического пиелонефрита рекомендуется применение модели основанной на методе дискриминантного анализа, при использовании в расчетах 4-х предикторов: CD3+ сыворотки крови (относительное значение), CD4+ сыворотки крови (относительное значение), CD3+CD8+ сыворотки крови (относительное значение), ИЛ-8 сыворотки крови.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ИАВП – индекс активности воспалительного процесса

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-1b – интерлейкин-1бета

ИЛ-1 α – интерлейкин-1альфа

ИЛ-1РА – антагонист рецептора интерлейкина-1

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИМП – инфекция мочевых путей

С – специфичность

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ХП – хронический пиелонефрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Ч – чувствительность

AUC – Area Under Curve – площадь под кривой

IgA – иммуноглобулин А

TNF- α – фактор некроза опухоли

γ -D-Glu-L-Trp – синтетический дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошин, В.П. Фармакологические аспекты применения магнитно-лазерного излучения в лечении острого пиелонефрита / В.П. Авдошин, П.И. Мотин, М.И. Андрюхин // Сб. материалов пленума правления Всерос. общества урологов. – М., 2005. – С. 417.
2. Азикури, О.И. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при пиелонефрите / О.И. Азикури // Урол. и нефрол. – 1985. – № 2. – С. 10–11.
3. Акберов, Р.Ф. Современные методы лучевой диагностики хронического пиелонефрита и нефрогенной артериальной гипертензии / Р.Ф. Акберов, А.З. Шарафеев, А.Г. Нугайбеков // Казанский мед. журн. – 2005. – № 6. – С. 463–471.
4. Алгоритм лабораторной диагностики гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых путей / А.Е. Вершинин, В.М. Бондаренко, Т.С. Перепанова [и др.] // Клинико-лабораторная диагностика. – 2005. – № 9. – С. 15–29.
5. Алибаева, Г.Ф. Возбудители пиелонефрита и их чувствительность к антимикробным препаратам у пациентов с сахарным диабетом / Г.Ф. Алибаева, Т.В. Моругова, С.А. Чакрян, А.Д. Насырдинова, Б.Ш. Янбаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – №1. – С. 26–30.
6. Аль-Шукри, С.Х. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом / С.Х. Аль-Шукри, А.Г. Горбачев, И.В. Кузьмин // Урол. и нефрол. – 1997. – № 4. – С. 6–8.
7. 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.

8. Анализ некоторых аспектов обеспечения заместительной почечной терапией и гемодиализом в Российской Федерации / О.И. Аполихин, Н.В. Юргель, С.В. Бондарев, Е.В. Бебешко // Эксперим. и клин.урол. — 2010. — № 3. — С. 4–10.

9. Антошина, Н.Л. Хронический пиелонефрит и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.Л. Антошина, С.И. Михалевич // Мед. новости. — 2006.— № 2. — С. 24–33.

10. Аполихин, О.И. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев и др. // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — №1. — С. 4-10.

11. Арьев, А.Л. Терапевтические аспекты тубуло-интерстициального нефрита / А.Л. Арьев // Нефрологический семинар-96. — СПб. : ТНА, 1996. — С. 34–40.

12. Белицкая, Г.А. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Г.А. Белицкая, Е.Г. Гларизова, А.Д. Кожевников. — Киев-1 :Здоровь'я, 1998. — 205 с.

13. Белобородов, В.Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций / В.Б. Белобородов // Клин. фармакол. и тер. — 2005. — № 2. — С. 10–15.

14. Белолапенко, И.А. Клинико-диагностическое значение индуктора апоптоза – белка p53, интерлейкинов 8 и 10 в развитии преждевременного старения у работников астраханского газоперерабатывающего завода: дис. ... канд. мед.наук : 14.01.04 / Белолапенко Ирина Александровна. — Астрахань, 2011. — 23 с.

15. Бельчусова, Л.Н. Клинико-иммунологические изменения у больных с хроническим пиелонефритом и их коррекция в процессе лечения / Л.Н. Бельчусова, М.М. Газымов, Д.С. Марков // Актуальные вопросы клинической медицины: Сборник научных трудов к 200-летию со дня

рождения Н.И. Пирогова, Чебоксары: Издательство Чуваш. Ун-та, 2011. - С. 50-61.

16. Бельчусова, Л.Н. Динамика иммунологических показателей крови в процессе терапии у больных хроническим пиелонефритом / Л.Н. Бельчусова, Е.А. Гузрьянова, А.Н. Белова // Вестник ЧГУ. 2012. - №3. - С. 304-309.

17. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / Н.В. Орджоникидзе, А.И. Емельнова, В.О. Панов [и др.]. – М., 2009. – С. 131–135.

18. Бикбов, Б.Т.О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 гг. (Отчёт по данным регистра Российского диализного общества) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрол. и диал. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 204–275.

19. Богомолова, Л.Н. Бактерии приобретают устойчивость к новым антибиотикам / Л.Н. Богомолова //TheLancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1179.

