

СТАН МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ СЕЧОСТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

РУДЕНКО А.В., ПАСЕЧНИКОВ С.П., МІТЧЕНКО М.В., КОРНІЛІНА О.М.

Державна установа «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

ВСТУП

Значна розповсюдженість інфекцій сечових та статевих шляхів, у тому числі захворювань, що передаються статевим шляхом, у жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), вказує на актуальність даної проблеми. Дослідники підкреслюють, що хронічні запальні хвороби органів малого тазу (ХЗХОМТ) у жінок репродуктивного віку трапляються у 85,8% випадків, найчастіше це кольпіт – 69,1%, ерозія шийки матки – 49,6% та хронічний сальпінгіт – 32,9% випадків. На думку авторів, етіологічними чинниками вищеназваних захворювань та ГНП, крім класичних бактерій, можуть служити молікути – уреоплазми і мікоплазми [8, 12].

Відомо також, що важливу роль у реалізації запального процесу, крім вірулентності збудників, відіграє стан клітинних та гуморальних факторів місцевого імунного захисту слизових оболонок сечових та статевих шляхів. Серед гуморальних факторів місцевого імунітету (МІ) найбільш відомі антимікробні пептиди (АМП), які синтезуються нейтрофілами та епітеліальними клітинами для інактивації мікробних збудників: лактоферин, лізоцим, мієлопероксидаза та ін. [7]. Не менш важливою захисною системою слизових оболонок вважаються дефензини – перший бар'єр для інфекції, оскільки мають широкий спектр антимікробної активності відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів, найпростіших, вірусів [14]. До специфічних імунних механізмів захисту від небезпечних мікроорганізмів належать секреторні імуноглобуліни (СІ), що утворюють комплекси з антигенами збудників, нейтралізують токсини, перешкоджають адгезії мікроорганізмів на епітеліальних клітинах слизових оболонок сечових шляхів. СІ в агрегованій формі активують комплемент, що призводить до стимуляції місцевого фагоцитозу та нейтралізації й елімінації мікроорганізмів з уrogenітального тракту завдяки аглютинації [6]. Повідомляється про підвищений рівень IgM, IgA, IgG в сечі хворих на хронічний обструктивний пієлонефрит у стадії загострення [2]. Ендогенну імунорегуляцію здійснюють цитокіни, що явля-

ють собою біологічно активні сполуки, які впливають на розвиток запальної реакції і процеси клітинної проліферації. Цитокіни виконують захисну роль, оскільки забезпечують надходження у вогнище запалення ефекторних клітин (нейтрофілів, макрофагів), стимулюють фагоцитарну, антибактеріальну активність і викликають запуск антигенспецифічної імунної відповіді, що в сукупності сприяє елімінації чужорідного антигену. Найбільш значимими серед них є фактор некрозу пухлин- α та інтерлейкін-10 [5].

Аналіз стану МІ сечових та статевих шляхів залежно від анамнезу захворювання, проведений у нашому попередньому повідомленні, довів, що запальний процес у хворих на ГНП супроводжувався не тільки інтенсивною місцевою імунною реакцією сечових шляхів, а й підвищенням рівнів окремих факторів мукозального імунітету статевих шляхів. У хворих на рецидивуючий ГНП рівні окремих показників імунітету статевих шляхів були недостатніми для захисту від інфекції. Це свідчило про виснаження резервів факторів МІ за рецидивуючого перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку [9]. Зважаючи на наведені раніше результати наших досліджень, правомірним є оцінка рівнів згаданих факторів МІ залежно від важкості перебігу інфекційно-запального процесу у хворих на ГНП.

Мета роботи – вивчити стан місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит залежно від важкості перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі запальних захворювань та лабораторії мікробіології, мікології та вірусології обстежено 124 хворих на ГНП із супутніми запальними захворюваннями геніталій (хронічний аднексит, кольпіт, ерозія шийки матки). Середній вік пацієнток склав 25,6 роки, що свідчить про перевагу жінок сексуально активного віку. Для оцінки клінічної картини гострого інфекційно-запального процесу в нирках застосовано розподіл на три варіанти клінічного перебігу (ВКП)

