

## ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

*И.М. Холименко<sup>\*1</sup>, А.А. Коноля<sup>2</sup>, О.Н. Бушмина<sup>3</sup>, Е.Н. Коноля<sup>3</sup>, А.Ю. Кравцов<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Курская областная многопрофильная клиническая больница, 305007, Курск, ул. Сумская 45а; \* e-mail: kholimenko@yandex.ru<sup>2</sup>Медицинский центр «СТОМЕД», 140000, Москва<sup>3</sup>Курский государственный медицинский университет 305041, Курск

Гестационный пиелонефрит характеризуется ежегодным ростом заболеваемости и осложнений, которые отрицательно сказываются на течении беременности и родов у 3-17% женщин в России. Несоответствие внутри сбалансированной в норме окислительно-антиоксидантной системы лежит в основе патогенеза многих болезней беременных женщин, при этом значимую роль отводят окислительному стрессу и системному воспалительному ответу. В данной работе изучены биохимические лабораторные параметры системного воспаления, окислительно-антиоксидантной системы и эндотелиальной дисфункции в плазме периферической крови и моче беременных женщин с острым пиелонефритом. В исследование были включены 115 женщин (средний возраст 25.1±4.3 года), разделенных на группы: сравнения – 20 здоровых женщин и 20 небеременных пациенток с верифицированным диагнозом острый серозный пиелонефрит; основные группы по 15 женщин в каждой: три группы с острым пиелонефритом на 1, 2 и 3 триместре беременности до и после базисной терапии и две группы с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре гестации с включением препарата Виферон в базисное лечение. На всех периодах гестации в условиях острого пиелонефрита, в большей степени на 2 и 3 триместре, установлено развитие системного воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствовало повышение в плазме периферической крови и моче содержания стабильных метаболитов оксида азота, ацилгидроперекисей, малонового диальдегида, маркеров системной воспалительной реакции (С-реактивный белок и неоптерин), снижение факторов антиоксидантной защиты и уровня эндотелина-1. Выявлено неполноценное купирование нарушений метаболизма базисной терапией, особенно на поздних этапах гестации. Включение Виферона в традиционную терапию острого пиелонефрита на 2 и 3 триместре беременности оказалось эффективным.

**Ключевые слова:** острый гестационный пиелонефрит; коррекция метаболических нарушений

**DOI:** 10.18097/BMCRM00273

**ВВЕДЕНИЕ**

Патологии почек и мочевыводящих путей, в том числе острый пиелонефрит, который выявляется в значительном количестве и у женщин молодого возраста, занимают второе место после болезней сердечно-сосудистой системы при беременности, представляя значительную угрозу для матери и плода. Острый пиелонефрит развивается чаще во время первой беременности, поражается, как правило, одна почка. Это обусловлено недостаточностью адаптационных механизмов, присущих организму женщины во время беременности, и сложной анатомо-функциональной перестройкой в мочевыводящих органах, направленной на обеспечение физиологического течения гестации. Частота возникновения острого пиелонефрита у беременных колеблется в пределах 12-36% и продолжает с годами расти, а число осложнений беременности у женщин, страдающих пиелонефритом, увеличивается [1, 2].

Со стороны современного акушерства, перинатологии, урологии, инфекционных болезней эти проблемы особенно актуальны в связи с тем, что гестационный пиелонефрит очень часто влечет за собой осложнения течения беременности и высокую заболеваемость новорожденных при наличии этой патологии у матери. Сочетание пиелонефрита и беременности повышает риск послеродовых воспалительных

осложнений, которые возникают у более 30% родильниц. Надо также помнить, что не только пиелонефрит осложняет гестацию, но и гестация негативно влияет на течение и исход воспалительного процесса в почках [3].

Для оценки метаболических нарушений при пиелонефрите во всех клиниках используют утвержденные стандартные биохимические показатели: С-реактивный белок (СРБ), креатинин, мочевины, цистатин С, которые в какой-то степени могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса, но не могут констатировать развитие окислительного стресса (ОС) и эндотелиальной дисфункции [4, 5].

При беременности к организму женщины предъявляются более высокие энергетические требования, закономерно увеличивается потребление кислорода, происходит усиление окислительных процессов, выполняющих фундаментальную регулируемую функцию, в связи с тем, что кислород выступает одним из значимых факторов, регулирующих пролиферацию цитотрофобластов в ранние этапы гестации. Увеличивающиеся потребности в кислороде одновременно усиливают продукцию активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) и факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) [6].

Исследования показали, что при физиологической беременности активируется ОС, нивелирующийся



повышением АОЗ. Проблемы появляются при дисбалансе между прооксидантами и антиоксидантами, когда чрезмерно образуются первые либо недостаточно восстанавливаются компоненты АОЗ. При гестации, осложненной патологическими состояниями (преэклампсия, гипоксический стресс, внутриутробная инфекция) увеличивается окислительное повреждение, поэтому ОС является патологическим фактором в развитии и исходе беременности [7-10].

При остром гестационном пиелонефрите, как и при любой инфекции, возникают повреждения функции фагоцитов и системная воспалительная реакция, усиливаются окислительные процессы, избыточно расходуются факторы АОЗ, происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Изменение баланса между генерацией АФК, АФА и АОЗ приводит к существенному и длительному повышению их в клетках и тканях, что приводит к нарушению тканевого гомеостаза и системным нарушениям в организме [11-13].

Данные о возникновении и изменении биохимических параметров ОС, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции при остром гестационном пиелонефрите малочисленны и разрозненны. Практически не освещены вопросы эффективности базисного лечения. Требуется введение в существующие стандарты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита дополнительных метаболических показателей, отражающих грань между физиологическими и патологическими изменениями в организме беременных женщин с острым пиелонефритом в различные сроки течения беременности. Дополнение такими сведениями будет служить основой для изменения подходов профильного традиционного лечения острого пиелонефрита на разные триместры беременности и возможного изменения подходов фармакотерапии данной патологии в зависимости от сроков гестации.

Цель нашего исследования – установить изменения биохимических параметров при остром пиелонефрите на различных триместрах беременности до и после лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 115 женщин (средний возраст  $25.1 \pm 4.3$  лет).

