

УДК 616.61-002.3-036.11-08-018:612.014.464

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПЕРОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО
ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Ю.М. ГОНЧАРОВА, В.В. КУЗЬМЕНКО, А.В. КУЗЬМЕНКО

*ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, тел. 8 (473)265-37-22, e-mail: uro-vrn@mail.ru*

Аннотация. Проблема лечения острого гнойного пиелонефрита остается актуальной в настоящее время. Экспериментальное исследование проводилось на 60 беспородных собаках в 4 группах. В каждую группу были включены 15 беспородных собак с острым экспериментальным гнойным пиелонефритом. На 3-и сутки уродинамика на стороне поражения восстанавливалась путем снятия П-образного шва с устья мочеточника. С 3-х суток в контрольной группе проводилась антибактериальная терапия, в опытных группах – антибактериальная терапия сочеталась с гипобарической гипероксигенацией в разных режимах.

На 6-е сутки всем животным производилась ревизия, декапсуляция почки. На девятые сутки – нефрэктомия. С целью оценки эффективности применяемого лечения использовали оценку малонового диальдегида и сульфгидрильных групп. Для обработки данных изучаемых показателей использовали компьютерный пакет прикладных программ STATISTICA. Оценка клинических данных показала, что у животных всех групп на 3-и сутки эксперимента отмечалась гипертермия, тахикардия, снижение аппетита, снижение массы тела в 100% случаев. К 9-м суткам во II опытной группе ни один из перечисленных симптомов не наблюдался. К 3-м суткам исследования во всех группах в ответ на активацию процессов ПОЛ происходило повышение неферментативного звена антиоксидантной системы защиты. На 9-е сутки эксперимента в контрольной группе сохранялась высокая активность процессов перекисного окисления липидов. Во II опытной группе на 9-е сутки исследования происходило купирование воспалительного процесса. На данные экспериментальные сроки в опытных группах проводимая терапия способствовала быстрому восстановлению нарушенного окислительно-восстановительного гомеостаза. Во II опытной группе отмечалась выраженная положительная динамика. Ускорение темпов воспалительного процесса во II опытной группе по сравнению с остальными экспериментальными группами делает целесообразным применение гипобарической гипероксигенации в режиме 1500 метров над уровнем моря и одновременная подача увлажнённого кислорода.

Ключевые слова: острый гнойный пиелонефрит, гипобарическая гипероксигенация, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

**CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE APPLICATION OF DIFFERENT
MODES OF HYPOBARIC SUPEROXYGENATION IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE
PURULENT PYELONEPHRITIS IN EXPERIMENT**

Y.M. GONCHAROVA, V.V. KUZMENKO, A.V. KUZMENKO

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, e-mail: uro-vrn@mail.ru

Abstract. the problem of treatment of acute purulent pyelonephritis is still urgent at present. Experimental study was conducted on 60 purebred dogs in 4 groups. Each group included 15 mongrel dogs with experimental acute purulent pyelonephritis. On day 3 of the urodynamics on the affected side recovered by removing the u-shaped seam from the mouth of the ureter. With 3 days in the control group was antibacterial therapy, in the experimental groups - antibacterial therapy combined with hypobaric superoxygenation in different modes.

On the 6th day all the animals produced revision, декапсуляция kidneys. On the ninth day - nephrectomy. To assess the effectiveness of treatment used the assessment of malondialdehyde and sulfhydryl groups. For data processing of the studied parameters used a computer software package STATISTICA. Evaluation of the clinical data have shown that animals of all groups on the 3 day of the experiment was noted hyperthermia, tachycardia, a decline of appetite, loss of weight in 100% of cases. The 9-day in the second experimental group none of these symptoms was not observed. The 3-day research in all groups in response to the activation of lipid peroxidation was increased nefermentativogo link of the antioxidant defense system. On the 9th day of the experiment in the control group remained high, the state of lipid peroxidation. In the second experimental group on the 9th day of the study was reduction of the inflammatory process. On the experimental time in the experimental groups conducted therapy contributed to the rapid restoration of a violated redox homeostasis. In the second experimental group were severe positive dynamics. The acceleration of the inflammatory process in the second experimental

group compared with the other experimental groups makes it appropriate to apply hypobaric superoxygenation in the mode of 1500 metres above sea level and simultaneous humidified oxygen.