ГНП: легкий (n=105), середньої важкості (n=90) та важкий (n=51). Легкий перебіг характеризувався вираженими симптомами протягом 1-2 діб після госпіталізації, позитивна динаміка мала місце з першої-другої доби лікування. Варіантом легкого перебігу був торпідний перебіг (субфебрильна температура тіла, легка люмбалгія з тривалістю симптомів протягом 3 діб і більше). Перебіг середньої важкості, крім тривалості виражених симптомів більше 2 діб, супроводжувався помірно вираженими симптомами інтоксикації (нудота, сухість у роті, спрага, тахікардія), помірним порушенням лейкограми в межах лейкоцитозу до $15,0 \times 10^9/\text{л}$, збільшенням частки паличкоядерних нейтрофілів до 10% та лейкоцитарного показника до 120 у.о. [10]. Важкому перебігу відповідали різко виражені симптоми інтоксикації аж до гіпотензії, блювання, олігурії та більш виражені порушення лейкограми. Відповідно лейкоцитарний показник міг сягати рівня більшого за 120 у.о., що відповідало гнійній стадії ГНП. Референтну групу склали 23 клінічно здорові жінки, які не висловлювали урологічних та гінекологічних скарг. Обстеження останніх довело відсутність інфікування сечових та статевих шляхів як класичними бактеріями, так і молекутами.

Для вивчення гуморальних показників мукозального імунітету застосували імуноферментний аналіз і дослідили 64 зразки сечі (середня порція) та 121 змив із піхви (надосадова рідина, яку отримували після центрифугування змивів із піхви в режимі 1500 об./хв упродовж 10 хв). Змиви одержували через введення у піхву 3 мл стерильного фізіологічного розчину. Протягом 30 секунд кілька разів обмивали піхву, щоб отримати змив.

В біологічних зразках сечі та змивів із піхви визначали рівні секреторних імуноглобулінів

(Ig) M, A, G, секреторного IgA (sIgA) і лактоферину (ЛФ) (Вектор-Бест, Росія); мієлопероксидази (МПО) і лізоциму (Immunodiagnostik, Німеччина), С3-компонента комплементу (С3) (Полігност, Росія), секреторного компоненту (SC) (Цитокін, Росія), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) (Procon, Росія). Додатково у змивах із піхви визначали концентрацію β -дефензину-2 людини (hBD-2) (Immunodiagnostik, Німеччина), а в сечі – рівні інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та ІЛ-15 (Invitrogen, Канада). Уніфікацію результатів щодо гуморальних факторів імунітету у змивах із піхви забезпечував розрахунок встановленої концентрації на 1 мг білка у рідині. Для визначення концентрації білка застосували методику Бредфорда та калібрувальну криву, що збудована за білком – альбуміном людини (Sigma-Aldrich, Німеччина) [13].

Результати дослідження опрацьовані статистично за допомогою програми Statistica 12.0 для Windows. Обчислювали медіану (Me) та міжквартильний розмах (25%-75%) [11]. За ненормального розподілу змінних порівнювали дві незалежні групи через застосування U-критерію Манна-Уїтні [4]. Достовірним для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості $p < 0,05$. За наведення точного рівня статистичної значущості результати округлялися до трьох знаків після коми. Дуже малі значення p представляли, як $p < 0,001$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз гуморальних показників імунітету у зразках сечі. Виявлено достовірне зростання в усіх групах хворих на ГНП таких факторів неспецифічного імунітету як наступні АМП: С3-компонента комплементу, лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази відносно показників групи здорових жінок (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст гуморальних факторів місцевого імунітету в сечі хворих на ГНП залежно від варіанта клінічного перебігу

Показники	Здорові жінки (n=23)		Групи хворих, варіант клінічного перебігу					
			легкий (n=22)		середньої важкості (n=32)		важкий (n=10)	
	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %
С3, нг/мл	12	5,0 1,15 - 11,50	22	31,0 * 8,4 - 426,0 $p=0,007$	30	22,5 * 6,0 - 283,0 $p=0,004$	10	32,8 * 10,0 - 45,0 $p=0,021$
ЛФ, нг/мл	13	0 0 - 1,0	22	114,5 * 25,0 - 205,0 $p < 0,001$	32	90,0 * 18,2 - 340,0 $p < 0,001$	10	31,0 * 8,7 - 189,0 $p=0,003$
Лізоцим, нг/мл	11	1,15 0,75 - 5,8	8	40,3 * 23,6 - 77,4 $p < 0,001$	10	63,0 * 18,5 - 136,0 $p < 0,001$	7	14,8 * 6,5 - 42,0 $p=0,002$