Первая группа сравнения состояла из 20 здоровых небеременных женщин. Критериями включения в нее были: отсутствие беременности, гинекологической и урологической патологии в анамнезе.

Вторая группа сравнения состояла из 20 пациенток с верифицированным диагнозом острый серозный пиелонефрит. Критерии включения в группу: отсутствие беременности, акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, подтвержденный диагноз острый серозный пиелонефрит. Критериями диагностики пиелонефрита у исследуемых пациенток были: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс), местная реакция организма (боли в поясничной области), повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови, лейкоцитурия в общем анализе мочи, бактериологическое исследование мочи с результатом более  $10^4$  КОЕ/мл.

В основную группу были включены 75 пациенток с верифицированным диагнозом «острый гестационный серозный пиелонефрит», находившихся на лечении в урологическом отделении Курской областной многопрофильной клинической больницы в период 2018–2022 гг. Пациентки, рандомизированные по возрасту и минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии, были разделены на три подгруппы в зависимости от триместра беременности (1, 2 или 3). Критерии включения беременных с патологией почек в исследование: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов.

Всем женщинам основной группы была назначена инфузионно-детоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспорином 4 поколения согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи (внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней). Пациентки на 2 и 3 триместре гестации дополнительно к базисной терапии получали Виферон (иммуномодулирующий, антиоксидантный препарат с противовирусным действием, разрешенный к применению у беременных со 2 триместра беременности) по 1 суппозиторию 500000 МЕ 2 раза в сутки ректально (каждые 12 ч) ежедневно в течение 10 суток.

Забор биологического материала (периферическая кровь и моча), необходимого для определения лабораторных показателей, проводили до начала медикаментозной терапии при поступлении в стационар и после лечения. Плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови после ее центрифугирования и отделения клеточной массы.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали с помощью набора ТБК-Агат («Агат-Мед», Россия) на спектрофотометре Apel 330 PD («Apel», Япония) при 535 нм и 570 нм по содержанию в утренней порции мочи и плазме крови продуктов дегградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты (ацилгидроперекисей, АГП) и малонового диальдегида (МДА).

Состояние АОЗ оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм с применением готовых коммерческих наборов (для СОД – «Bender Medsystems», Австрия, для каталазы – «Cayman Chemical», США). Общую антиокислительную активность (ОАА) выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления Tween-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота ( $SM_{No}$ ) определяли спектрофотометрическим методом при помощи реактива Грисса и детекции образовавшихся продуктов при 540 нм после 5 мин инкубации при комнатной температуре.

Имуноферментным анализом в плазме крови определяли уровень неоптерина (с помощью коммерческого набора «IBL», Германия) и эндотелина-1 (с помощью коммерческого набора «Biomedica», Словакия). Церулоплазмин (ЦП) определяли методом иммунотурбидиметрии с помощью набора «Sentinel» (Испания), а СРБ тем же методом с помощью набора

«Вектор-Бест» (Россия) на полуавтоматическом анализаторе BTS-350 («BioSystems», Испания).

Регистрацию всех результатов иммуноферментного анализа осуществляли при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

#### Статистическая обработка данных

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (SD). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. За пороговый уровень достоверности принимали уровень  $p \leq 0.05$ . В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010).

Степень расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле (1) [14, 15]

$$\left[ \frac{\text{Показатель пациенток при исследовании}}{\text{Показатель здоровой женщины}} - 1 \right] \times 100\% \quad (1)$$

В интервале от 1 до 33% полученная величина соответствует первой степени расстройств лабораторных показателей, от 34 до 66% – второй, более 66% – третьей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении стандартных лабораторных показателей здоровых женщин и пациенток только с острым серозным пиелонефритом до начала лечения было выявлено повышение в плазме крови уровня креатинина и общего билирубина за счет прямого, а в моче – цистатина и микроальбумина. Содержание общего белка, мочевины, непрямого билирубина (плазма крови), белка (моча) было без изменений. При выписке измененные параметры после проведения базисной терапии не отличались от показателей здоровых женщин (табл. 1).

Аналогичные результаты были получены при выписке у пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности. Исключением была концентрация микроальбумина в моче, которая осталась более высокой, чем в норме.

У пациенток с острым гестационным пиелонефритом на 2 и 3 триместре при поступлении в стационар выявлено повышение в плазме крови креатинина и общего билирубина за счет его обеих фракций, а в моче – цистатина и микроальбумина (табл. 1).

При остром пиелонефрите на 2 триместре беременности базисная терапия нормализовала все измененные биохимические параметры плазмы крови и приблизила к значениям здоровых женщин (но не до их уровня) содержание в моче цистатина и микроальбумина. Включение в базисную терапию Виферона нормализовало данные параметры мочи.

Базисное лечение острого пиелонефрита на 3 триместре беременности нормализовало в крови концентрацию непрямого билирубина, мочевины и креатинина и приблизило к показателям здоровых женщин (но не до их уровня) содержание в моче цистатина и микроальбумина. Дополнение Вифероном базисного лечения нормализовало концентрацию общего и прямого билирубина в плазме крови (табл.1).

Эти данные констатируют факт наличия воспалительного процесса, но не позволяют диагностировать наличие ОС и эндотелиальной дисфункции.

В ранее проведенных исследованиях нами установлено, что при физиологической беременности в плазме крови отмечается незначительно выраженная активация ПОЛ и АОЗ, наиболее проявляющаяся на поздних этапах гестации. В моче на 2 и 3 триместре беременности выявлено повышение активности антиоксидантных ферментов, а в эритроцитах – увеличение продуктов ПОЛ и факторов АОЗ. Полученные результаты не противоречат литературным данным [16, 17]

В плазме крови женщин с острым пиелонефритом выявлена активация ПОЛ (повышена концентрация АГП и МДА), разнонаправленно изменены значения АОЗ (увеличена активность каталазы, не изменена активность СОД, снижена ОАА и содержание ЦП), повышены маркеры воспаления (неоптерин и СРБ), изменены показатели эндотелиальной дисфункции (снижено содержание эндотелина-1 и повышено  $SM_{No}$ ) (табл. 2).