Key words: acute purulent pyelonephritis, hypobaric superoxygenation, lipid peroxidation, antioxidant defense system.

Проблема лечения острого гнойного пиелонефрита остается актуальной и в настоящее время [3, 8, 9], в связи со значительной распространенностью заболевания, достигающей 22% от всех заболеваний почек [1, 9], недостаточной эффективностью существующих методов лечения, сложностью выбора оптимальной лечебной тактики, значительными экономическими затратами и длительной реабилитацией этой категории больных [3, 6], а также с увеличением частоты гнойных форм пиелонефрита, которые выявляются у 1/3 больных, что составляет около 30 % [2, 4] и высоким процентом инвалидизации и летальных исходов [5]. Осложнениями острого гнойного пиелонефрита являются: нарушение функции почек (40-44%), бактериально-токсический шок (10,3%), острая почечно-печёночная недостаточность (6,4%), с последующей летальностью до 80% [2, 11].

Острый гнойный пиелонефрит является одним из самых распространенных заболеваний в урологии, требующим оказания неотложной помощи [10-13].

Цель исследования – установить эффекты гипобарической гипероксигенации при остром гнойном пиелонефрите.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 60 беспородных собаках весом от 14 до 18 кг. Для эксперимента собаки были взяты в связи с тем, что вопросы физиологии их давно изучены. Моделирование осуществляли в асептических условиях под эндотрахеальным наркозом. Производилась нижняя срединная лапаротомия, высокое сечение мочевого пузыря, резекция мочевого пузыря с устьем правого мочеточника, отступая от устья на 1,5 см. Дефект в мочевом пузыре ушивался двурядным швом. Резецированное устье правого мочеточника выводилось на кожу передней брюшной стенки, подшивалось к апоневрозу и коже с формированием уретерокутанеостомы. По катетеру в лоханку вводился 1 мл взвеси *Escherichia coli* $\times 10^5$ КОЕ в 1 мл. В эксперименте использовались клинические штаммы *E. coli*, полученные из мочи больных хроническим пиелонефритом. На устье мочеточника накладывался П-образный шов, который после удаления катетера затягивался. Введение взвеси *Escherichia coli*, 10^5 КОЭ в 1 мл обеспечивает получение достоверной модели пиелонефрита при отсутствии инфицирования брюшной полости и послеоперационной раны [7]. На 3-и сутки эксперимента уродинамика на стороне поражения восстанавливалась путем снятия П-образного шва с устья мочеточника. После восстановления пассажа мочи начиналась антибактериальная терапия. Производилась инцизионная биопсия с целью гистологического исследования (гистологическое подтверждение развития гнойного пиелонефрита). Все экспериментальные животные были разделены на четыре группы, по 15 животных в каждой. С 3-х суток в контрольной группе проводилась антибактериальная терапия путем внутривенных инъекций цефотаксима; в опытных группах – антибактериальная терапия сочеталась с гипобарической гипероксигенацией, которая осуществлялась путём помещения животных в барокамеру, где создавалось пониженное давление с одновременной подачей 70-80% увлажненного кислорода. Процедура осуществлялась в течении 45 минут с 3-х до 9-х суток эксперимента ежедневно. Гипобарическая гипероксигенация проводилась в I опытной группе в режиме 500 метров, во II опытной группе – 1500 метров, в III опытной группе – 3000 метров над уровнем моря.

На 6-е сутки всем животным производилась ревизия, декапсуляция почки, при выявлении карбункулов – крестообразное рассечение. После этого производилась биопсия почки. На 9-е сутки производилась нефрэктомия, взятие материала для гистологического исследования. С целью оценки эффективности применяемого лечения использовали оценку показателей перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) и антиоксидантной системы защиты (сульфгидрильные группы). Во всех группах забор крови осуществляли перед началом эксперимента (исходный уровень), на 3-и, 6-е и 9-е сутки эксперимента. Для обработки данных изучаемых показателей использовали компьютерный пакет прикладных программ STATISTICA (StatSoft, версия 6). В ходе выполнения исследований применяли метод проверки статистических гипотез о виде распределения (критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова-Смирнова и Лилиенфорса), критерий Шеффе и двухсторонний критерий Стьюдента с поправкой Ньюмана-Кейлса, одномерный и многомерный дисперсионный анализы, непараметрические методы оценки между анализирующимися группами (критерий Вилкоксона и непараметрический дисперсионный анализ). Как критериальная статистика использовалась верхняя область 5% F-распределения, являющаяся более жесткой по сравнению с t-распределением для обеспечения большей точности оценок.

