© И.М.Холименко, А.И.Конопля, О.И.Братчиков, Н.А.Быстрова, М.Ю.Маврин, М.Н.Шатохин, 2017
УДК 616.61-002.3-036.11 : 612.015.32

И.М. Холименко[1], А.И. Конопля[2], О.И. Братчиков[1], Н.А. Быстрова[2], М.Ю. Маврин[4], М.Н. Шатохин[3]

ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОСТРОМ СЕРОЗНОМ И ГНОЙНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

[1]Кафедра урологии, [2]кафедра биохимии Курского государственного медицинского университета, [3]кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва; [4]Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва, Россия

I.M. Kholimenko[1], A.I. Konoplya[2], O.I. Bratchikov[1], N.A. Bystrova[2], M.Y. Mavrin[4], M.N. Shatokhin[3]

OXIDATIVE STRESS IN ACUTE SEROUS AND PURULENT PYELONEPHRITIS

[1]Department of Urology, [2]Department of Biochemistry, Kursk State Medical University, [3]Department of endoscopic urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; [4]Scientific Clinical Centre Joint-Stock Company «Russian Railways», Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить состояние про- и антиоксидантной системы на системном и локальном уровне при остром серозном и гнойном пиелонефрите (ОСП, ОГП). *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Изучен оксидантный статус 62 пациентов с ОСП и ОГП в стадии ремиссии, рандомизированных по возрасту, полу, минимальному количеству сопутствующих заболеваний. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Установлено, что при ОСП, в большей степени при ОГП, на системном (плазма крови, эритроциты) и локальном уровнях (моча) повышается концентрация стабильных метаболитов оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов (ацилгидроперекисей, малонового диальдегида) и снижается активность антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза в плазме крови, моче и эритроцитах). После комплексного лечения изученные показатели при ОСП могут полностью нормализоваться, а при ОГП подвергаются лишь минимальной коррекции. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Полученные результаты раскрывают изменения оксидантного статуса, происходящие при ОСП и ОГП, а также подтверждают необходимость включения в комплексное лечение данной патологии препаратов с антиоксидантным и цитопротекторным действием.

Ключевые слова: острый серозный пиелонефрит, острый гнойный пиелонефрит, оксидантный стресс.

ABSTRACT

THE AIM: To study the state of the pro- and antioxidant system at the systemic and local level in acute serous and purulent pyelonephritis (ASP, APP). *PATIENTS AND METHODS.* Oxidative status was studied in 62 patients with ASP and APP, randomized by age, sex, the minimum number of co-morbidities in remission. *RESULTS.* It was found that the ASP, to a greater extent with the APP on the system (blood plasma, red blood cells) and local level (urine) increases the concentration of stable metabolites of nitric oxide, increases the content of lipid peroxidation products (alkyl hydroperoxides, malonic dialdehyde) and decreases the activity of the antioxidant system (superoxide dismutase levels, catalase, in plasma, urine and erythrocytes). After the comprehensive treatment of the studied indices at ASP are corrected or normalized, and at APP are subject to a minimum correction. *CONCLUSION*. The results reveal changes of oxidative status occurring in acute serous and purulent pyelonephritis, and also confirm the need for the comprehensive treatment of this disease using drugs with antioxidant and cytoprotective effects.

Key words: acute serous pyelonephritis, acute purulent pyelonephritis, oxidative stress.

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее распространенным заболеваниям, встречающимся в практике врачей различных специальностей как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, относят инфекции мочевыводящих путей. Частота встречаемости острого пиелонефрита в России составляет 100 больных на 100 000 человек, у женщин наблюдается в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, имеет стойкую тенденцию к росту заболеваемости, частоты обострений, хронизации процесса, инвалидизации и смертности [1, 2].

Реализация защитных функций врожденного иммунитета при остром пиелонефрите происходит в рамках воспалительной реакции, инициирующейся локально (тучными клетками, макрофагами и т.д.) в ответ на воздействие патогенных бактерий. Развивающиеся процессы, в первую очередь, направлены на изменение местного кровотока и привлечение лейкоцитов из крови в очаг воспаления. Движение клеток осуществляется

Конопля А.И. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: 8(910) 317-87-88; e-mail: konoplya51@mail.ru

благодаря их взаимодействию с молекулами адгезии, хемокинами и активации ряда рецепторов. Нейтрофилы обеспечивают первую линию защиты от антигенов различной природы при реализации их основной фагоцитарной функции, которая состоит в создании оптимальных условий для киллинга и цитолиза патогенов. Эффективность фагоцитоза обусловлена не столько поглощением патогена, сколько его разрушением внутри клетки. Киллинг происходит в фаголизосомах фагоцитов, где содержатся факторы, разрушающие микроорганизмы: активные формы кислорода, азотистые метаболиты, кислород- и оксид азотанезависимые факторы [3, 4]. При их избыточном выделении и накоплении на местном и системном уровнях, а также при нарушении равновесия между оксидантами и факторами антиоксидантной защиты возникает оксидантный стресс, которому, наряду с иммунными нарушениями в патогенезе заболеваний мочевыводящей системы, придают большое значение [5, 6].