При остром пиелонефрите на 1 триместре гестации, по сравнению с небеременными женщинами с острым серозным пиелонефритом, выявлено более существенное увеличение активности СОД, концентрации МДА, АГП, неоптерина,  $SM_{No}$  и СРБ. Содержание ЦП и эндотелина-1, активность каталазы, ОАА остались без изменения. У пациенток с острым гестационным пиелонефритом на 2 и 3 триместре, по сравнению с женщинами с патологией почек на 1 триместре беременности, в плазме периферической крови установлены более значительные изменения некоторых исследованных параметров: дальнейшее повышение концентрации конечных продуктов ПОЛ,  $SM_{No}$ , СРБ, активности каталазы, снижение ОАА, содержания ЦП и эндотелина-1. Активность СОД и уровень неоптерина остались без изменений (табл. 2).

Базисное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре беременности на системном уровне нормализовало ОАА, содержание АГП, эндотелина-1 и неоптерина и приблизило к значениям здоровых женщин (но не до их уровня) концентрацию МДА, ЦП,  $SM_{No}$  и СРБ. Активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы осталась без изменений (табл. 2).

При остром пиелонефрите на 2 триместре беременности базисная терапия нормализовала ОАА, без изменений осталась активность СОД и каталазы, остальные исследованные лабораторные показатели приблизились к параметрам здоровых женщин. Сочетание базисной терапии и Виферона нормализовало концентрацию в плазме крови АГП, ЦП и эндотелина-1. Активность ферментов АОЗ – СОД и каталазы – осталась без изменений. Остальные исследованные биохимические параметры были к показателям здоровых женщин (в большей степени, чем при применении только базисной терапии) (табл. 2).

Базисное лечение острого пиелонефрита на 3 триместре беременности нормализовало ОАА и содержание неоптерина, достоверно приблизило к параметрам нормы активность

Таблица 1. Стандартные биохимические показатели в плазме крови и моче у пациенток с острым пиелонефритом на разных триместрах беременности до и после лечения (M±m)

Показатели измерения	Ед.	Острый пиелонефрит										
		Не беременные		1 триместр			2 триместр			3 триместр		
		Здоровые	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения	до лечения
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>Плазма крови</b>												
Общий белок	г/л	65.9±4.9	72.6±3.4	70.2±4.7	73.4±4.5	72.2±4.5	65.1±3	69.1±3.1	67±3.8	67.1±2.1	66.1±3.4	66±2.8
Билирубин общий	мкмоль/л	9.1±0.9	13.2±1.4 <sup>*1</sup>	10.3±1.1 <sup>*2</sup>	14.2±1.2 <sup>*1</sup>	11.3±1.3 <sup>*4</sup>	15.6±1.8 <sup>*1</sup>	11.7±1.9 <sup>*6</sup>	11.2±1.7 <sup>*6</sup>	14.3±1.4 <sup>*1</sup>	13.3±1.1 <sup>*1</sup>	10.3±1.2 <sup>*9</sup>
Билирубин прямой	мкмоль/л	3.1±0.6	5.2±0.4 <sup>*1</sup>	4.0±0.6 <sup>*2</sup>	7.2±1.4 <sup>*1</sup>	4.2±0.9 <sup>*4</sup>	5.3±0.3 <sup>*1</sup>	4.2±0.6 <sup>*6</sup>	4.1±0.5 <sup>*6</sup>	6.3±0.9 <sup>*1</sup>	6±0.5 <sup>*1</sup>	4.1±0.6 <sup>*9</sup>
Билирубин непрямой	мкмоль/л	6.0±0.7	8.0±1.7	6.3±1.1	7.0±1.7	7.1±1.5	10.3±1.5 <sup>*1</sup>	7.5±1.2 <sup>*6</sup>	7.1±1.0 <sup>*6</sup>	8.0±1.1 <sup>*1</sup>	7.3±0.7	6.2±0.8 <sup>*9</sup>
Мочевина	ммоль/л	4.1±0.8	4.2±0.3	4.8±0.5	5.3±1.1	5.8±1.8	5.5±1.4	5.3±1.8	5.2±0.9	6.5±1.2 <sup>*1</sup>	5.3±0.4	3.6±0.2 <sup>*9</sup>
Креатинин	мкмоль/л	75.0±5.5	87.1±5.1 <sup>*1</sup>	76.7±4.5 <sup>*2</sup>	89.2±5.1 <sup>*1</sup>	79.7±4.5 <sup>*4</sup>	90.3±5.3 <sup>*1</sup>	80.2±7.1	84.1±7.3	95±9.2 <sup>*1</sup>	82.9±8.1	85.1±7.3
<b>Моча</b>												
Цистатин	мг/л	0.18±0.02	0.29±0.05 <sup>*1</sup>	0.2±0.02 <sup>*2</sup>	0.32±0.04 <sup>*1</sup>	0.19±0.04 <sup>*4</sup>	0.37±0.04 <sup>*1</sup>	0.27±0.03 <sup>*1,6</sup>	0.23±0.05 <sup>*6</sup>	0.4±0.07 <sup>*1</sup>	0.29±0.03 <sup>*1,9</sup>	0.27±0.04 <sup>*1,9</sup>
Микро-альбумин	мг/л	17.3±2.3	38.5±4.7 <sup>*1</sup>	21.8±4.2 <sup>*2</sup>	40.1±5.1 <sup>*1</sup>	29.5±6.1 <sup>*1,4</sup>	43.8±6.1 <sup>*1</sup>	33.3±7.2 <sup>*1,6</sup>	23±4.4 <sup>*6</sup>	45.8±6.3 <sup>*1</sup>	34.8±8.2 <sup>*1,9</sup>	35.6±5.3 <sup>*1,9</sup>
Белок	г/л	0.02±0.01	0.03±0.01	0.04±0.02	0.03±0.03	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.03	0.03±0.01	0.05±0.01	0.03±0.03	0.03±0.02

**Примечание:** 1. Здесь и в таблицах 2 и 3 данные приведены в виде среднего значения M ± стандартное отклонения (SD), а звездочкой отмечены достоверные различия M ( $p < 0.05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы в плазме крови у пациенток с острым пиелонефритом на разных триместрах беременности до и после лечения