Результаты и их обсуждение. Оценка клинических данных показала, что у животных как контрольной, так и опытных групп на 3-и сутки эксперимента отмечалась гипертермия, тахикардия, снижение аппетита, снижение массы тела, угнетение общего состояния в 100% случаев (табл. 1).

Сравнительная оценка клинических показателей на 3-и сутки исследования

Показатель	Группы			
	контрольная	I опытная	II опытная	III опытная
Общее состояние	угнетение	угнетение	угнетение	угнетение
Аппетит	снижение	снижение	снижение	снижение
Снижение массы тела	+	+	+	+
Тахикардия	+	+	+	+
Гипертермия	+	+	+	+

К 6-м суткам наблюдения в контрольной группе гипертермия и угнетение общего состояния отмечалось в 60%, учащенная частота сердечных сокращений, снижение массы тела и аппетита в 53,3% случаев. В опытных группах наступило улучшение клинических показателей: улучшилось общее состояние, появился аппетит. В I и III опытных группах гипертермия и угнетение общего состояния животных наблюдалось в 53,3%, тахикардия в 46,6%, снижение массы тела и аппетита в 40% случаев. Во II опытной группе на фоне комбинированного применения антибактериальной терапии и гипобарической гипероксигенации в режиме 1500 м над уровнем моря на данный экспериментальный срок гипертермия и угнетение общего состояния наблюдалось в 40%, тахикардия в 33,3%, снижение массы тела и аппетита в 26,6% случаев (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка клинических показателей на 6-е сутки эксперимента

Показатель	Группы			
	контрольная	I опытная	II опытная	III опытная
Общее состояние	60%	53,3%	40%	53,3%
Аппетит	53,3%	40%	26,6%	40%
Снижение массы тела	53,3%	40%	26,6%	40%
Тахикардия	53,3%	46,6%	33,3%	46,6%
Гипертермия	60%	53,3%	40%	53,3%

В контрольной группе на 9-е сутки исследования гипертермия и угнетение общего состояния животных наблюдалось в 46,6%, тахикардия в 40%, снижение массы тела и аппетита в 33,3% случаев. В I и III опытных группах на данный экспериментальный срок на фоне применения антибактериальной терапии и гипобарической гипероксигенации в режимах 500 м и 3000 м соответственно гипертермия и угнетение общего состояния отмечалось в 26,6%, увеличение частоты сердечных сокращений в 20%, снижение массы тела и аппетита в 13,3% случаев. На данный экспериментальный срок во II опытной группе ни один из перечисленных симптомов не наблюдался (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка клинических показателей на 9-е сутки эксперимента

Показатель	Группы			
	контрольная	I опытная	II опытная	III опытная
Общее состояние	46,6%	26,6%	норма	26,6%
Аппетит	33,3%	13,3%	норма	13,3%
Снижение массы тела	33,3%	13,3%	не отмечалось	13,3%
Тахикардия	40%	20%	не отмечалось	20%
Гипертермия	46,6%	26,6%	не отмечалось	26,6%

Среди показателей процессов свободнорадикального окисления, оценивали *перекисное окисление липидов* (ПОЛ) по уровню *малонового диальдегида* (МДА). Из показателей неферментативного звена *антиоксидантной системы защиты* (АОС) определяли сульфгидрильные группы (SH-группы).

В ходе проведенных исследований было констатировано, что на 1-е сутки во всех экспериментальных группах уровень МДА находился в пределах физиологической нормы и составил в контрольной группе $6,4 \pm 0,64$ нмоль/л, в I опытной – $6,6 \pm 0,47$ нмоль/л, во II опытной – $6,5 \pm 0,51$ нмоль/л, в III опытной – $6,6 \pm 0,59$ нмоль/л.