20. Бриль, Д.Е. Влияние ронколейкина на иммунитет и гемостаз в норме и при хроническом пиелонефрите : дис. ... канд. мед.наук : /Д.Е. Бриль. – Чита, 2001. – 26с.

21. Булатова, А.В. Диагностическая значимость цитокинового профиля мочи при хроническом пиелонефрите у детей / А. В. Булатова, Т.П. Макарова, А.Н. Маянский // Казанский мед. журн. – 2010. –Т. 91, № 2. – С. 228–232.

22. Будылев, С.А. Анализ клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста // С.А. Будылин, А.Н. Селиванов, С.Г. Горелик, Э.В. Мудраковская. Фундаментальные исследования - 2014. - №10-10. - С. 1907-1910.

23. Бухарин, О.В. Бактерионосительство: Медико-экологический аспект / О.В.Бухарин, Б.Я. Усвятцов. – Екатеринбург : УрО РАН, 1996. – С. 1–6.
24. Бухарин, О.В. Место внутривидового фенотипического разнообразия в экологии *Escherichiacoli* и *Staphylococcus aureus* / О.В. Бухарин, В.А. Гриценко, Д.Г. Дерябин // Вестн. РАМН. – 1997. – № 3. – С. 34–40.
25. Бычковских, В.А. Клинико-иммунологическая эффективность хирургического лечения и иммунокоррекции у больных при хроническом обструктивном пиелонефрите единственной почки в раннем послеоперационном периоде : дис. ... д-ра мед. наук :14.03.09/ Бычковских Владимир Анатольевич. – Челябинск, 2012. – 336 с.
26. Вафина, Р.А. Критерии диагностики рецидива хронического пиелонефрита у детей в амбулаторных условиях / Р. А. Вафина, Г. Р. Сагитова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10(3). – С. 478–481.
27. Витковский, Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.0017; 14.00.16 / ВитковскийЮрий Антонович. – Чита, 1997. – 40 с.
28. Галактионов, В.Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М. : Академия, 2004. – 520 с.
29. Глазун Л.О. Ультразвуковое исследование сосудов почек : уч.-метод. пособие / Л. О. Глазун, Е. В. Полухина. – Хабаровск, 2003. – 58 с.
30. Горбачев, А.Г. Врачебная трудовая экспертиза при урологических заболеваниях / А.Г.Горбачев. – Л. : Медицина, 1986. – 224 с.
31. Грачева, И.Л. Возможности современной терапии хронического пиелонефрита в условиях дневного стационара / И.Л. Грачева, И.А. Казакова // Клиническая нефрология. 2011. - №1. - С. 39-45.
32. Гриценко, В.А. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии / В.А. Гриценко, А.А. Вялкова,

О.В. Бухарин // Рос.вестн. перинатол. и педиатр. – 1997. – № 42 (5). – С. 54–59.

33. Гулая, В.С. Биохимические показатели сыворотки крови при остром и хроническом пиелонефрите / В.С. Гулая // Сборник конференции НИЦ Социосфера. - 2014. - №27. - С. 23-25.

34. Давлатян, А.В. Плазмоферез в лечении осложненных форм острого гнойного пиелонефрита беременных / А.В. Давлатян, В.А. Бенцтанов // Урол. и нефрол. – 1995. – №1. –С. 23–25.

35. Давыдов, А.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении острого пиелонефрита у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Давыдов. – Барнаул, 1993. – 23 с.

36. Диагностическое значение определения уровня провоспалительных цитокинов в моче больных с гиперактивным мочевым пузырем / В.Н. Лесовой, И.А. Гарагатский, С.М. Колупаев, Л.С. Колупаева // Экспериментальная клин. мед. – 2011. – №2 (51). – С. 159–161.

37. Добровольская, М.Д. Клинико-биохимические и иммунологические аспекты применения иммуномодуляторов (Иммуновит) у больных с вторичным пиелонефритом на фоне нарушения обмена мочевой кислоты: автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.05 / Добровольская Марта Дмитриевна. – Тюмень : Б.и., 2005. – 22 с.

38. Довлатян, А.А. Интенсивная терапия при осложненных формах гнойного пиелонефрита беременных / А. А. Довлатян // Урология.– 2008. – № 2. – С. 10–14.

39. Долгов, А.Б. Значение маркеров воспаления у больных пиелонефритом / А.Б. Долгов // БМИК. – 2012. – № 2. – С.140.

40. Есилевский, Ю.М. Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский. – М. : МЕД прессинформ, 2007. – 368 с.

41. Значение нарушений механизмов самозащиты почки при хроническом гломерулонефрите / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // Клин. нефрология. – № 1. – 2011. – С. 8–14.

42. Зурочка, В.А. Изучение влияния иммуномодулятора "бестим" на активность иммунокомпетентных клеток *in vitro* и течение экспериментальной стафилококковой инфекции : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.36; 14.00.25 / Зурочка Владимир Александрович. – Челябинск, 2006. – 23 с.

43. Игнатова, М. С. Актуальные вопросы педиатрической нефрологии / М. С. Игнатова // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 11–16.