Показники	Здорові жінки (n=23)		Групи хворих, варіант клінічного перебігу					
			легкий (n=22)		середньої важкості (n=32)		важкий (n=10)	
	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %
МПО, нг/мл	5	0 0 – 10,0	8	49,0 * 22,5 – 97,2 p=0,017	10	41,0 * 11,0 – 185,0 p=0,009	7	25,0 * 11,0 – 28,0 p=0,025
IgA, мкг/мл	7	1,75 1,0 – 3,25	15	4,30 * 1,9 – 18,5 p=0,041	23	4,15 * 2,9 – 12,85 p=0,009	10	4,60 1,05 – 27,0
IgM, мкг/мл	7	0 0 – 0,5	15	0,85 * 0,25 – 1,65 p=0,031	23	0,40 0,10 – 1,75	10	0,45 0,40 – 1,65
IgG, мкг/мл	7	2,0 0 – 2,5	15	17,5 0 – 60,0	23	10,0 * 2,5 – 26,0 p=0,008	10	10,9 0 – 24,0
sIgA, мкг/мл	23	0,03 0 – 0,40	22	0,50 * 0,25 – 1,00 p=0,010	32	0,50 * 0,03 – 1,50 p=0,024	10	1,10 * 0,25 – 4,00 p=0,009
SC, мкг/мл	11	0,16 0,04 – 0,32	22	0,34 * 0,13 – 0,72 p=0,037	30	0,50 * 0,24 – 1,00 p=0,005	10	0,43 0,14 – 1,08
ФНП- , пг/мл	14	17,5 9,8 – 42,0	22	77,5 * 28,5 – 260,0 p=0,008	28	128,0 * 62,0 – 255,0 p<0,001	10	102,0 * 25,0 – 198,0 p=0,008
ІЛ-10, пг/мл	5	37,0 35,0 – 75,0	6	86,0 40,0 – 90,0	8	51,0 29,0 – 83,0	7	70,0 53,0 – 186,0
ІЛ-15, пг/мл	4	41,2 33,2 – 48,2	6	23,4 19,0 – 42,0	8	32,6 25,8 – 34,9	6	35,2 24,5 – 53,0

Примітки: верхній рядок – медіана (Me), нижній рядок – квартилі (25% – 75%);
* - статистично значущі відмінності порівняно до групи здорових жінок

Експресія антимікробних пептидів у місці запалення є нормальною реакцією організму, втім найменші величини медіан для ЛФ, лізоциму, МПО визначалися у хворих із важким ВКП. Можливо, це обумовлено виснаженням продукції цих АМП за умов надзвичайно високої потреби цих пептидів. Незважаючи на те, що медіана для СЗ у хворих із важким ВКП знаходилася на такому ж рівні, як і для інших груп хворих, міжквартильний розмах був найменшим, що вказувало на недостатню активацію системи комплементу для захисту організму під час розвитку запального процесу.

У розвитку ІСШ суттєве значення мають порушення стану місцевого імунітету, одним з показників якого є секреторні імуноглобуліни. При дослідженні вмісту імуноглобулінів А, М, G у сечі обстежених жінок констатовано збільшення рівня IgM та IgG відносно хворих із легким ВКП, але тільки медіана для IgM достовірно (p=0,031) перевищувала показник референтної групи. Рівень IgA мало відрізнявся при порівнянні різних груп хворих, статистична різниця виявлена в групах хворих з легким та середньої важкості ВКП порівняно до групи контролю.

У хворих всіх груп спостерігалось достовірне підвищення основного імуноглобуліну секретів – секреторного IgA. Дворазове збільшення рівня sIgA спостерігалось у хворих із важким ВКП порівняно до хворих інших груп. Одночасно концентрація у сечі рівня секреторного компоненту, який полегшує транспорт імуноглобуліну А через епітелій і підвищує стійкість IgA до дії протеолітичних ферментів, була підвищеною (p<0,05) у хворих із ВКП легкої та середньої важкості відносно показника референтної групи. Підвищений рівень sIgA у хворих з важким ВКП, на наш погляд, є важливим компенсаторним резервом організму, коли синтез імуноглобулінів інших класів зменшувався.