На 1-е сутки в контрольной группе уровень SH-групп составил $132,3 \pm 5,31$ мг%. В I опытной группе

данный показатель составил $132,5 \pm 5,21$ мг%, во II опытной группе – $132,4 \pm 5,16$ мг%, в III опытной группе – $132,5 \pm 5,26$ мг%, что соответствует референтному пределу нормы.

На 3-и сутки эксперимента в контрольной группе уровень МДА составил $13,6 \pm 0,58$ нмоль/л. Это более чем в 2 раза превысило физиологическую норму и свидетельствовало об интенсификации процессов ПОЛ.

К 3-м суткам эксперимента на фоне развития острого воспалительного процесса произошла статистически достоверная ($p < 0,05$) активация процесса перекисного окисления липидов во всех опытных группах. Уровень МДА в I опытной группе составил $13,5 \pm 0,89$ нмоль/л, что в 2,10 раза превысило уровень физиологической нормы; во II опытной группе – $13,7 \pm 0,78$ нмоль/л, в III опытной группе – $13,4 \pm 0,82$ нмоль/л.

На 3-и сутки исследования отмечалось повышение уровня SH-групп в контрольной группе. Однако данная активация неферментативного звена АОС была недостаточной для ингибирования свободнорадикальных процессов. Уровень SH-групп в контрольной группе составил $134,5 \pm 5,73$ мг%.

В опытных группах в ответ на активацию процессов ПОЛ происходило адекватное повышение неферментативного звена антиоксидантной системы защиты. В I опытной группе уровень SH-групп составил $139,9 \pm 5,68$ мг%, во II опытной группе – $145,2 \pm 5,67$ мг%, в III опытной группе – $139,2 \pm 5,62$ мг%.

К 6 суткам в контрольной группе уровень МДА составил $11,2 \pm 0,69$ нмоль/л. Это в 1,75 раза превысило уровень физиологической нормы.

На данный экспериментальный срок в I опытной группе уровень МДА был ниже, чем в контрольной группе ($10,9 \pm 0,56$ нмоль/л), но данное снижение было статистически не значимым (рис. 1).

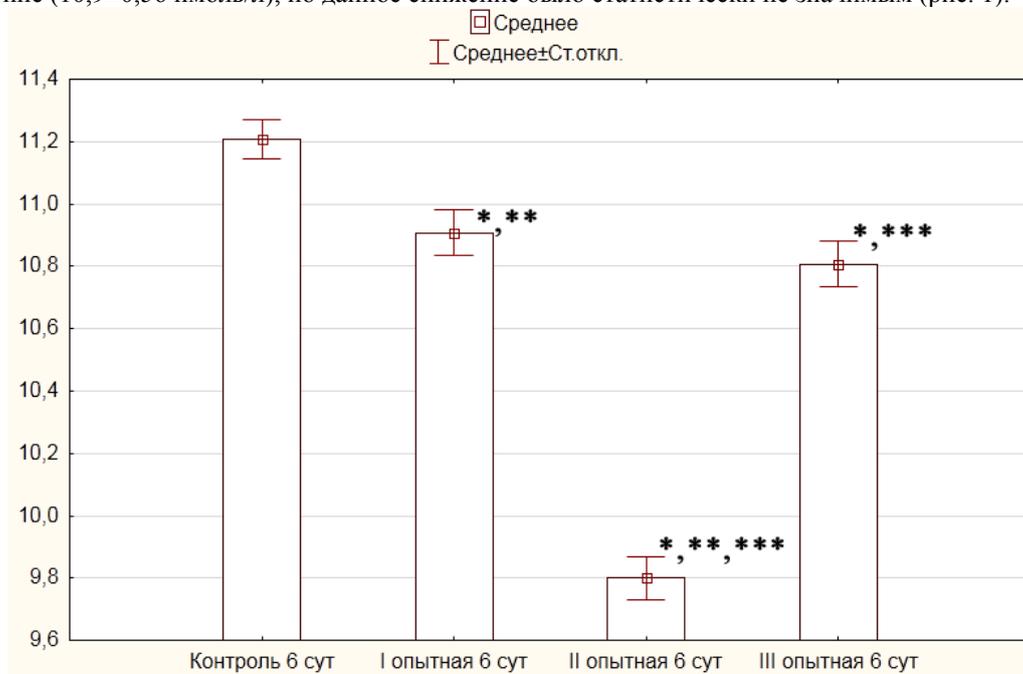


Рис. 1. Показатели уровня МДА на 6-е сутки исследования

(* - достоверность различий с контрольной группой, ** - достоверность различий I и II групп, *** - достоверность различий II и III групп)

Во II опытной группе к 6-м суткам исследования, на фоне применения гипобарической гипероксигенации 1500 м над уровнем моря, произошло снижение уровня перекисного окисления липидов по отношению к другим экспериментальным группам. Содержание МДА составило $9,8 \pm 0,54$ нмоль/л.