Анализ литературы последних лет свидетельствует об увеличение частоты и атипичного течения пиелонефрита. Это обусловлено возросшей вирулентностью микроорганизмов, изменением характера течения инфекционного процесса в почке вследствие иммунных и оксидантных реакций. Острый инфекционно-воспалительный процесс может заканчиваться выздоровлением, однако, до 40% случаев трансформируются в хроническую форму заболевания [2, 7].

Несмотря на то, что основные механизмы мембранодестабилизации, приводящие к хронизации и прогрессированию пиелонефрита, известны, ряд из них требуют уточнения и переосмысления. Характер лечения больных с острым пиелонефритом определяется патогенезом и особенностями клинического течения заболевания. При первичном серозном пиелонефрите показано консервативное лечение, при вторичном серозном и гнойном пиелонефрите, помимо антибактериальной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии, показано хирургическое лечение [1, 8, 9]. Кроме того, в зависимости от формы заболевания необходимо решение вопросов о применении в комплексном лечении острого пиелонефрита препаратов с антиоксидантными, цитопротекторными и иммуномодулирующими эффектами. Дополнительно показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут служить информативными тестами для оценки тяжести заболевания, его прогноза, эффективности лечения и проведения профилактических мероприятий.

Целью исследования стало изучение состояния про- и антиоксидантной систем на системном и локальном уровне при остром серозном (ОСП) и гнойном (ОГП) пиелонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились пациенты с диагнозом острый пиелонефрит, проходившие стационарное лечение в период 2014–2015 гг. в урологическом отделении ОБУЗ ГБ СМП г. Курска и урологическом центре НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» (Москва). Всем больным проводили комплексное обследование в соответствии с клиническим стандартами.

В исследование были включены 62 пациента (56 женщин и 6 мужчин в возрасте 41,5±3,9 года) с верифицированным диагнозом ОСП или ОГП. Критериями включения в исследование были: вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных фармакологических препаратов и нефармакологических методов воздействия, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения были: двусторонний процесс, наличие специфических инфекций, передаваемых половым путем, инфравезикальной обструкции, соматической патологии в фазе обострения, аллергических реакций на проводимое лечение.

Больные с ОСП (1-я группа) получали консервативную терапию: комбинированную антибактериальную (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны) внутривенно, инфузионно-дезинтоксикационную, противовоспалительную. Кроме этого, назначали дезагреганты и антикоагулянты. Пациентам с ОГП (2-я группа) выполняли оперативное пособие на пораженной почке с целью ее дренирования, включающее в себя чрескожную нефростомию (66% больных) или открытую нефростомию (34% больных) с иссечением гнойных элементов. После дренирования назначали стандартную антибактериальную (меропенем инфузионно), инфузионно-дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию. По показаниям применяли также дезагреганты, антикоагулянты и витамины.

Забор крови и мочи производили до начала комплексного лечения и перед выпиской на 10–11-е сутки после начала лечения. Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали общепринятыми методами по содержанию в плазме крови, утренней порции мочи и эритроцитах продуктов

деградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты – малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекиси (АГП). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов. Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень неоптерина выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора компании «IBL», а общий оксид азота с использованием двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитрит-редуктазы с последующим измерением общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением коммерческого набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Великобритания). Содержание С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм с использованием коммерческих наборов.

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов в крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографина (d=1,077), оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали спектрофотометрически при помощи спектрофотометра PD 303 S Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН).

Группа контроля включала 15 здоровых доноров добровольцев того же возраста.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического±ошибка средней. Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения, при ОСП и ОГП отмечались в основном однотипные изменения в стандартных лабораторных показателях (в крови – лейкоцитоз с повышением количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение % содержания лимфоцитов, эозинопения, увеличение СОЭ, индексов лейкоцитарно-токсического и сдвига лейкоцитов, концентрации билирубина, креатинина, СРБ; в моче – лейкоцитурия, эритроцитурия, микроальбуминурия, повышение содержания эпителиальных клеток). Кроме этого, в сыворотке крови и моче пациентов с ОСП выявлено снижение концентрации цистатина, а у больных с ОГП в сыворотке повышение содержания мочевины и мочевой кислоты, а в моче – белка. Проведенное комплексное лечение способствовало нормализации или значительной коррекции всех измененных показателей как при ОСП, так и при ОГП, что не объясняет длительность периода реабилитации пациентов с данными формами острого пиелонефрита и существенным отсутствием статистически значимых показателей для их дифференцировки (табл. 1).