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	Здоровые небеременные n=20	Небеременные с острым пиелонефритом n=20	1 триместр			2 триместр			3 триместр		
			до лечения	базисное лечение	n=15	до лечения	базисное лечение	n=15	до лечения	базисное лечение	n=15
МДА, мкмоль/л	0.26±0.01	1.5±0.1*1	2±0.2*1,2	0.84±0.03*1,3	2.9±0.3*1,3	1.7±0.05*1,5	0.8±0.05*1,5,6	2.8±0.2*1,3	1.3±0.05*1,8	0.7±0.06*1,8,9	
АГП, усл.ед.	0.12±0.01	0.27±0.02*1	0.36±0.03*1,2	0.15±0.02*3	0.47±0.02*1,3	0.32±0.01*1,5	0.1±0.01*5,6	0.51±0.03*1,3	0.22±0.03*1,8	0.2±0.02*1,8	
СОД, усл.ед.	16.1±1.1	15.8±1.2	21.2±1.1*1,2	23.4±1.9*1	23.8±1.2*1,2	22.9±1.3*1	21.2±2.1*1	24.7±1.3*1,2	19.3±1.5*1,8	20.1±1.3*1,8	
Каталаза, ед./мл	0.69±0.01	0.92±0.02*1	0.95±0.024*1	0.99±0.072*1	1.13±0.02*1,3	1±0.072*1	0.97±0.07*1	1.1±0.072*1,3	1.25±0.09*1	0.86±0.054*1,8,9	
ОАА, %	40.2±2.4	35.1±2.1*1	34.4±1.3*1	39.2±2.1*3	30.7±1.7*1,3	41.1±3.1*5	40.2±3.5*5	28.4±2.5*1,3	39.2±3.5*8	39.6±2.9*8	
Неоптерин, нмоль/л	4.5±0.4	5.3±0.2*1	7.1±0.3*1,2	5±0.3*3	7.8±1.1*1,2	7.3±0.9*1	5.6±0.4*1,5,6	6.7±0.9*1,2	4.7±0.9*8	4.6±0.1*8	
ЦП, мг/дл	0.7±0.02	0.55±0.03*1	0.51±0.04*1	0.62±0.04*1,3	0.41±0.04*1,3	0.5±0.03*1,5	0.66±0.03*5,6	0.4±0.07*1,3	0.53±0.02*1,8	0.71±0.4*8,9	
Эндотелин-1, Фмоль/мл	2.4±0.07	2.2±0.1*1	2±0.1*1	2.3±0.05*3	1.34±0.05*1,3	1.6±0.1*1,5	2.2±0.2*5,6	1.26±0.04*1,3	1.2±0.02*1	2.1±0.06*1,8,9	
СМ <sub>NO</sub> , мкмоль/л	0.76±0.05	1.4±0.2*1	1.8±0.1*1,2	0.95±0.04*1,3	2.9±0.12*1,2	2.2±0.1*1,5	1.1±0.2*1,5,6	3.1±0.4*1,3	1.9±0.05*1,8	1.1±0.07*1,8,9	
СРБ, мг/мл	3.1±0.2	19.5±1.9*1	23.1±1.6*1,2	10.1±2.2*1,3	32.1±2.4*1,3	15.4±1.1*1,5	8.7±0.9*1,5,6	35.7±4.5*1,3	12.6±0.7*1,8	6.7±0.3*1,8,9	

Таблица 3. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы в моче у пациенток с острым пиелонефритом на разных trimestрах беременности до и после лечения (M±m)

Показатели	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10																																													
	Здоровые небеременные		Небеременные с острым пиелонефритом		1 триместр		2 триместр		3 триместр		2 триместр		3 триместр		3 триместр		3 триместр		3 триместр																																													
	п=20	п=20	п=15	п=20	до лечения	базисное лечение	до лечения	базисное лечение	до лечения	базисное лечение	до лечения	базисное лечение + виферон	до лечения	базисное лечение	до лечения	базисное лечение	до лечения	базисное лечение	базисное лечение + виферон	п=15	п=15																																											
МДА, мкмоль/л	0.3±0.02	0.5±0.03*1	0.67±0.04*1,2	0.45±0.03*1,3	1.9±0.1*1,2	0.86±0.08*1,5	0.64±0.04*1,5,6	2.1±0.2*1,3	0.72±0.08*1,8	0.49±0.04*1,8,9	АГП, усл.ед.	0.12±0.01	0.22±0.02*1	0.14±0.02*3	1.1±0.04*1,2	0.47±0.02*1,5	0.24±0.01*1,5,6	0.97±0.06*1,3	0.29±0.03*1,8	0.4±0.02*8,9	СОД, усл.ед.	3.4±0.3	7.4±0.2*1	7.9±0.3*1	8.8±0.4*1,3	9±0.8*1,3	6.6±0.3*1,5	6.5±0.2*1,5	9.9±1.2*1,3	10.6±0.7*1	15.4±1.4*1,8,9	Каталаза, ед./мл	0.49±0.05	0.74±0.08*1	0.85±0.07*1	0.79±0.08*1	0.8±0.08*1	0.71±0.048*1	0.73±0.048*1	0.85±0.07*1	0.82±0.01*1	0.89±0.02*1	Неоптерин, нмоль/л	2.1±0.2	3.2±0.2*1	3.9±0.2*1,2	2.6±0.1*1,3	4.3±0.1*1,3	3.7±0.08*1,5	2.3±0.12*5,6	4.6±0.2*1,3	2±0.08*8	1.9±0.1*8	СМ <sub>NO</sub> , ммоль/л	0.28±0.02	1.2±0.1*1	1.5±0.07*1,2	0.89±0.08*1,3	2.4±0.2*1,3	1.4±0.1*1,5	0.72±0.02*1,5,6	2.1±0.1*1,3	1.6±0.2*1,8	0.9±0.02*1,8,9

Таблица 4. Изменения параметров оксидантно-антиоксидантной системы в плазме крови и моче после базисного лечения и включения Виферона при остром пиелонефрите на разных trimestрах беременности

Условия исследования	Измененные лабораторные показатели		Лабораторные показатели после лечения					
	Абс.	%	нормализованы		корректированы		не изменились или увеличились	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
После базисного лечения, I триместр	11	68.8	5	31.3	8	50.0	3	18.7
После базисного лечения, II триместр	15	93.8	1	6.2	11	68.8	4	25.0
После базисного лечения и Виферона, II триместр	11	68.8	5	31.3	8	50.0	3	18.8
После базисного лечения, III триместр	13	81.3	3	18.8	9	56.2	4	25.0
После базисного лечения и Виферона, III триместр	11	68.8	5	31.3	10	62.4	1	6.3

СОД, концентрацию МДА, АГП, ЦП,  $SM_{NO}$  и СРБ. Без изменений осталась активность каталазы и концентрация эндотелина-1. Включение Виферона в базисное лечение нормализовало содержание ЦП, в большей мере приблизило к уровню нормы концентрацию МДА, эндотелина-1,  $SM_{NO}$ , СРБ и активность каталазы. Без изменений остались ОАА, содержание АГП, неоптерина и активность СОД (табл. 2).