При дослідженні вмісту цитокінів у сечі хворих на ГНП відзначено достовірне зростання медіани для ФНП- відносно контролю: у хворих з ВКП середньої важкості та важким, перевищення склало в 7,3 та 5,8 рази, відповідно, у хворих з легким ВКП – тільки в 4,4 рази. Вміст ІЛ-10 у сечі хворих трьох груп порівняння перевищувало референтне значення медіани у 2,3 (легкий перебіг), 1,4 (середньої важкості) та 1,9 (важкий перебіг) рази, але статистичних відмін-

ностей не виявлено. Величини медіан для ІЛ-15 в сечі всіх обстежених хворих не досягали навіть референтного значення, що свідчить про функціональну недостатність епітеліоцитів слизових оболонок сечових шляхів. Достовірних відмінностей при порівнянні всіх вищеназваних гуморальних факторів мукозального імунітету сечових шляхів між групами хворих не встановлено, що може вказувати на однотипність реагування цитокінової системи захисту на інфекційно-запальний процес незалежно від важкості його перебігу.

У хворих на ГНП та супутні ХЗХОМТ також проведено дослідження гуморальних факторів МІ у змивах із піхви (табл. 2). Аналіз показників неспецифічного мукозального імунітету виявив найбільші величини медіан для лізоциму, МПО у хворих із важким ВКП порівняно до групи здорових жінок. При порівнянні до хворих з легким ВКП встановлено суттєве збільшення рівнів МПО у хворих із середньою важкістю ВКП та лізоциму – у хворих із важким ВКП. Рівень ЛФ був меншим за контроль у хворих із ВКП середньої важкості та важким. Медіана для ЛФ у хворих із ВКП середньої важкості досягла вірогідної різ-

ниці щодо цього показника у групі з легким ВКП. Активація системи комплементу в усіх групах хворих не мала суттєвих відмінностей при порівнянні медіани для С3 з референтним значенням.

Важливу роль у захисті статевих шляхів у жінок від патогенних грамнегативних бактерій та грибів виконують β-дефензини, активація яких відбувається в епітеліальних клітинах слизових оболонок при стимуляції їх ліпополісахаридами мікроорганізмів [1]. Найменше значення медіани для β-дефензину-2, вивільнення якого відбувається при запаленні і є активним до мікробних збудників, зафіксовано у хворих за важкого ВКП ГНП, але статистичної різниці з контрольним показником і з показниками інших груп хворих не встановлено. Зазначений рівень hBD-2 порівняно до хворих інших груп, можливо, обумовлений пониженою активацією Толл-подібних рецепторів 1, 2 та 4, оскільки важливим елементом механізмів індукції синтезу дефензинів епітеліальними клітинами є взаємодія поверхневих структур бактеріальних клітин з відповідними рецепторами на поверхні епітеліоцитів, що було раніше продемонстровано у хворих з бактеріальним вагінозом [15].

Таблиця 2

Вміст гуморальних факторів місцевого імунітету у змивах із піхви хворих на ГНП залежно від варіанта клінічного перебігу

Показник (на 1 мг білка)	Здорові жінки (n=15)		Групи хворих, варіант клінічного перебігу					
			легкий (n=50)		середньої важкості (n=47)		важкий (n=24)	
	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %
С3, мкг	13	0,29 0,19 – 0,40	49	0,41 0,11 – 0,67	42	0,28 0,12 – 0,60	23	0,52 0,12 – 1,18
ЛФ, мкг	15	10,7 6,48 – 12,10	49	12,9 6,4 – 27,5	44	7,1 [▽] 2,8 – 14,4 p=0,035	23	8,3 5,1 – 24,0
Лізоцим, мкг	6	0,86 0,44 – 1,72	7	1,52 0,56 – 0,24	10	2,04 1,70 – 5,45	5	4,57 ^{* ▽} 3,97 – 5,22 [*] p=0,036 [▽] p=0,015
МПО, мкг	6	1,7 0,88 – 3,50	7	1,02 [*] 0,28 – 3,80 p=0,003	10	6,10 ^{* ▽} 3,37 – 8,97 [*] p=0,001 [▽] p=0,028	5	6,15 [*] 2,50 – 11,60 p=0,008
hBD-2, мкг	6	0,201 0,100 – 0,470	27	0,198 0,027–0,643	13	0,330 0,180–0,466	13	0,052 0,016–0,385
IgA, мкг	8	34,0 26,3 – 40,5	43	109,0 [*] 50,0 – 200,0 p=0,006	38	67,0 [*] 28,0 – 176,1 p=0,038	23	91,0 [*] 29,0 – 275,1 p=0,032
IgM, мкг	8	3,25 2,20 – 4,60	43	10,2 [*] 4,9 – 15,5 p=0,003	38	7,8 1,8 – 11,7	23	6,4 3,6 – 11,5