Если период реабилитации у пациентов с ОСП составил 8,73±0,32 койко-дня, то у больных с ОГП – 20,33±1,76, что практически не отличается от литературных данных. Так, при остром неосложненном пиелонефрите через 7 дней от начала лечения была достигнута эрадикация возбудителей заболевания, а к 14–16-му дню нормализовались анализы крови и мочи у всех больных, при гнойно-деструктивных формах острого пиелонефрита купирование атаки пиелонефрита и нормализация анализов происходили на 21±1,4-й койко-день [10, 11].

Данные стандартного лабораторного обследования подтвердили данные литературы о том, что при остром пиелонефрите или обострении хронического современные ультразвуковые и рентгеновские методы (КТ, МРТ) информативны лишь при наличии выраженной деструкции паренхимы почек (абсцессы, карбункулы) [8, 9, 12]. В нашей работе на дооперационном этапе при инструментальном обследовании выявлены карбункулы и апостемы в 60% случаев, а интраоперационно данные изменения установлены у 40% пациентов.

У пациентов с ОСП до начала лечения в плазме крови установлено увеличение концентрации продуктов ПОЛ (МДА и АГП), стабильных мета-

Таблица 1

Лабораторные показатели крови и мочи у больных с ОСП и ОГП (M±m)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4	5
			Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
				серозный		гнойный	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кровь							
Эритроциты		10^{12}/л	4,2±0,2	4,3±0,1	4,0±0,1	4,3±0,1	4,1±0,2
Гемоглобин		г/л	141,4±6,3	139,7±4,1	130,3±3,6	137,2±4,4	129,9±8,4
Цветной показатель		-	0,95±0,02	0,98±0,01	0,98±0,02	0,95±0,01	0,96±0,01
СОЭ		мм/ч	9,3±22	21,5±3,5*1	24,9±1,4*1	24,3±2,8*1	22,5±4,5*1
Лейкоциты		10^9/л	6,8±0,5	12,8±1,1*1	5,8±0,4*2	11,9±1,1*1	6,5±0,4*4
Ней-трофилы	ПЯ	%	4,00,5	8,0±1,4*1	3,0±0,5*2	11,1±1,8*1	4,8±0,7*4
		10^9/л	0,25±0,03	1,1±0,2*1	0,2±0,03*2	1,4±0,2*1	0,3±0,05*4
	СЯ	%	56,4±2,4	73,0±1,7*1	58,0±1,8*2	68,1±2,4*1	57,8±2,6*4
		10^9/л	3,6±0,3	9,3±0,7*1	3,4±0,3*2	8,3±0,9*1	3,8±0,3*4
Лимфоциты		%	33,2±2,1	16,0±1,6*1	33,0±1,7*2	17,7±1,9*1	28,3±2,4*4
		10^9/л	2,2±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,2	1,8±0,2
Эозинофилы		%	1,9±0,06	0,3±0,06*1	1,2±0,03*1,2	0,3±0,05*1	1,3±0,05*1,4,5
		10^9/л	0,18±0,02	0,04±0,02*1	0,06±0,01*1	0,02±0,01*1	0,08±0,03*1,4
Моноциты		%	4,5±0,2	2,8±0,2*1	4,9±0,5*2	2,8±0,3*1	5,9±0,5*1,4
		10^9/л	0,4±0,03	0,4±0,05	0,3±0,02*1,2	0,4±0,03	0,5±0,08
ЛИИ		-	1,5±0,03	5,0±0,1*1	1,6±0,02*2	4,5±0,2*1	2,0±0,03*1,4
ИСЛ		-	1,7±0,04	5,1±0,2*1	1,7±0,05*2	4,5±0,3*1	2,0±0,04*1,4
Общий белок		г/л	65,9±4,9	72,6±3,4	72,2±4,7	67,1±2,1	66,1±3,4
Билирубин общий		мкмоль/л	9,1±0,9	17,0±2,8*1	13,9±1,1*1	14,3±1,4*1	11,1±1,1*4
Билирубин непрямой		мкмоль/л	6,0±0,7	10,0±1,7*1	8,9±1,6*1	10,3±1,7*1	7,1±0,7*4
Билирубин прямой		мкмоль/л	3,1±0,5	7,0±1,4*1	5,0±0,6*1	4,3±0,9*2	4,0±0,6
Мочевина		ммоль/л	4,1±0,4	4,2±0,3	4,8±0,5	10,5±1,9*1,2	5,3±1,2*4
Мочевая кислота		мкмоль/л	220,5±14	238,8±16,1	225,1±13,5	301,5±26,7*1,2	246,4±15,2*4
Креатинин		мкмоль/л	75,0±5,5	87,1±6,1*1	76,7±5,5	111,0±20,2*1	88,9±16,3
Цистатин		мг/л	0,75±0,05	0,46±0,07*1	0,68±0,06*2	0,78±0,05*2	0,66±0,07
СРБ		мг/дл	2,8±0,2	4,9±0,6*1	2,7±0,1*2	5,6±0,7*1	3,2±0,2*4
Моча							
Белок		г/л	0,03±0,01	0,02±0,01	0,04±0,02	0,16±0,05*1,2	0,06±0,03*4
Удельный вес		г/л	1014,0±2,	1013,9±1,6	1017,7±3,4	1013,5±2,2	1015,4±2,2
Лейкоциты		п/зр	2,2±0,8	50,1±8,6*1	3,5±1,0*2	39,4±7,6*1	9,9±2,9*1,4
Эритроциты		п/зр	1,4±0,6	3,1±0,7*1	1,7±0,3*2	10,1±1,2*1,2	1,9±0,4*4
Эпителиальные клетки		п/зр	2,4±0,5	6,1±1,2*1	3,2±0,6*2	5,6±1,2*1	2,6±0,4*4
Цистатин		мг/л	0,22±0,02	0,07±0,02*1	0,26±0,02*2	0,28±0,07*2	0,23±0,01
Микроальбумин		мг/л	16,4±1,3	58,5±4,7*1	42,8±4,2*1	92,8±9,3*1,2	63,2±8,0*1,4