В моче пациенток с острым серозным пиелонефритом все исследованные лабораторные параметры (МДА, АГП, СОД, каталаза, неоптерин и  $SM_{NO}$ ) были повышенными по сравнению с соответствующими параметрами здоровых женщин. Еще более значительное повышение продуктов ПОЛ, неоптерина и  $SM_{NO}$  было выявлено при остром гестационном пиелонефрите на 1 триместре гестации. В этом периоде беременности базисная терапия острого пиелонефрита повышала активность СОД, не влияя на каталазу, нормализовывала содержание АГП, и приближала к показателям здоровых женщин концентрацию МДА, неоптерина и  $SM_{NO}$  (табл. 3).

На 2 и 3 триместре беременности в условиях острого пиелонефрита в моче пациенток выявлено еще более значительное повышение активности СОД, концентрации продуктов ПОЛ, неоптерина и  $SM_{NO}$ , по сравнению со здоровыми женщинами, пациентками с острым серозным пиелонефритом и больными острым гестационным пиелонефритом на 1 триместре. Активность каталазы оставалась без изменений (табл. 3).

Базисное лечение острого пиелонефрита на 2 триместре беременности, улучшало почти все исследованные биохимические параметры, приближая значения к показателям здоровых женщин, но не влияло на активность каталазы. Добавление в традиционную терапию Виферона нормализовывало дополнительно концентрацию неоптерина и еще в большей мере изменяло содержание конечных продуктов ПОЛ и  $SM_{NO}$ , оставляя без изменения активность ферментов АОЗ (табл. 3).

На 3 триместре гестации базисная терапия острого пиелонефрита нормализовывала содержание неоптерина, и приближала к значениям здоровых женщин концентрацию  $SM_{NO}$ , МДА, АГП. Активность исследованных ферментов АОЗ не изменялась. Виферон в традиционной терапии острого пиелонефрита на этом периоде гестации в большей степени корригировал уровень МДА и  $SM_{NO}$ , нормализовывал содержание АГП и повышал активность СОД (табл. 3).

Необходимо отметить полученные сведения о более измененных изученных лабораторных показателях как на системном, так и на местном уровне, у пациенток с острым пиелонефритом на 1, 2 и 3 триместрах беременности в сравнении с биохимическими параметрами женщин только с патологией почек (табл. 2, 3).

На начало лечения у пациенток только с острым серозным пиелонефритом из 16 исследованных биохимических показателей в плазме крови и моче оказались измененными по сравнению со значениями здоровых доноров 15 (93.8%), с беременностью на всех этапах гестации с острым пиелонефритом – 16 (100%).

Из измененных показателей на 1 триместре беременности с наличием острого пиелонефрита после проведенного комплексного базисного лечения были нормализованы 5 (31.3%), корригированы в сторону параметров контроля, но не до их значений, 8 (50%) и остались на уровне начала лечения или увеличились 3 (18.7%) (табл. 4).

После проведенного базисного лечения из измененных показателей на 2 триместре беременности нормализован – 1 (6.2%), корригированы в сторону параметров контроля, но не до их значений, – 11 (68.8%) и остались на уровне начала лечения или увеличились – 4 (25%). Включение Виферона в традиционное лечение острого пиелонефрита на 2 триместре беременности нормализовало 5 (31.3%) показателей, корригировало в сторону параметров здоровых женщин 8 (50%) и оставило на уровне начала лечения или увеличило 3 (18.8%) показателя (табл. 4).

У пациенток с острым пиелонефритом на 3 триместре беременности после проведенного базисного лечения из измененных параметров нормализовано 3 (18.8%) показателя, корригировано в сторону параметров здоровых доноров 9 (56.2%) и сохранено на уровне начала лечения или увеличено 4 (25%). После включения Виферона в традиционное лечение из измененных показателей нормализовано 5 (31.3%), корригировано в сторону параметров доноров 10 (62.4%) и сохранено на уровне начала лечения или увеличено 1 (6.3%) (табл. 4). Далее проведена сравнительная эффективность с делением глубины нарушений показателей по степеням базисного лечения острого пиелонефрита на всех триместрах беременности и применения Виферона на поздних периодах гестации [18].

При отсутствии беременности у пациенток с острым серозным пиелонефритом выявлено 15 (93.8%) измененных биохимических параметров, из которых 4 (25%) с I степенью нарушений, а со II и III – 3 (18.8%) и 8 (50%) соответственно (табл. 5).

До базисного лечения при остром пиелонефрите на 1 триместре беременности у пациенток было выявлено 16 (100%) измененных биохимических параметров (4 (25%) с I степенью нарушений, 2 (12.5%) со II степенью, 10 (62.5%) с III степенью). После традиционного лечения измененными сохранились 11 (68.8%) показателей (3 (18.8%) с I степенью нарушений, 4 (25%) со II степенью, 4 (25%) с III степенью) (табл. 5).

На 2 триместре беременности на момент поступления в клинику у пациенток с острым пиелонефритом было выявлено 16 (100%) измененных биохимических параметров (7 (43.8%) со II степенью нарушений и 9 (56.3%) с III степенью). После базисной терапии измененными остались 15 (93.8%) показателей (1 (6.3%) с I степенью нарушений, 5 (31.3%) со II степенью и 10 (62.5%) с III степенью). Включение Виферона сократило число измененных биохимических параметров до 11 (68.8%) (2 (12.5%) с I степенью нарушений, 3 (18.8%) со II степенью и 6 (37.5%) с III степенью) (табл. 5).