Продовження таблиці 2

Показник (на 1 мг білка)	Здорові жінки (n=15)		Групи хворих, варіант клінічного перебігу					
			легкий (n=50)		середньої важкості (n=47)		важкий (n=24)	
	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %	n	Me 25% – 75 %
IgG, мкг	8	53,9 37,1 – 77,2	43	213,8 * 121,2 – 483,6 p<0,001	38	134,6 * ∇ 70,0 – 307,0 * p=0,025 ∇ p=0,043	23	157,1 * 96,2 – 300,0 p=0,005
slgA, мкг	15	20,4 11,2 – 27,7	49	37,8 * 21,8 – 89,8 p=0,005	44	36,1 11,3 – 89,4	23	44,4 13,0 – 86,5
SC, мкг	12	19,0 13,0 – 26,5	49	21,4 6,9 – 35,5	41	15,8 8,0 – 28,6	23	16,9 6,8 – 33,1
ФНП-, пг	12	33,8 23,3 – 174,7	49	46,9 24,5 – 105,0	38	59,2 19,5 – 161,4	23	110,3 14,6 – 266,2

Примітки: статистично значущі відмінності порівняно до групи здорових жінок (*); до хворих з легким ВКП (∇)

У всіх групах хворих спостерігалось підвищення рівнів імуноглобулінів різних класів відносно контролю. Найвищі рівні IgA, IgM та IgG відзначено у хворих із легким ВКП: у 3,2, 3,1 та 4,0 рази, і відповідно, перевищували референтні величини відповідних медіан. У групах хворих із ВКП середньої важкості та важким, статистично значуща різниця порівняно до хворих референтної групи встановлена для вмісту у вагінальних змивах IgA та IgG. Достовірна різниця документована також для рівня IgG при порівнянні хворих з легким ВКП та середньої важкості.

Достовірно підвищений відносно контролю (в 1,8 рази) рівень slgA зафіксовано тільки у хворих із легким ВКП. У хворих інших двох груп спостерігався більш широкий міжквартильний розмах значень slgA, у чверті хворих із ВКП середньої важкості та важким, значення slgA залишалися на рівні референтних величин. Медіана та міжквартильний інтервал для секреторного компоненту у змивах із піхви хворих із різним ВКП не відрізнялися від референтних значень.

Ведуча роль у формуванні запальної реакції належить одному з основних прозапальних сполук – фактору некрозу пухлини. Важкий ВКП характеризувався підвищенням рівня ФНП- у змивах із піхви хворих, але значущої статистичної різниці не встановлено відносно контролю та хворих інших груп.

Таким чином, активний запальний процес у сечових шляхах у хворих за різного ВКП ГНП характеризувався підвищенням вмісту гуморальних факторів імунітету в сечі. При порівнянні хворих залежно від варіанта клінічного перебігу захворювання, встановлено найменші величини медіан для неспецифічних факторів локального імунітету (лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази) у групі жінок за важкого ВКП гострого

пієлонефриту. Найбільше зростання показників специфічного імунітету (IgA, IgM, IgG) виявлено у пацієток з легким ВКП ГНП. Прозапальний цитокін ФНП-α достовірно перевищував референтне значення у всіх групах хворих, але в більшій мірі – у хворих за важкого та середньої важкості ВКП.

Супутній запальний процес в геніталіях призводив до достовірного зростання вмісту МПО, IgA та IgG у змивах із піхви у хворих всіх груп. При порівнянні хворих залежно від ВКП ГНП, найбільше і статистично значиме зростання неспецифічних факторів імунітету (лізоциму та МПО) відмічено у хворих з важким ВКП, а специфічних (IgA, IgM та IgG) – у пацієток з легким ВКП. Слід також зазначити пригнічення дефензинової системи захисту слизових оболонок геніталій за важкого ВКП ГНП: визначався низький рівень -дефензину-2 у змивах із піхви порівняно до показників групи здорових жінок та інших груп хворих.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит за наявності супутніх хронічних запальних хвороб органів малого тазу спостерігалися зміни факторів неспецифічного та специфічного імунітету й рівнів цитокінів слизових оболонок сечових та статевих шляхів.
2. У сечі хворих всіх груп за різних варіантів клінічного перебігу гострого неускладненого пієлонефриту спостерігалось суттєве підвищення концентрації С3-компонента комплексу, лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази, секреторного IgA та фактора некрозу пухлин- відносно їх референтних величин. Найменші величини медіан для не-

специфічних факторів локального імунітету (лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази) зафіксовано у групі жінок за важкого варіанту клінічного перебігу захворювання. Підвищення рівня фактора некрозу пухлин в більшій мірі було характерним для хворих за середньої важкості та важкого перебігу пієлонефриту. Найбільше зростання рівнів показників специфічного імунітету (IgA, IgM, IgG) встановлено у пацієток за легкого перебігу захворювання.