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: звездочкой отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между показателями у больных с ОСП и ОГП; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

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

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,24±0,02	0,75±0,08*1	0,74±0,04*1	4,4±0,2*1,2	1,3±0,09*1,4
АГП	у.е.	0,13±0,01	0,38±0,03*1	0,3±0,02*1,2	1,3±0,06*1,2	0,64±0,06*1,4
ОАА	%	41,0±0,5	36,3±0,4*1	40,7±0,3*2	37,4±0,3*1	36,3±0,4*1
СОД	у.е.	15,7±0,4	16,6±0,5	18,3±0,5*1,2	8,3±0,4*1,2	16,6±0,5*4
Каталаза	мкат/л	11,2±0,2	15,4±0,5*1	16,3±0,5*1	8,6±0,3*1,2	10,7±0,7*4
Неоптерин	нмоль/л	4,2±0,3	4,6±0,2	4,0±0,5	3,1±0,1*1,2	3,9±0,2*4
CM_{NO}	мкмоль/л	0,8±0,02	1,7±0,1*1	1,9±0,08*1	2,4±0,05*1,2	1,6±0,03*1,4

болитов оксида азота и активности каталазы, снижение ОАА. Без изменения остались активность СОД и уровень неоптерина. После проведенного лечения ОАА нормализовалась, увеличилась активность СОД и снизилась концентрация МДА.

У больных с ОГП исходно, по сравнению с ОСП, выявлено дальнейшее повышение концентрации МДА, АГП и $СМ_{NO}$, снижение ОАА, активности СОД, каталазы и содержания неоптерина. На момент окончания комплексного лечения нормализовалось содержание неоптерина, улучшилась активность ферментов антиоксидантной защиты, уровни МДА, АГП и стабильных метаболитов оксида азота (табл. 2).

В моче у больных с ОСП выявлено повышение содержание МДА, АГП, $СМ_{NO}$, активности каталазы при нормальной активности СОД и концентрации неоптерина. После лечения нормализовалось содержание АГП и стабильных метаболитов NO, увеличивалась активность СОД, снижалась концентрация МДА. При ОГП исходно более значительно, чем у пациентов с ОСП, повышался уровень продуктов ПОЛ и $СМ_{NO}$, были снижены факторы антиоксидантной защиты. После проведенного комплексного лечения нормализовались уровень неоптерина и активность ферментов антиоксидантной защиты, отмечалась тенденция к нормализации остальных исследованных показателей (табл. 3).

При изучении оксидантного статуса эритроцитов выявлено, что у пациентов с ОСП повышена концентрация МДА и АГП при неизмененных остальных исследованных параметрах. После лечения содержание показателей ПОЛ нормализовалось. У больных с ОГП, по сравнению с ОСП, в большей степени оказались повышены показатели ПОЛ и концентрация нитритов и нитратов, снижена активность антиоксидантных ферментов. После комплексного лечения активность каталазы и содержание АГП нормализовались, концентрация МДА, $СМ_{NO}$ и активность СОД корригировались, но не до показателей здоровых доноров (табл. 4).