44. Иванов, В.В. Фармакоэкономическая эффективность фитотерапии в комплексном лечении пиелонефрита / В.В. Иванов, В.П. Саганов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2015. - №2 — С. 12-14.

45. Иммунозаместительная терапия в комплексном лечении хронического обструктивного пиелонефрита при гидронефрозе у детей / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, С.Н. Зоркин, С.М. Шариков // Вопр. современной педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 107–109.

46. Иммунотерапия пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания / О.Б.Чернышев, А.В. Петров, А.В. Демьянов, А.В. Ремезов, А.Ю. Семенов, М.А. Шатиль, А.С. Симбирцев, Н.А. Бубнова // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. – Вып. 4. – 2009. – С. 34–38.

47. Калугина, Г.Б. Хронический пиелонефрит : монография / Г.Б. Калугина, Н.С. Клушанцева, Л.Ф. Шехаб. – М., 1993. – С. 38–45.

Каприн, А.Д. Пиелонефрит. Клиника, диагностика и лечение / А.Д. Каприн, Р.А. Гафанов, К.Н. Миленин // Лечащий врач. – 2011. – Т. 2. – № 5—11.

48. Клименко, Н.А. Продукция интерлейкинов 1 β , 2 и 10 при хронических воспалительных заболеваниях с различной локализацией патологического процесса / Н.А. Клименко, М.А. Шелест, Т.В. Горбач //

Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" - 2014. - № 1. – С.75-80.

49. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов : учебное пособие / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. – М. : Янус-К, 2000. – 64 с.

50. Козлов, Р.С. Справочник по антимикробной терапии / Р.С. Козлов, А.В. Дехнича. – Смоленск : МЛКМЛК, 2010. – 416 с.

51. Кукаркин, Н.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность бестима у больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.36 / Кукаркин Николай Юрьевич. – Челябинск, 2006. – 21 с.

52. Лечение инфекционно-воспалительных урологических заболеваний и их осложнений эфферентными методами детоксикации / Н.А. Лопаткин, А.П. Данилков, В.А. Козлов [и др.] // Урол. и нефрол.– 1990. – № 4. – С. 3–9.

53. Лоран, О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. — М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 88 с.

54. Лоран, О.Б. Функциональное состояние почек у больных, перенесших гнойный пиелонефрит / О.Б. Лоран, Л. М. Синякова // Урология. 2007. № 5. С. 3-7.

55. Лоран, О.Б. Инфекции мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин / О.Б.Лоран, В.В. Рафальский //Антибактериальная терапия: практическое руководство / под ред. Л.С. Страгунского. – 2000. – С. 106–109.

56. Лоран, О.Б.Новый взгляд на лечение рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин / О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, И.В. Косова // Фарматека. – 2005. – №16. – С. 41–44.

57. Лоран, О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы: актуальные вопросы / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова // - М.: МИА, 2008. - С. 88.

58. Мальцева, Л. И. Особенности течения пиелонефрита у беременных женщин при урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекции / Л. И. Мальцева, М. Е. Железова, Л. Ф. Музеева // Сб. матер. II съезда нефрологов России. – М., 1999. – С. 1822–1823.

59. Мартынов, А.И. Оценка иммунного статуса человека в условиях воздействия химического и биологического фактора : пособие / А.И. Мартынов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.

60. Маянский, А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевой системы / А.Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 23–25.

61. Меркоданова, Ю.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей / Ю.А. Меркоданова, И.А. Утц // Саратовский науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7. – № 4. – С. 901–904..

62. Механизмы уропатогенности бактерий / В.А. Гриценко, Д.Г. Дерябин, Ю.А. Брудастов, О.В. Бухарин // Журн. микробиол. – 1998. – № 6. – С. 93–98.

63. Мешкова, Р.Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей / Р.Я. Мешкова. – Смоленск, 1998. – 133 с.

64. Мирошников, В.М. Эфферентные методы лечения в урологии / В.М. Мирошников, А.М. Эрман. – Астрахань, 1999. – 149 с.

65. Митюшкина, Т. А. Проблемы инфекции мочевыводящих путей у женщин (обзор литературы) / Т. А. Митюшкина // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 196–198.

66. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите / В.М. Попков, А.Б. Долгов, Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, Н.А. Варакин // Саратовский науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 110–115.

67. Мухин, Н.А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2002. – 384 с.

68. Мухин, Н.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, С.В. Моисеев // Тер. арх. — 2004. — № 9. — С. 5—11. Насыртдинова, А.Д. Цитокиновый профиль у больных хронически пиелонефритом на фоне сахарного диабета и его коррекция иммуномодуляторами циклофероном и полиоксидонием / А.Д.

69. Насыртдинова, Т.В. Моргунова, Г.Ф. Алибаева, С.А. Чакрян // Медицинский вестник Башкортостана 2013. - №1. - Т 8. - С. 56-60.

70. Неймарк, А. И. Применение препарата канефрон н в комплексном лечении хронического пиелонефрита / А. И. Неймарк, А. П. Сульдина, И. А. Батанина // Рос. мед. журн. – 2014. – № 6. – С. 23–26.