В III опытной группе на 6-е сутки в отношении процессов перекисного окисления липидов отмечалась динамика, аналогичная I опытной группе. Уровень МДА сыворотки лабораторных животных составил $10,8 \pm 0,60$ нмоль/л.

На 6-е сутки эксперимента в контрольной группе происходило снижение содержания SH-групп. Уровень данного показателя в контрольной группе составил $132,9 \pm 5,32$ мг%.

В опытных группах констатировали снижение уровня неферментативного звена АОС, ассоциирующееся со снижением процессов перекисного окисления липидов. Содержание SH-групп составило в I опытной группе $137,6 \pm 5,53$ мг%, во II опытной – $139,8 \pm 5,64$ мг%, в III опытной – $137,1 \pm 5,51$ мг%.

На 9-е сутки эксперимента в контрольной группе сохранялась высокая активность процессов перекисного окисления липидов. Уровень МДА составил $10,0 \pm 0,58$ нмоль/л.

К данному сроку эксперимента в I опытной группе отмечалась положительная динамика, однако

уровень МДА не пришел к физиологической норме, превысив ее в 1,3 раза ($8,6 \pm 0,60$ нмоль/л).

Во II опытной группе на 9-е сутки исследования на фоне применения гипобарической гипероксигенации 1500 м над уровнем моря происходило купирование воспалительного процесса, что подтверждалось снижением активности процессов свободнорадикального окисления, уровень МДА составил $7,0 \pm 0,59$ нмоль/л.

В III опытной группе отмечалась тенденция, идентичная I опытной группе (рис. 2), уровень МДА составил $8,5 \pm 0,61$ нмоль/л.

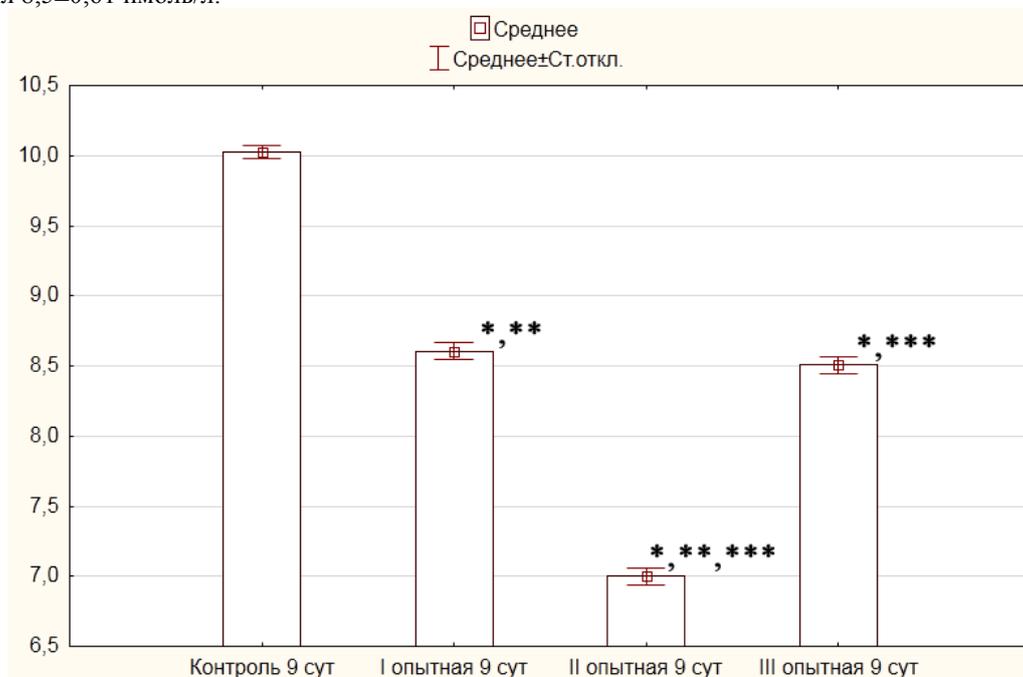


Рис. 2. Показатели уровня МДА на 9-е сутки исследования
(* - достоверность различий с контрольной группой, ** - достоверность различий I и II групп, *** - достоверность различий II и III групп)

На 9-е сутки исследования содержание SH-групп составило в контрольной группе $131,6 \pm 4,96$ мг%.