При поступлении в клинику у пациентов с ОСП выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов в периферической крови (снижение ФИ, ФЧ и ИАФ). Одновременно с этим оказалась повышенной активность кислородзависимых систем полиморфно-ядерных лейкоцитов, так как тесты НСТ-сп., НСТ-ст. и ФРН оказались выше значений здоровых доноров, но при одновременном снижении ИСН. После проведенного стандартного лечения нормализовался только один показатель – ИСН. У больных ОГП также оказались сниженными показатели активности и интенсивности фагоцитоза. Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов тоже значительно отличалась от контроля и показателей пациентов с ОСП: НСТ-сп. и НСТ-ст. оказа-

Таблица 3

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

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,2±0,02	0,52±0,05^{*1}	0,29±0,02^{*1,2}	1,7±0,2^{*1,2}	0,69±0,1^{*1,4}
АГП	у.е.	0,11±0,02	0,23±0,04^{*1}	0,12±0,02^{*2}	0,86±0,05^{*1,2}	0,33±0,04^{*1,4}
СОД	у.е.	7,1±0,3	7,5±0,3	8,5±0,4^{*1,2}	5,2±0,2^{*1,2}	7,4±0,4^{*4}
Каталаза	мкат/л	7,8±0,2	12,0±0,3^{*1}	12,7±0,5^{*1}	5,7±0,6^{*1,2}	7,4±0,4^{*4}
Неоптерин	нмоль/л	2,3±0,2	2,4±0,1	2,6±0,3	1,8±0,08^{*1,2}	2,2±0,1^{*4}
$СМ_{NO}$	ммоль/л	0,3±0,02	1,1±0,04^{*1}	0,34±0,03^{*2}	2,3±0,2^{*1,2}	1,8±0,2^{*1,4}

Таблица 4

Показатели оксидантного статуса эритроцитов у больных с ОСП и ОГП (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,32±0,02	0,41±0,02^{*1}	0,3±0,02^{*2}	0,85±0,04^{*1,2}	0,64±0,03^{*1,4}
АГП	усл. ед.	0,1±0,01	0,22±0,03^{*1}	0,11±0,02^{*2}	0,4±0,03^{*1,2}	0,12±0,02^{*4}
Каталаза	мккат/л	12,7±0,9	12,2±0,5	11,9±0,5	9,2±0,2^{*1,2}	11,9±0,8^{*4}
СОД	усл. ед.	11,2±0,8	10,2±1,3	12,4±1,5	8,4±0,3^{*1,2}	9,8±0,3^{*1,4}
$СМ_{NO}$	мкмоль/л	0,23±0,01	0,25±0,02	0,21±0,02	0,81±0,03^{*1,2}	0,43±0,02^{*1,4}

лись выше, а ФРН и ИСН ниже. По окончании комплексного лечения нормализовался ФРН и корригировались в сторону, но не до уровня контроля, НСТ-тесты и ИСН (табл. 5).

Представляет большой интерес возможность использования для оценки тяжести заболевания, его прогноза, эффективности лечения показателей оксидантного статуса на начальной стадии заболевания. При анализе исследованных 22 показателей, характеризующих развитие оксидативного стресса, у пациентов с ОСП и ОГП до начала лечения установлены статистически значимые различия 21 из них в абсолютном отношении и, что наиболее важно, 7 показателей отличались от референсных значений при ОСП (каталаза и $СМ_{NO}$ в эритроцитах, неоптерин в плазме и моче, СОД в плазме, эритроцитах и моче), а 3 были разными и по направленности изменений (каталаза плазмы и мочи, функциональный резерв нейтрофилов крови). Таким образом, определение данных параметров может быть перспективным для практического применения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оксидативный стресс – это состояние, при котором окислительные процессы превышают мощность АОС организма. Жизнедеятельность любого организма сопровождается образованием свободных радикалов и окислителей в клетках и межклеточном пространстве. Они составляют особый класс химических веществ, которые различаются по атомарному составу, но все характеризуются наличием в молекуле непарного электрона. Среди них наибольшее значение имеют свободные радикалы или активные формы кислорода (АФК): супероксидный анион радикал ($O_2^{\cdot}$), пероксидный анион (O_2^{2-}), гидроксильный радикал (·OH), оксид азота ($NO^{\cdot}$), пероксинитрит ($ONOO^{-}$). Перекись водорода (H_2O_2), гипохлорная кислота (HOCl), липидные радикалы не являются радикалами, но обладают сильными окислительными свойствами [5, 13].