71. Неймарк, А.И. Влияние лазеротерапии на систему гемостаза у больных с хроническим пиелонефритом / А.И. Неймарк, З.Т. Малагония, Е.Б. Карабасова // Материалы пленума Правления Всерос. общ. урологов. – Екатеринбург, 15-18 октября 1996 г. – С. 181–182.

72. Неймарк, А.И. Эфферентные методы лечения урологических заболеваний / А.И. Неймарк. – Н.Новгород, 2000. – 168с.

73. Нефрологические маски урологических заболеваний / Н.А. Мухин, Ю.Г. Аляев, Л.В. Козловская, Д.В. Кочетков // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию поликлиники РАН. – М. : Наука, 2001. – С. 91–92.

74. Никольская, И.Г. Осложнения и сходы беременности при хронической почечной недостаточности / И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко, С.В. Новикова, Т.С. Будыкина, С.Н. Кокаровцева // Альманах клинической медицины. -2015. - №37 — С. 52-69.

75. Никольская, И.Г. Беременность при хронической почечной недостаточности: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии / И.Г. Никольская, С.В. Новикова, Т.С. Будыкина, Е.Б. Цивцивадзе, А.В. Микаэлян, Н.В. Егорова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012; 12 (6): 21-8.

76. Нуртдинова, Г. М. Уровни провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом и их изменения при комплексной терапии с применением иммуномодулятора - ликопида : дис. ... канд. мед.наук : 14.00.05 ; Башкирский гос. мед. университет / Нуртдинова Гузель Максutowна. – Уфа, 2003. – 110 с.

77. О состоянии заместительной почечной терапии ХПН в Российской Федерации в 1998 г. [Ежегодный отчет по данным Российского регистра] // Нефрология и диализ.—2000.—Т. 2, № 1–2.—С.4–24.

78. Особенности диагностики малосимптомного течения хронического пиелонефрита / С. Н. Шатохина, Л. А. Дасаева, И. С. Шатохина, В. Н. Шабалин, Е. М. Шилов // Клин. мед. – 2012. – №1. – С. 69–71.

79. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью / Н.Н. Корякова [и др.] // Тер. арх. – 2006. – Т. 7/8, № 5. – С. 14—17.

80. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб. : СОТИС, 1997. – С. 22–40.

81. Паскалев, Д. Клинико-лабораторные признаки, способствующие обострению хронического пиелонефрита / Д. Паскалев, С. Танчева // Нефрология. – 2007. – Т.11. – №1. – С. 83–86.

82. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова, Е.Ю. Пантелеева, А.Н. Трунов // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. –С. 23–27.

83. Переверзев, А.С. Инфекции в урологии / А.С.Переверзев. — Харьков : Факт, 2006. — С. 336–362.
84. Переверзев, А.С. Инфекции и воспаление в урологии / А.С. Переверзев, М.И. Коган. — М. : АБВ-пресс, 2007. — 215 с.
85. Петров, А. В. Изучение влияния γ -D-глутамил-L-триптофана («Бестима») на дифференцировку и функциональную активность Т-лимфоцитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Петров Александр Владимирович. — СПб., 2007. — С. 21.
86. Петров, С.В. Исследование цитокинового статуса при лечении пиелонефрита во время беременности для систем принятия решений / С.В. Петров, С.П. Серегин, А.А. Кузьмин, М.Н. Кузьмина // Известия Юго-Западного государственного университета. - 2012. - №4. - С. 56-60.
87. Петров, С.В. Анализ разномодальных изменений параметров иммунитета в зависимости от клинического варианта неосложненного пиелонефрита во время беременности для его прогнозирования / С.В. Петров, С.П. Серегин, А.В. Новиков, Н.М. Агарков // - Иммунология. - 2014. - №2. - С. 77-79.
88. Пиелонефрит / под ред. А.В. Люлько. — Киев : Здоровья, 1989. — С. 95–105.
89. Пинегин, Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Б.В. Пинегин // Иммуномодуляторы. Современные аспекты применения в практической медицине : материалы науч.-практ. конф. — СПб., 2003. — С. 1–6.
90. Плеханов, В.Н. Клинико-микробиологическая характеристика стационарных инфекций мочевыводящих путей у лиц трудоспособного возраста в условиях севера / В.Н. Плеханов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. - №1 (89). - С. 64-68.

91. Позняк А.Л., Старенченко В.В., Кацалуха В.В., Симбирцев А.С., Колобов А.А. // Инфекционные болезни : тезисы конференции. – 2007. – С. 25.

92. Попов, А.Ю. Применение некогерентного источника квантового излучения в комплексном лечении острого пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.40 / Попов Алексей Юрьевич. – М., 2004. – 23 с.

93. Применение полиоксидония в лечении калькулезного пиелонефрита / Н. И. Казеко, В. А. Жмуров, А. А. Боровский [и др.] // Урология. – 2006. – № 2. – С. 59–62.