На момент поступления в клинику с острым пиелонефритом на 3 триместре беременности у пациенток было выявлено 16 (100%) измененных биохимических параметров (6 (37.5%) со II степенью нарушений, 10 (62.5%) с III степенью). После традиционной терапии измененными остались 13 (81.3%) показателей (3 (18.8%) с I степенью нарушений, 1 (6.3%) со II степенью и 10 (62.5%) с III степенью). Включение Виферона сократило число измененных биохимических параметров до 11 (68.8%) (3 (18.8%) с I степенью нарушений, 2 (12.5%) со II степенью и 6 (37.5%) с III степенью) (табл. 5).

Отклонения от нормы лабораторных параметров II и III степени требуют фармакологической коррекции [16]. В проведенных исследованиях нарушения II и III степени

биохимических показателей плазмы периферической крови и мочи пациенток с острым серозным пиелонефритом в сумме составили 11 (68.8%), у женщин с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности до начала базисного лечения – 12 (75%), а после терапии – 8 (50%) (табл. 5).

При остром пиелонефрите на 2 триместре беременности до традиционного лечения сумма II и III степени нарушенных лабораторных параметров составила 16 (100%), после базисного комплексного лечения – 15 (93.8%), после лечения с включением Виферона – 9 (56.3%). При остром пиелонефрите на 3 триместре гестации сумма II и III степени нарушенных биохимических параметров составила: до лечения – 16 (100%), после – 11 (68.8%), после лечения с включением Виферона – 8 (50%).

Анализируя изменения лабораторных показателей плазмы периферической крови и мочи при остром гестационном пиелонефрите, можно сделать вывод о наличии значительных нарушений биохимических параметров до начала лечения, которые можно рассматривать как ОС, системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, более выраженные на 2 и 3 триместре беременности.

Проведенное комплексное базисное лечение пиелонефрита на 1 триместре беременности хотя и не нормализовало существенную часть в количественном отношении параметров оксидантного статуса, но в качественном исчислении оказалось эффективным, так как II и III степени нарушенных лабораторных показателей после лечения снизилась с 75% до 50%. При остром пиелонефрите на 2 и 3 триместре беременности до лечения сумма нарушенных показателей II и III степени составила 100%, базисная терапия позволила уменьшить эту сумму до 93.8% на 2 и до 68.8% на 3 триместре, а включение Виферона в базисную терапию снизило сумму нарушенных показателей II и III степени на 2 триместре до 56.3% и на 3 – до 50%.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективности включения Виферона в базисное лечение острого пиелонефрита на 2 и 3 триместре беременности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех аэробных организмах в клетках и межклеточной среде на постоянной основе осуществляется один из наиболее распространённых процессов – формирование свободных радикалов и окислителей, которые являются необходимыми метаболитами, обеспечивающими протекание многих физиологических реакций. Эти вещества представляют собой особую категорию химических соединений, которые могут отличаться по составу, но их объединяет общая особенность – наличие в молекуле неспаренного электрона. Наибольшее значение имеют свободные радикалы АФК и АФА: супероксидный анион радикал ( $O_2^-$ ), пероксидный анион ( $O_2^{2-}$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ), оксид азота ( $NO\cdot$ ), пероксинитрит ( $ONOO\cdot$ ), ди- и триоксид азота ( $NO_2$ ,  $N_2O_3$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гипохлорная кислота ( $HOCl$ ). Избыток АФК и АФА может вызывать цитотоксическое повреждение высокомолекулярных органических мембранных внутриклеточных компонентов клетки, и для нивелирования этих эффектов существуют необходимая защита в виде антиоксидантов: неферментативных (витамины С, Е,  $\beta$ -каротин, цинк, кальций, жирные кислоты) и ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа,

коэнзим  $Q_{10}$ , трансферрин). При нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантами в клетке возникает ОС, приводящий к избыточному окислению и повреждению клеточных структур [19-21].

При гестации повышаются потребность в кислороде, окислительные процессы и, соответственно, возникает необходимость в дополнительном синтезе антиоксидантов для борьбы с ОС. Избыточное количество свободных радикалов АФК и АФА может превышать буферную емкость АОЗ матери и растущего плода, что приводит к повреждениям и апоптозу клеток и влияет на возникновение осложнений беременности (преэклампсия, задержка роста и врожденные пороки развития плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, ранние роды, плацентарная недостаточность, железодефицитная анемия). Также ОС может быть этиопатогенетическим фактором развития ряда осложнений неонатального периода (ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния), так как у новорожденных, особенно недоношенных, нет эффективно развитых механизмов АОЗ [22, 23].

В нашем исследовании показано, что в отличие физиологической беременности, при остром пиелонефрите во все периоды беременности, особенно во 2 и 3 триместре, нарушено равновесие между про- и антиоксидантами, при котором, даже по сравнению с группой пациенток только с острым пиелонефритом, возникает более выраженный ОС, о чем свидетельствуют повышение в плазме крови, эритроцитах и моче концентрации конечных продуктов ПОЛ,  $CM_{NO}$ , снижение факторов АОЗ (активности каталазы, СОД). На поздних триместрах гестации в плазме крови уменьшен уровень ЦП, а в моче – ОАА.

Кроме этого можно констатировать развитие при остром гестационном пиелонефрите системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, так как в плазме и моче пациенток с острым пиелонефритом на всех триместрах беременности обнаружено повышение маркеров системной воспалительной реакции (СРБ и неоптерин) и дисбаланс между продукцией вазодилатирующего (NO) и вазоконстрикторного (эндотелин-1) факторов [24–26].

При пиелонефрите на 2 и 3 триместре беременности базисное лечение оказалось недостаточно эффективным, судя по низким процентам нормализации показателей (6.2-18.8%) и высоким процентам параметров, оставшихся на уровне начала лечения (25%). Эта тенденция просматривается в отношении всех исследованных биохимических параметров. Включение Виферона в базисное лечение острого пиелонефрита на 2 и 3 триместре беременности дало больший эффект, так как процент нормализации, по сравнению с базисной терапией, оказался гораздо выше (31.3%), а процент оставшихся на уровне начала лечения исследованных лабораторных параметров ниже (6.3-18.8%).