Оксидативный стресс при сниженной антиоксидантной защите является патогенетическим звеном в развитии рака, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем, поражений поджелудочной железы, печени, профессиональных заболеваний. Исключением не является и урологическая патология [6, 14–16].

При воспалительных заболеваниях почек мигрировавшие в ткани нейтрофилы и моноциты, а также клетки гломерулярного эпителия и мезангия при действии мембраноатакующих иммунных комплексов и фактора, активирующего тромбоциты, выделяют АФК. В этих условиях кислород, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи, может проявлять токсичные свойства. Образующиеся АФК инициируют развитие оксидативного стресса с образованием АГП, диеновых конъюгатов и МДА. Активность ПОЛ может быть связана не только с образованием АФК, но и ингибированием или расходованием компонентов антиокислительной защиты: СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, неоптерина и др. [7, 17].

В проведенных исследованиях установлено, что при остром пиелонефрите, в большей степени при остром гнойном пиелонефрите, на фоне воспалительного процесса отмечается повышение продуктов ПОЛ (АГП, МДА) в плазме крови, моче и эритроцитах, а также стабильных метаболитов NO (нитриты и нитраты) в плазме и моче, повышение активности кислородзависимых систем нейтрофилов в периферической крови и снижение компонентов антиоксидантной защиты при ОГП (активность СОД, каталазы на системном и местном уровне, уровень неоптерина в плазме и моче). После проведенного лечения большин-

Таблица 5

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов в периферической крови у больных с ОСП и ОГП (M±m)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4	5
			Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
				серозный		гнойный	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активность и интенсивность фагоцитоза	ФИ	%	79,1±3,1	46,8±3,2*1	43,9±3,1*1	57,8±4,2*1,2	58,6±3, 1*1
	ФЧ	абс.	7,1±0,3	5,6±0,2*1	5,6±0,3*1	5,1±0,3*1	5,5±0,2*1
	ИАФ	-	5,6±0,1	2,6±0,2*1	2,5±0,2*1	2,9±0,1*1	3,2±0,2*1
Активность кислород-зависимых систем	НСТ-сп.	%	7,9±0,4	25,7±2,4*1	22,1±2,5*1	68,7±2,4*1,2	55,4±2,7*1,4
	НСТ-стим.	%	23,3±3,4	64,2±2,1*1	62,1±2,0*1	74,6±2,1*1,2	69,4±1,1*1,4
	ФРН	%	15,4±1,1	38,5±2,7*1	40,0±2,6*1	5,9±0,2*1,2	14,0±1,3*4
	ИСН	-	3,0±0,07	2,5±0,1*1	2,8±0,2	1,1±0,02*1,2	1,3±0,06*1,4

ство показателей оксидативного стресса остались выше значений здоровых доноров, особенно при гнойной форме острого пиелонефрита.

Низкая фагоцитарная активность и высокая активность кислородзависимых систем нейтрофилов могут приводить к тому, что на первых этапах лизосомы начнут накапливать продукты ПОЛ, выступая как вторичные антиоксиданты. Однако в дальнейшем это приведет к их повреждению с высвобождением протеолитических ферментов и деструкции других субклеточных структур [3, 4].

Процессы образования и функционирования АФК как в здоровом организме, так и при патологии, тесно связаны с метаболизмом оксида азота. Наличие в NO неспаренного электрона определяет его взаимодействие с АФК при формировании пероксинитритов ($ONOO^-$), а способность к быстрым окислительно-восстановительным реакциям с образованием нитро- и нитрозосоединений обусловливает цикличность его формирования и деструкции. Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов (CM_{NO}) – нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), которые являются косвенными маркерами активности метаболизма оксида азота в организме [18].

В наших наблюдениях выявлено, что концентрация CM_{NO} повышается у всех пациентов с ОГП (в большей степени) и ОСП до начала лечения, как на системном, так и на местном уровне (исключение составляли эритроциты при ОСП). После проведенного лечения уровень нитритов и нитратов при ОСП нормализовался в моче, а при ОГП лишь корригировался в плазме, моче и эритроцитах.