94. Пытель, Ю.А. О патогенезе пиелонефрита у беременных в послеродовом периоде / Ю.А. Пытель, И.И.Золотарев, В.А. Григорян // Урол. и нефрол. – 1981. – № 4. – С. 47–54.

95. Пытель, Ю.А. Пиелонефрит. Издание 2-е / Ю.А. Пытель, С.Д. Голгорский. – М. : Медицина, 1977. – 287 с.

96. Рафальский, В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек / В.В. Рафальский // Consilium-medicum. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 5–8.

97. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М. : Литтера, 2003. – 1004 с.

98. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – С. 180–182.

99. Родоман, В.Е. Значение определения возбудителя заболевания острого необструктивного пиелонефрита и его устойчивости к антибактериальным препаратам для результатов лечения и возникновения рецидивов / В.Е. Родоман, А.И. Крюков// Вестник РНЦРР. – 2011. – №11. – С. 257–267.

100. Российские национальные рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. – М., 2015.

101. Руководство по урологии / под ред. Н.А. Лопаткина. – Т. 2. – М. : Медицина, 1998. – С. 334–347.

102. Рябов, С.И. Патогенез острого и хронического пиелонефрита :автореф. дис. ... канд.мед.наук / С.И. Рябов. – М., 1999. – 22 с.

103. Самсыгина, Г.А. Характеристика микробной колонизации новорожденных с перинатальной патологией / Г.А. Самсыгина, Е.Г. Бони // Педиатрия. – 1988. – №8. – С. 18–20.

104. Санникова, А.А. Влияние природных цитокинов ксеноселезенки на иммунные процессы и функциональное состояние почек у больных хроническим пиелонефритом / А.А. Санникова// Казанский мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 41–43.

105. Сахау, Н.Р. Клинико-диагностическая оценка состояния мембран эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом / Н.Р. Сахау // Нефрология. – 2005. – №1. – С. 47–51.

106. Серов, В. Н. Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Н.Стрижаков, С. А.Маркин. – М., 1997. – 436 с.

107. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.

108. Симбирцев, С.А. Новые подходы к клиническому применению b-лейкина – рекомбинантного интерлейкина 1-b человека / С.А .Симбирцев, С.А. Кетлинский, М.Л. Гершанович // Terramedia. – 2000, №1. – С. 3–6.

109. Синюхин, В.Н. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита / В.Н. Синюхин, Л.В.Ковальчук, Н.В. Чирун // Урология. – 2002. –№ 1. – С. 24–26.

110. Смирнов, А.В. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек/ А.В.Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология.— 2006.—Т. 10, № 1.—С. 7—13.

111. Статистическая информация. Заболеваемость населения России в 2013 году: в XII ч. – М.; 2014 г. [электронный ресурс] // МЗ РФ, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. // URL: <http://www.old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47/1>.

112. Тареева, И.Е. Нефрология. Руководство для врачей / И.Е. Тареева. — М. : Медицина, 2000. — С. 596–597, 688.

113. Тиктинский, О.Л. Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов / О.Л. Тиктинский. – Л. : Медицина, 1984. – 304 с.

114. Твердой, В.Е. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов фторхинолового ряда и β -лактамного рядов в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом / В.Е. Твердой, С.А. Осколков, В.А. Жмуров, Ю.А. Петрова, Н.В. Оборотова // Урология. - 2012. - №4.- С. 8-12.

115. Ткачук, В.Н. Антибиотикотерапия воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и мужских половых органов / В.Н. Ткачук // Актуальные вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний мочеполовых путей : материалы конф. – СПб., 2000. – С. 3–6.

116. Ткачук, В.Н. Иммунокорригирующая терапия острых гнойных воспалительных заболеваний почек / В.Н. Ткачук, Г.Е. Аркадьева, А.Х. Харфуш // У11 Пленум всесоюзного научного общества урологов : тезисы. – М., 1986. – С. 87.

117. Уварова, Е. В. Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии / Е. В. Уварова, Ф. Ш. Султанова // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 189–195.

118. Урология по Дональду Смиту : пер. с англ. под ред. к.м.н. В. М. Нечушкиной. – М. : Практика, 2005. – С. 243–244.

119. Фаст, М.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения бестима при вторичном сифилисе кожи и слизистых оболочек с давностью заболевания более 6 месяцев : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.11 / Фаст Мария Вячеславовна. – Челябинск, 2006. – 22 с.

120. Функциональные и лабораторные тесты в интенсивной терапии / В.А. Корякин, В.И. Страшнов, В.Н. Гуфarov, Д.А. Шелухин. – 1999. – 86 с.

121. Хайрутдинова, Н. Х. Состояние системы гемостаза у беременных с хроническим пиелонефритом : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н.Х. Хайрутдинова. – Ташкент, 1994. – С. 18.

122. Хан, М.А. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом / М.А. Хан, Е.В. Новикова // Педиатрия. - 2011. - Том 90 - №3. - С. 129-131.