В опытных группах происходило снижение уровня SH-групп по сравнению с 6-ми сутками эксперимента. В I опытной группе уровень SH-групп составил $132,8 \pm 5,14$ мг%, во II опытной – $133,2 \pm 5,19$ мг%, в III опытной – $132,5 \pm 5,16$ мг%.

На данные экспериментальные сроки в опытных группах проводимая терапия способствовала быстрому восстановлению нарушенного окислительно-восстановительного гомеостаза. Во II опытной группе отмечалась наиболее выраженная положительная динамика.

Выводы

1. Ускорение темпов воспалительного процесса во II опытной группе по сравнению с остальными экспериментальными группами делает целесообразным применение гипобарической гипероксигенации 1500 метров над уровнем моря и одновременная подача увлажнённого кислорода 70-80%.

2. В ходе изучения активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты было установлено, что на фоне применения гипобарической гипероксигенации происходит купирование окислительного стресса за счет сбалансированного функционирования этих систем.

При уходе за животными и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: рекомендациями комитета по экспериментальной работе с использованием животных при МЗ РФ, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Литература

1. Аляев, Ю.Г. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита / Ю.Г.Аляев, М.А. Газимиев, Д.Е. Еникеев // Урология. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
2. Арбулиев, К.М. Оперативная тактика при осложненных формах острого гнойного пиелонефрита / К.М. Арбулиев // Урология. — 2008. – № 1. – С. 15–20.
3. Бешлиев, Д.А. Диагностика и лечение острого пиелонефрита / Д.А. Бешлиев, Л.А. Ходырева // Трудный пациент. – 2009. – С. 12–13.

4. Долгих, Д.В. Реабилитация больных гнойно-деструктивным пиелонефритом после органосохраняющих операций: [автореф. дис....кан-та мед. наук] / Д.В. Долгих; мед.фак-т Рос. ун-та дружбы народов. – М. – 2006. – 23с.

5. Летальность при остром гнойном пиелонефрите в общей структуре причин смертности у урологических больных / П.В. Глыбочко [и др.] // Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. – М. – 2007. – С. 32–33.

6. Неймарк, А.И. Комплексное лечение больных острым пиелонефритом / А.И. Неймарк, А.В. Симашкевич // Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. – Барнаул. – 2007. – С. 88–91.

7. Патент №2289852 Российская Федерация, МПК G09B23/28 (2006.01). Способ моделирования пиелонефрита / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова, Ю.С. Пирогов // Заявка №2004138309/14, заявлено 28.12.2004, опубликовано 20.12.2006.

8. Синякова, Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): автореф. дис....д-ра мед. наук /Л.А. Синякова. – М. – 2002.– 34 с.

9. Синякова, Л.А. Принципы профилактики и лечения мочевой инфекции / Л.А. Синякова, И.В. Косова, А.В. Дементьева // Урология. – 2008. – № 6. – С. 79–83.

10. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.А. Аполихин [и др.] // Урология. –2008. –№3. – С. 3–9.

11. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily /C.Y. Chong [et al.] // Acta Paediatr. – 2003.– Vol. 92. – P. 291–296.

12. Гончарова, Ю.М. Перспективные направления в лечении острого пиелонефрита (обзор литературы) / Ю.М. Гончарова, В.В.Кузьменко, А.В.Кузьменко// Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– Т. 19.– № 2.– С.291–296.

13. Гончарова, Ю.М. Морфологические изменения острого гнойного экспериментального пиелонефрита при использовании различных режимов гипобарической гипероксигенации / Ю.М. Гончарова, В.В.Кузьменко, А.В.Кузьменко, Ю.А.Аносова// Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал.– 2013.– №1, публикация 2-38 (15.05.2013): URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4296.pdf>.