Активация индуцибельного фермента (iNOS) NO-синтазы, участвующей в синтезе NO из L-аргинина, играет защитную роль, так как способствует снижению активности пограничных с очагом воспаления клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, улучшению микроциркуляции за счет торможения агрегации тромбоцитов. В то же время, избыточное накопление NO и супероксид-аниона в очаге воспаления приводит к окислительному повреждению белков и липидов клеточных мембран, сосудистого эндотелия, увеличению агрегации тромбоцитов, активации процессах эндотоксемии [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оксидативный стресс развивается при любой форме острого пиелонефрита. Вместе с тем, наиболее выраженные отклонения факторов про- и антиоксидантной защиты на системном и местном уровнях отмечаются при остром гнойном пиелонефрите. Особо следует отметить, что именно при этой форме острого пиелонефрита полной стабилизации изучаемых показателей не отмечалось даже в фазе ремиссии. Изучение особенностей процессов свободно-радикального окисления при острой воспалительной урологической патологии представляет интерес для оптимизации тактики лечения и профилактики развития хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. *Практическая урология.* Медфорум, М., 2012; 352 [Glybochko PV, Alyaev YuG. Prakticheskaya urologiya. Medforum, M., 2012; 352]

2. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. *Интегративная урология.* Руководство для врачей. Медфорум, М., 2014; 432 [Glybochko PV, Alyaev YuG. Integrativnaya urologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Medforum, M., 2014; 432]

3. Ярилин АА. *Иммунология*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 749 [Yarilin AA. Immunologiya. «GEOTAR-Media», M., 2010; 749]

4. Нестерова ИВ. Нейтрофильные гранулоциты: взгляд в будущее. *Аллергол и иммунол* 2014; (15): 269-274 [Nesterova IV. Neytrofil'nye granulotsity: vzglyad v budushchee. Allergologiya i immunologiya 2014; (15): 269-27]

5. Gomez-Mejiba SE, Zhai Z, Akram H et. al. Immuno-spit trapping of protein and DNA radicals: «tagging» free radicals to locate and understand the redox process. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(7): 853-865

6. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. Oksidativnyy stress i ego uchastie v neimmunnykh mekhanizmakh progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek. Nefrologiya 2009; 13(3): 42-48]

7. Плешкова ЕМ, Химова ЮА. Особенности окислительного стресса в активную стадию острого пиелонефрита у детей. *Сибирск мед обозрение* 2013; (1): 36-39 [Pleshkova EM, Khimova YuA. Osobennosti okislitel'nogo stressa v aktivnuyu stadiyu ostrogo pielonefrita u detey. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2013; (1): 36-39]

8. Никуличева ВИ, Сафуанова ГШ, Карпина НС и др. Иммуновоспалительные маркеры хронического пиелонефрита. *Бюлл ВСНЦ СО РАМН* 2014; 95(1): 45-49 [Nikulicheva VI, Safuanova GSh, Karpina NS i dr. Immunovospalitel'nye markery khronicheskogo pielonefrita. Byulleten' VSNTs SO RAMN 2014; 95(1): 45-49]

9. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН, ред. *Урология: учеб*. Медфорум, М., 2012; 480 [Al'-Shukri SKh, Tkachuk VN, red. Urologiya: ucheb. Medforum, M., 2012; 480]

10. Иванов ВВ, Хитрихеев ВЕ, Николаев МП, Петрунов АИ. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации больных острым неосложненным пиелонефритом. *Вестн Бурятск гос ун-та* 2008; (12): 97-100 [Ivanov VV, Khitrikheev VE, Nikolaev MP, Petrunov AI. Fitoterapiya v kompleksnom lechenii i reabilitatsii bol'nykh ostrym neoslozhnennym pielonefritom. Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; (12): 97-100]

11. Авдошин ВП, Ромодан ВЕ, Колесников ГП и др. Реабилитация больных гнойно-деструктивным пиелонефритом, перенесших органосохраняющие операции. *Вестн Росс ун-та дружбы народов* 2006; (2): 186-190 [Avdoshin VP, Romodan VE, Kolesnikov GP i dr. Reabilitatsiya bol'nykh gnoyno-destruktivnym pielonefritom, perenesshikh organosokhranyayushchie operatsii. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov 2006; (2): 186-190]

12. Бычковских ВА, Долгушин ИИ, Коробейникова ЭН. Сравнительное исследование показателей иммунитета и состояния про- и антиоксидантной систем у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в активной

и латентной стадии заболевания. *Клин лаб диагностика* 2012; (5): 43-46 [Bychkovskikh VA, Dolgushin II, Korobeynikova EN. Sravnitel'noe issledovanie pokazateley immuniteta i sostoyaniya pro- i antioksidantnoy sistem u bol'nykh s khro-nicheskim pielonefritom edinstvennoy pochki v aktivnoy i latentnoy stadii zabolevaniya. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2012; (5): 43-46]

13. Горожанская ЭГ. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. *Клин лаб диагностика* 2010; (6): 28-44 [Gorozhanskaya EG. Svobodnoradikal'noe okislenie i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v normal'noy kletke i pri opukholevykh zabolevaniyakh. Klinicheskaya laborator-naya diagnostika 2010; (6): 28-44]