123. Хотим, Е.Н. Фитотерапия хронического пиелонефрита и фитопрофилактика его обострений / Е.Н. Хотим, С.Н. Литвинович, Аппаду Кумара, Осамах Ал Баракат // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014 - № 3 (47) - С. 136-139.

124. Царегородцев, А. Д. Актуальные проблемы детской нефрологии / А. Д. Царегородцев // 3-й Рос. конгресс педиатров-нефрологов России : материалы конгресса. – СПб., 2003. – С. 3–6.

125. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уropатиями / П.В. Глыбочко, Д.А. Морозов, А.А. Свистунов [и др.] // Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2010.– № 2. – С. 52–57.

126. Чеботарева, Н.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (Обзор литературы)/ Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская // Нефрология и диализ. – 2006. – № 1. – С. 26–35.

127. Шарафеев, А.З. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита // Казанский мед.журн. – 2005. – №4. – С. 328–331.

128. Шарипова, Ф.Е. Внутрисосудистая фотомодификация крови в комплексе с ронколейкином в лечении больных хроническим пиелонефритом : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.40 / Шарипова Фазила Едгоровна. – СПб., 2006. – 22 с.

129. Шатылко, Т.В. Микробиологическая флора в урологических отделениях / Т.В. Шатылко, К.В. Трощановский // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – №4. – С. 419.

130. Шехтман, М.М.Почки и беременность / М.М. Шехтман, В.В. Павлов, О.И. Линева. – Самара: Перспектива, 2000. – 256 с.

131. Эрман, А.М. Ультрафиолетовое облучение в комплексном лечении острого пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.40 / Эрман Анатолий Михайлович. – М., 1998. – 26 с.

132. Эфферентные методы лечения и УФОК в нефрологической практике / М.В. Петренко, В.Л. Гамцук, В.В. Езерский, А.Ю. Бевзенко // Нефрология. – 2005. – №2. – С. 73–75.

133. Яковлев, С.В. Антибактериальная терапия обострения хронического пиелонефрита в стационаре // Consilium Medicum. – 2003. – Т.05. – № 7. – С. 20–32.

134. Яковлев, С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей / С.В. Яковлев // Consilium medicum. – 2001. – № 7. – С. 300–306.

135. Acute inflammatory effects of a monocyte-derived neutrophil-activating peptide in rabbit skin / S.J. Foster, D.M. Aled, J.-M. Schroder, E. Christophers // Immunology. – 1989. – Vol. 67. – P. 181–183.

136. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy / T.M. Hooton, R. Besser, B. Foxman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 75–80.

137. Arend, W.P. Interleukin-1 receptor antagonist: A new member of the interleukin-1 family / W.P. Arend // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1445-1451.
138. Atkins, E. Pathogenesis of fever/ E. Atkins // *Physiol. Rev.* – 1960. – Vol. 40. – P. 580–646.
139. Baggiolini, M. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines, CXC and CC chemokines / M. Baggiolini // *J. Molecular. Basis of inflammation.* – 1994. – Vol. 3. – P. 3–11.
140. Berg, R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract / R.D. Berg // in: *Medical aspects of microbial ecology.* – 1993/1994. – №7/8. – C. 53–69.
141. Biologic properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist/ W.P. Arene, H.G. Welgus, R.C. Thompson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85. – P. 1694–1697.
142. Bishayi, B. Identification and Characterization of Specific Receptor for Interleukin-8 from the Surface of Human Monocytes/ B. Bishayi, A.K. Samanta // *Scand. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 43 (5). – P. 531–536.
143. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital/ P. Cassier, S. Lallechère, S. Aho, K. Astruc, C. Neuwirth, L. Piroth, P. Chavanet // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011 Nov. – Vol. 17(11). – P. 1746–1751.
144. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence / J.C. Acosta, A. O'Loughlen, A. Banito, M.V. Guijarro, A. Augert, S. Raguz, M. Fumagalli, M. DaCosta, C. Brown, N. Popov, Y. Takatsu, J. Melamed, F. d'Adda di Fagagna, D. Bernard, E. Hernando, J. Gil // *Cell.* – 2008. – Vol. 133. – P. 1006–1018.
145. Clot, J. immunité anti-infectieuse. Mécanismes, facteurs, spécifiques et non spécifiques / J. Clot // *Rev. Prat. (Paris).* – 1994. – Vol. 44. – P. 2505–2512.

146. Coresh, V. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / V. Coresh, B.C. Astor, T. Green [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41(1).—P. 1—12.

147. Coussens, L.M. Inflammation and cancer / L.M. Coussens, Z. Werb // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 860–867.

148. Differential diagnosis by laboratory medicine / V. Marks [et al.]. — Springer Verla, 2002. — P. 234–240.

149. Dinarello, C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1family / C.A. Dinarello // *Ann. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 519–550.

150. Dinarello, C.A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery / C.A. Dinarello // *FASEB J.* — 1994. — Vol. 8. — P. 1314–1325.

151. Dielubanza, E. J. Urinary Infections in Women / E. J. Dielubanza, A. J. Schaeffer // *Medical clinics.* — 2011, Vol. 95 — P. 27 – 41.