Виферон – это комбинация рекомбинантного альфа-2b интерферона и антиоксидантов (витамина С и Е). Данный препарат обладает прямым и опосредованным корригирующим эффектом на оксидантные нарушения. Опосредованное действие заключается в иммунокорригирующем эффекте путем усиления активности цитотоксических лимфоцитов (NK – клетки), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, ускоряет скорость выстраивания В-лимфоцитов, оказывает прямое усиливающее действие на продукцию интерлейкина

**Таблица 5.** Изменения параметров оксидантно-антиоксидантной системы в плазме крови и моче по степени их нарушений после базисного лечения и включения Виферона при остром пиелонефрите на разных триместрах беременности

Условия исследования	Измененные лабораторные показатели		Измененные лабораторные показатели, степень нарушений					
	абс.	%	I		II		III	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острый пиелонефрит у не беременных	15	93.8	4	25	3	18.8	8	50
Острый пиелонефрит у беременных, I триместр, до лечения	16	100	4	25	2	12.5	10	62.5
Острый пиелонефрит у беременных, I триместр, после базисного лечения	11	68.8	3	18.8	4	25	4	25
Острый пиелонефрит у беременных, II триместр, до лечения	16	100	-	-	7	43.8	9	56.3
Острый пиелонефрит у беременных, II триместр, после базисного лечения	15	93.8	1	6.3	5	31.3	10	62.5
Острый пиелонефрит у беременных, II триместр, после базисного лечения и Виферона	11	68.8	2	12.5	3	18.8	6	37.5
Острый пиелонефрит у беременных, III триместр, до лечения	16	100	-	-	6	37.5	10	62.5
Острый пиелонефрит у беременных, III триместр, после базисного лечения	13	81.3	3	18.8	1	6,3	10	62.5
Острый пиелонефрит у беременных, III триместр, после базисного лечения и Виферона	11	68.8	3	18.8	2	12.5	6	37.5

(II)-10, который вторично прямо или опосредованно блокирует провоспалительные IL -1, IL -2, IFN $\gamma$  и колониестимулирующий фактор. Прямой антиоксидантный эффект основывается на механизме действия аскорбиновой кислоты и токоферола [27-29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования процессов свободнорадикального окисления организма представляют несомненный интерес для расшифровки отдельных звеньев внутриклеточных механизмов развития и разрешения почечной патологии у беременных женщин с гестационным пиелонефритом, что будет способствовать созданию современных подходов к предсказанию течения данной нозологии, характеристики степени тяжести воспалительных поражений паренхимы почки, а также мониторинге эффективности терапии, поиску новых средств и методов медикаментозной коррекции системного воспаления, ОС и эндотелиальной дисфункции. Дополнение такими сведениями будет служить основой для изменения подходов в активной прегравидарной подготовке и принципов традиционного лечения острого пиелонефрита в разные триместры беременности.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проведено в соответствии с действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета Российской медицинской

академии непрерывного профессионального образования № 2 от 17 февраля 2025.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dolgushin, I.I., Dolgushina, V.F., Kurnosenko, I.V. (2016) Innate immunity factors in pregnant women with intrauterine infection. *Immunologicheskij Zhurnal*, **10**(19), 394-402.
- Stepan'kova, E.A., Suhorukova, A.O. (2021) Pyelonephritis and pregnancy. *Trudnyj Pacient*, **1**(9), 27-30. DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-27-30
- Manishhenkova, Ju.A., Solov'eva, I.V., Manishhenkov, S.N. (2014) Antioxidant protection in pregnant women with pyelonephritis. *Aktual'naja Infektologija*, **4**(5), 88-91.
- Clinical recommendations «Urinary tract infection during pregnancy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, Retrieved March 06, 2025 from [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/719\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/719_1).
- Clinical recommendations «Acute pyelonephritis» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024 Retrieved March 02, 2025 from <https://www.rosminzdrav.ru/documents/>
- Duhig, K., Chappell, L.C., Shennan, A.H. (2016) Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.*, **9**(3), 113–116. DOI: 10.1177/1753495X16648495
- Graf, A.V., Bajzhumanov, A.A., Maslova, M.V., Krushinskaja, Ja.V., Maklakova, A.S., Sokolova, N.A., Kamenskij, A.A. (2021) Activity of the antioxidant system during pregnancy in normal conditions and under hypoxia. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Serija 16: Biologija*, **76**(3), 126-133.
- Poston, L., Igosheva, N., Mistry, H.D., Seed, P.T., Shennan, A.H., Rana, S., Karumanchi, S.A., Chappell, L.C. (2011) Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, **94**(6), 1980S–1985S. DOI: 10.3945/ajcn.110.001156
- Zhao, M., Liu, T., Pang, G. (2019) Intercellular wireless communication network between mother and fetus in rat pregnancy—a study on directed and