14. Шульгинова АА, Ласков ВБ, Быстрова НА. Динамика клинической картины и иммунометаболических показателей при хронической ишемии головного мозга при сочетанном курсовом использовании ноотропных и антиоксидантных препаратов. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* Курск 2015; (1): 65-71 [Shul'ginova AA, Laskov VB, Bystrova NA. Dinamika klinicheskoy kartiny i immunometabolicheskikh pokazateley pri khronicheskoy ishemii golovnogo mozga pri soche-tannom kursovom ispol'zovanii nootropnykh i antioksidantnykh preparatov. Kurskiy nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». Kursk 2015; (1): 65-71]

15. Локтионов АЛ, Конопля АИ, Лунев МА, Караулов АВ. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Иммунология* 2015; 36 (5): 319-328 [Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov AV. Immunnye i oksidantnye narusheniya v patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta. Immunologiya 2015; 36 (5): 319-328]

16. Конопля АИ, Теодорович ОВ, Шатохин МН и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. *Урология* 2013; (4): 99-103 [Konoplya AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN i dr. Khronicheskiy prostatit, adenoma predstatel'noy zhelezy i immunitet: narusheniya i korrektsiya. Urologiya 2013; (4): 99-103]

17. Синяев ЕА, Осколков СА, Жмуров ВА, Аршакян ГГ. Роль процессов липопероксидации и антиоксидантной защитной системы мембран лейкоцитов у больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза. *Мед наука и образование Урала* 2014; (3): 35-38 [Sinyaev EA, Oskolkov SA, Zhmurov VA, Arshakyan GG. Rol' protsessov lipoperoksidatsii i antioksidantnoy zashchitnoy sistemy membran leykotsitov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom na fone nefrolitiaza. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2014; (3): 35-38]

18. Шумилова ТЕ, Ноздрачев АД, Федорова МА. Роль неорганического нитрита и оксида азота в функционировании сердечно-сосудистой системы. *Росс физиол журн им. И.М.Сеченова* 2014; 100(3): 301-315 [Shumilova TE, Nozdrachev AD, Fedorova MA. Rol' neorganicheskogo nitrita i oksida azota v funktsionirovanii serdechno-sosudistoy sistemy. Rossiyskiy fiziol. zhurnal im. I.M.Sechenova 2014; 100(3): 301-315]

19. Гайнуллина ДК, Кирюхина ОО, Тарасова ОС. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. *Успехи физиол наук* 2013; 44(4): 88-102 [Gaynullina DK, Kiryukhina OO, Tarasova OS. Oksid azota v endotelii sosudov: re-gulyatsiya produktsii i mekhanizmy deystviya. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 2013; 44(4): 88-102]

20. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (4): 462 [Kuznetsova VL, Solov'eva AG. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; (4): 462].

Сведения об авторах:

Холименко Иван Михайлович
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра урологии, Тел.: +7 (920) 269-83-57; E-mail: kholimenko@yandex.ru
Ivan M. Kholimenko
Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Urology. Phone: +7 (920) 269-83-57; E-mail: kholimenko@yandex.ru

Проф. Конопля Александр Иванович
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: +7 (910) 317-87-88; E-mail: konoplya51@mail.ru
Prof. Alexander I. Konoplya MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Biochemistry. Phone: +7 (910) 317-87-88; E-mail: konoplya51@mail.ru

Проф. Братчиков Олег Иванович
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра урологии. Тел.:+7 (910) 311-28-30; E-mail: bratov45@mail.ru
Prof. Oleg I. Bratchikov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Urology. Phone: + 7 (910) 311-28-30; E-mail: bratov45@mail.ru.

Проф. Быстрова Наталья Анатольевна
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: + 7 (910) 314-52-09; E-mail: bystrovanata@mail.ru
Prof. Natalya A. Bystrova PhD, DSci.
Affiliations: Russia, 305041 Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Biochemistry. Phone: + 7 (910) 314-52-09; E-mail: bystrovanata@mail.ru

Маврин Михаил Юрьевич, к.м.н.
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84. НУЗ «Научный клинический центр», открытое акционерное общество «Российские железные дороги», врач-уролог. Тел.: +7 (962) 360-55-37; E-mail: mavrin01@mail.ru
Mikhail Mavrin MD, PhD.
Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe Shosse, h. 84 Scientific Clinical Center, Open Joint Stock Company Russian Railways, urologist. Phone.: +7 (962) 360-55-37; E-mail: mavrin01@mail.ru.

Проф. Шатохин Максим Николаевич
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84. Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндоскопической урологии. Тел.: +7(916)952-78-51, e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com
Prof. Maxim N. Shatokhin MD, PhD, DMedSci.
Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe shosse, h. 84, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of endoscopic urology. Тел.: +7(916)952-78-51, e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.