152. Drekonja, D.M. Urinary tract infection / D.M. Drekonja, J.R. Johnson // *Prim. Care.* — 2008. — Vol. 35. — P. 345–367.

153. Elner, V.M. Human corneal interleukin 8. IL-1 and TNF induced gene expression and secretion / V.M. Elner // *American J. of Pathology.* — 1991. — Vol. 139. — P. 977–988.

154. Epidermal cell (keratinocyte)-derived thymocyte-activating factor (ETAf) / T.A. Luger, B.M. Stadler, S.I. Katz, J.J. Oppenheim / *J. Immunol.* — 1981. —Vol. 127(4). — P. 1493–1498.

155. Ferguson, M.A. Biomarkers of Nephrotoxic Acute Kidney Injury / M.A. Ferguson, V.S. Vaidya, J.V. Bonventre // *Toxicology.* — 2008. — Vol. 245, № 3. — P. 182–193.

156. Fester, P. Determinants of cardiorenal damage progression in normotensive and never—treated hypertensive subjects / P. Fester, J. Ribstein, G. du Cailar, A. Mimran // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67 (5). — P. 1974—1979.

157. Gabay, C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 232–241.
158. Glomerular expression of interleukin receptor antagonist and interleukin-1B genes in antibody-mediated glomerulonephritis / W.K. Tam F., J. Smith, S.J. Cashman [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 126–136.
159. Gupta, K. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections / K. Gupta, T.M. Hooton, W.E. Stamm // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 41–50.
160. Gupta, K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women / K. Gupta, D. Scholes, W.E. Stamm // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 736–738.
161. Gyssens, I.C. Antibiotic policy / I.C. Gyssens // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2011 Dec. – Vol. 38, Suppl. – P. 11–20.
162. Hooton, T.M. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection / T.M. Hooton, W.E. Stamm // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 11, № 3. — P. 551–581.
163. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women / T.M. Hooton // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2001. – Vol. 17. – P. 259–268.
164. Human detrusor smooth muscle cells release interleukin-6, interleukin-8, and RANTES in response to proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alfa / K. Boucheloché, S. Alvarez, J. Horn [et al.] // *Urology.* – 2006 Jan. – Vol. 67(1). – P. 214–219.
165. Human interleukin-1 beta gene / G. Bensi, G. Raugei, E. Palla [et al.] // *Gene.* – 1987. – Vol. 52. – P. 95–101.
166. Interleukin-1 gene (IL1) assigned to long arm of human chromosome 2 / A.C. Webb, K.L. Collins, P.E. Auron [et al.] // *Lymphokine Res.* – 1986. – Vol. 5. – P. 77–85.

167. Kim, A. Pyelonephritis [electronic resource] / A. Kim, M. Goldberg, A. Gulati, R. C. Jones // Clinical Key, Published October 13, 2010.
168. Kimata, H. Interleukin 8 selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells / H. Kimata // J. Exp. Medicine. – 1992. – Vol. 176. –P. 1227–1232.
169. Kuna, P. Interleukin 8 inhibits histamine release from human basophils induced by histamine, releasing factors connective tissue activating peptide III and IL-3 / P. Kuna // J. Immun. – 1991. –Vol. 147. –P. 1920–1924.
170. Lindholm, B. Genetics/genomics in chronic kidney disease – towards personalized medicine? / B. Lindholm, J.J. Carrero [et al.] // Seminars in Dialysis 2009. – Vol. 22(4). – P. 417–422.
171. Lison, A.E. Pyelonephritis: Definition, Atiologie, Patogenese, Diagnostik und Therapie / A.E. Lison, H. Loose // Urologe, Ausg. A. – 1981. – BD.20, № 1. – S. 19–24.
172. Lynch, T. J. Choosing Optimal Antimicrobial Therapies / T. J. Lynch // Medical clinics. – 2012, Vol. 96 – P. 1079 – 1094.
173. Mabeck, C.E. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in nonpregnant women / C.E. Mabeck // Prostgrad Med. J. – 1972. – Vol. 48. – P. 69–75.
174. Male, D. Adaptive and innate immunity / D. Male, I. Roitt // In: Immunology / I. Roitt, J. Brostoff, D. Maleeds.– USA : Gover Medical Publishing, 1990. – P. 125–127.
175. Mazzulli, T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management / T. Mazzulli // J. Urol. – 2002 Oct. – Vol. 168(4 Pt. 2). – P. 1720–1722.
176. Mohan, K. Therapy with a combination of low doses of interleukin-12 and cloroquine completely cures blood-stage malaria, prevents severe anemia, and induces immunity to re-infection/ K. Mohan, H. Sam, M. Stevenson // Infect. immun. – 1999. –Vol. 67. – P. 513–519.

177. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor / A. Scbnider, U. Panzer, G. Zabner, [et al.] // *Kindley Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 135–144.

178. Munter, P. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction / P. Munter, J. Coresh, J.C. Smith [et al.] // *Kidney int.*—2000.—Vol. 58 (1).—P. 293—301.