- weighted network. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **17**(1), 40. DOI: 10.1186/s12958-019-0485-8
10. Patten, A.R., Fontaine, C.J., Christie, B.R. (2014) A comparison of the different animal models of fetal alcohol spectrum disorders and their use in studying complex behaviors. *Front. Pediatr.* **2**, 93. DOI: 10.3389/fped.2014.00093
11. Kurchakova, T.A., Tjutjunnik, V.L., Kan, N.E., Medzhidova, M.K., Sirotkina, E.A. (2016) Pro- and antioxidant system in premature birth. *Akusherstvo i Ginekologija*, **5**, 20-24. DOI: 10.18565/aig.2016.5.20-24
12. Jiang, G., Liu, X., Wang, M., Chen, H., Chen, Z., Qiu, T. (2015) Oxymatrine ameliorates renal ischemia-reperfusion injury from oxidative stress through Nrf2/HO-1 pathway. *Acta Cir. Bras.* **30**(6), 422-429. DOI: 10.1590/ACB360607
13. Ayaz, A., Agarwa, L.A., Sharma, R., Arafa, M., Elbardisi, H., Cui Z. (2015) Impact of precise modulation of reactive oxygen species levels on spermatozoa proteins in infertile men. *Clin. Proteomics*, **12**(1), 4. DOI: 10.1186/1559-0275-12-4
14. Zemskov, A. M. (2015) Handbook of a clinical immunologist. Theoretical, practical and applied aspects of clinical immunology at the present stage. Moscow, Triada-H, 703 p.
15. Zemskov, A. M. (2016) Clinical immunology and allergology: textbook, edited by A. M. Zemsky. Voronezh: VGMU, 288 p.
16. Bahareva, I.V. (2014) The role of antioxidants in high-risk pregnancy. *Ginekologija*, **16**(1), 90-96.
17. Pestrjaeva, L.A., Mal'gina, G.B., Smirnova, E.E., Tret'jakova, T.B., Dan'kova, I.V., Borisova, S.V. (2020) Antioxidant status of blood in women of advanced reproductive age during induced pregnancy. *Problemy Reprodukcii*, **26**(1), 13-17. DOI: 10.17116/repro2020260113
18. Litvinova, E.S., Konoplja, A.I., Kholimenko, I.M., Gavriljuk V.P., Kocar' A.G. (2020) The relationship between metabolic and immunological disorders in experimental acute tetrachlormethane, ischemic and alcoholic liver damage. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **66**(5), 392-400. DOI: 10.18097/PBMC20206605392
19. Kolesnikova, L.I., Darenskaja, M.A., Kolesnikov, S.I. (2017) Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bjulleten' Sibirskoj Mediciny*, **16**(4), 16-29. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
20. Parshevnikova, A.S. (2022) Active forms of oxygen and ways of their neutralization in the body. *Bjulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, **1**(47), 55-57.
21. Shestakova, M.A., Proskurnina, E.V., Shherbakova, L.N., Panina, O.B. (2019) Granulosa cells as sources of reactive oxygen species. *Akusherstvo i Ginekologija*, **1**, 42-49. DOI: 10.18565/aig.2019.1.42-49
22. Burlev, V.A., Burlev, A.V., Il'jasova, N.A., Shifman, E.M. (2015) Oxidative stress indicators in the perioperative period of cesarean section. *Doktor. Ru.* **1**(102), 48-51.
23. Kapustin, R.V., Arzhanova, O.N., Tisel'ko, A.V. (2017) Oxidative stress in pregnant women with diabetes, *Saharnyj Diabet*. **20**(6), 461-471. DOI: 10.14341/DM8669
24. Utikina, E.A., Afanas'eva, O.I., Pokrovskij, S.N. (2021) C-reactive protein: pathogenetic properties and possible therapeutic target. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal*, **26**(6), 128-134. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138
25. Katkova, N.Ju., Bodrikova, O.I., Sergeeva, A.V., Andosova, L.D., Shahova, K.A., Bezrukova, I.M., Pokusaeva, K.B., Ryzhova, N.K. (2017) The state of local immune status, neopterin and cortisol content in various types of premature birth. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskih Boleznij*, **66**(3), 60-70. DOI: 10.17816/JOWD66360-70
26. Grebenchikov, O.A., Dolgih, V.T., Prokof'ev, M.D. (2021) Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical condition. *Vestnik SurGU. Medicina*, **3**(49), 51-60. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60
27. Sidorova, I.S., Unanjan, A.L., Vlasov, R.S., Evtina, I.P., Karpov, D.V., Kadyrova, A.Je. (2011) Pregravid preparation, pregnancy and lactation: features of the use of antioxidants, vitamins and minerals. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, **10**(1), 87-90.
28. Belokrinickaja, T.E., Frolova, N.I., Vyzhlova, E.N. (2024) Interferons during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologija*, **2**, 144-150. DOI: 10.18565/aig.2024.31
29. Kosenkova, T.V., Zazerskaja, I.E., Klikunova, K.A. (2020) Treatment of urogenital infections in pregnant women and intrauterine infection in newborns with recombinant interferon alpha-26 preparations: results of a meta-analysis. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. **19**(4), 110-137. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136

Поступила: 12.04.2025

После доработки: 15.07.2025

Принята к публикации: 19.08.2025

## CHANGES IN BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIFFERENT TRIMESTERS OF PREGNANCY BEFORE AND AFTER TREATMENT

*I.M. Kholimenko<sup>\*1</sup>, A.A. Konoplja<sup>2</sup>, O.N. Bushmina<sup>3</sup>, E.N. Konoplja<sup>3</sup>, A.Ju. Kravcov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kursk regional multidisciplinary clinical hospital, 45A Sumskaya street, Kursk, 305007 Russia; \*e-mail: kholimenko@yandex.ru.

<sup>2</sup>Medical center, "STOMED", Moscow, 140000 Russia

<sup>3</sup>Kursk State Medical University, Kursk, 305041 Russia

Gestational pyelonephritis is characterized by an annual increase in morbidity and complications, which negatively affect the course of pregnancy and childbirth in 3-17% of women in Russia. The discrepancy within the normally balanced oxidant-antioxidant system underlies the pathogenesis of many diseases of pregnant women, with a significant role attributed to oxidative stress and systemic inflammatory response. Biochemical laboratory parameters of systemic inflammation, oxidant-antioxidant system and endothelial dysfunction in peripheral blood plasma and urine were studied. The study included 115 women (mean age 25.1±4.3 years), divided into groups: comparison - 20 healthy women, 20 non-pregnant patients with a verified diagnosis of acute serous pyelonephritis; main groups of 15 women each: three groups with acute pyelonephritis in the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy before and after basic therapy and two groups with acute pyelonephritis in the 2nd and 3rd trimesters of gestation with the inclusion of Viferon in the basic treatment. At all periods of gestation in conditions of acute pyelonephritis, to a greater extent in the 2nd and 3rd trimesters, the development of systemic inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction was established, as evidenced by an increase in the content of stable metabolites of nitric oxide, acyl hydroperoxides, malonic dialdehyde, markers of systemic inflammatory response (C-reactive protein and neopterin) in the plasma of peripheral blood and urine, a decrease in antioxidant defense factors and the level of endothelin-1. Incomplete relief of metabolic disorders by basic therapy was revealed, especially in the late stages of gestation. The inclusion of Viferon in traditional therapy of acute pyelonephritis in the 2nd and 3rd trimesters was more effective of pregnancy.

**Key words:** acute gestational pyelonephritis; correction of metabolic disorders

### FUNDING

The authors declare that they have no external sources of funding

Received: 12.04.2024, revised: 15.07.2025, accepted: 19.08.2025