179. Nicolle, L.E. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis / L.E. Nicolle // *Urol. Clin. North An.* – 2008. – Vol. 35(1). – P. 1–12.

180. Norman, J. The role of cytokines in the pathogenesis of pancreatitis / J. Norman // *Am. J. Surg.* – 1998. – N 175. – P. 76–83.

181. Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children / K. Roth, H. Koo, S. Spottwood, J. Chan // *Clin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 41 (5). – P. 309–314.

182. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network / T. Kuilman, C. Michaloglou, L.C. Vredeveld, S. Douma, R. van Doorn, C.J. Desmet, L.A. Aarden, W.J. Mooi, D.S. Peeper // *Cell.* – 2008. – Vol. 133. – P. 1019–1031.

183. Persistent inflammatory response in stroke survivors / N.B. Beamer, G. Sexton, M. Wym [et al.] // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50 (6). – P. 1722–1728.

184. Pinto-Sietsma, S.J. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons / S.J. Pinto-Sietsma, J. Mulder, W.M. Janssen [et al.] // *Ann. Intern. Med.*—2000.—Vol. 17, suppl. 133 (8).—P. 585—591.

185. Priestle, J.P. Crystallographic refinement of interleukin 1 beta at 2.0 Å resolution / J.P. Priestle, H.P. Schär, M.G. Grütter // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 9667–71.

186. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and

outcome of disease/ K. Fassbender, S. Rossol, T. Kammer [et al.] // J. Neurol. Sci. – 1994. – Vol. 122. – P. 135–139.

187. Ransohoff, P.M. Chemokines in immune-mediated inflammation of the central nervous system / P.M. Ransohoff, A. Glabinski, M. Tani // Cytokine Growth Factor Rev. – 1996. – Vol. 7 (1). – P. 35–46.

188. Ribeiro, R.A. IL-8 causes in vivo neutrophil migration by a cell, dependent mechanism / R.A. Ribeiro // Immunology. – 1991.–Vol. 72. –P. 472–477.

189. Schiepati, A. Renal disease as a public health problem. Epidemiology, social and economic implications / A. Schiepati, G. Remmuzi // Kidney Int.— 2005.—Vol.68.—P.7—10.

190. Schneide, H-J. New therapeutic approach for recurrent urinary tract infections. Marked reduction in reccurents rate in women with uncomplicated cystitis – few side effects, high compliance / H-J. Schneide // Der allgemeinartzt. – 1990. – Vol. 12. – P. 626–633.

191. Sedor, J.R. Interleukin – 1 and the mesangial ceel / J.R. Sedor, Y. Nakazato, M. Konieczkovski // Kidney Int. – 1992. – Vol. 41. – P. 595–599.

192. Service, R.F. Triggering the first line of defense / R.F. Service // Science. – 1994. – Vol. 265. – P. 1522–1524.

193. Siddiqui, H. Assesing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons / H. Siddiqui, A. J. Nederbragt, K. Lagesen et al. // BMC Microbiol. – 2011. – Vol. 11. – P. 244-251.

194. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics / J. Carlet, P. Collignon, D. Goldmann, H. Goossens, I.C. Gyssens, S. Harbarth, V. Jarlier, S.B. Levy, B. N'Doye, D. Pittet, R. Richtmann, W.H. Seto, J.W. van der Meer, A. Voss // Lancet. – 2011 Jul. – Vol. 378(9788). – P. 369–371.

195. Structure of interleukin 1 alpha at 2.7-A resolution / B.J. Graves, M.H. Hatada, W.A. Hendrickson [et al.]// Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 2679–2684.

196. Suppression of experimental glomerulonephritis by the Interleukin-1 receptor antagonist: inhibitor of intercellular adhesion molecule-1 expression / D.J. Nikolic-Paterson, H.Y. Lan, P.A. Hill, [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – Vol. 4. – P. 1695–1700.
197. Tanaka, H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka [et al.] // Kidney Int.—2006.— Vol. 69 (2).— P. 369—374.
198. Urinary proinflammatory cytokine response in renal transplant recipients with polyomavirus BK viruria / M. Sadeghi, V. Daniel, P. Schnitzler [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 88, № 9. – P. 1109–1116.
199. Vudli, M. Terapevticheskiy spravochnik Vashing-tonskogo universiteta / M. Vudli, A. Ujelan. – M. : Praktika, 1995. – 831 s.
200. Wang, M. Citokine regulation of the matrix metalloproteinases and their inhibitors in human papillomavirus prostatic tumor lines / M. Wang, K. Fudge, J. Rhinn // J. immunol. – 2000. – Vol. 2, № 22. – P. 234–236.
201. Wiedermann, B. Changing resistance patterns in urinary tract infections: global perspectives and treatment consequences / B. Wiedermann // Clin. Drug Invest. – 2001. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 1–24.
202. Woolf, A. Congenital obstructive uropathy: its origin and contribution to end-stage renal disease in children / A. Woolf, N. Thiruchelvam // Adv. Ren. Replace Ther. – 2001. – Vol. 8 (3). – P. 157–163.