- У змивах із піхви хворих усіх груп відзначено достовірно підвищений рівень мієлопероксидази, IgA, IgG та прозапального цитокіну ФНП- відносно показників референтної групи. Міжгрупове порівняння встановило найбільше і статистично значуще зростання рівня показників неспецифічних факторів місцевого імунітету (лізоциму та мієлопероксидази) у хворих за важкого перебігу гострого неускладненого пієлонефриту, а імуноглобулінів А, М, G – у пацієток з легким перебігом захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

- Будихина А.С.* β-дефензини: свойства и функции / А. С. Будихина, Б. В. Пенегин // Рос. алергологический ж. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
- Булатова А.В.* Показатели местного воспаления при хроническом пиелонефрите у детей / А. В. Булатова // Автореф. канд. мед. наук по специальности 14.01.08 – «педиатрия». – Казань, 2010. – 24 с.
- Гржибовский А.М.* Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / А. М. Гржибовский, Т. Н. Унгурияну // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55-60.
- Гржибовский А.М.* Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 5-28.
- Динамика продукции цитокинов при инфекции мочевой системы у детей / С. С. Паунова, А. Г. Кучеренко, И. Е. Смирнов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 51-55.*
- Копанев Ю.А.* Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю. А. Копанев // Лечащий Врач. – 2009. – Вып. 09/09. Электронный ресурс <https://www.lvrach.ru/2009/09/10638450/>.
- Кулакова Е.В.* Эндогенные антимикробные полипептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура // Росс. стоматологический ж. – 2012. – № 6. – С. 42-45.
- Особенности перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку в залежності від таксономічної належності збудників запального процесу/ А. В. Руденко, С. П. Пасечніков, М. В. Мітченко, К. К. Константінов // Урологія. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 54-61.*
- Оцінка стану гуморальних факторів місцевого імунітету сечових і статевих шляхів у прогнозі перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку/ А. В. Руденко, С. П. Пасечніков, М. В. Мітченко, О. М. Корніліна // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – № 3. – С. 60-67.*
- Патент на винахід № 10192А. Спосіб диференційної діагностики гострого пієлонефриту / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, В. М. Лісовий [та інш.] // Опубл. 25.12.1996, бюл. № 4.*
- Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- Рецидивуюча інфекція сечової системи у жінок: етіологічна структура та сучасна концепція патогенезу (огляд та власні дослідження) / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. С. Дріянська, А. В. Руденко // Журнал НАМНУ. – 2013. – № 2. – С. 194-204.*
- Скоулс Р.* Методы очистки белков / Р. Скоулс. – Москва: Мир. – 1985. – С. 466-467.
- Human defensins / J. J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller [et al.] // J. Mol. Med. – 2005. – 83 (8). – P. 587-595.*
- Valore E. V.* Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis / E. V. Valore, D. J. Wiley, T. Ganz. // Infect. Immun. – 2006. – 74 (10). – P. 5693-5702.

РЕЗЮМЕ

СТАН МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ СЕЧОСТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

Руденко А.В., Пасечніков С.П., Мітченко М.В., Корніліна О.М.

Державна установа «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

Метою роботи було дослідити стан мукозально-го імунітету сечових і статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), залежно від важкості перебігу захворювання.

Методи. Обстежено 124 жінки, хворих на ГНП та із супутніми хронічними запальними хворобами органів малого тазу (ХЗХОМТ), і 23 клінічно здорові жінки. Для оцінки клінічної картини ГНП застосовано розподіл на 3 варіанти клінічного перебігу (ВКП): легкий (n=105), середньої важкості (n=90) та важкий (n=51). Гуморальні показники мукозального імунітету визначали у 64 зразках сечі та 121 змиві із піхви за методом імуноферментного аналізу. Визначали рівні імуноглобулінів (Ig) А, М, G, секреторного IgA (slgA), лактоферину (ЛФ), мієлопероксидази (МПО) і лізоциму, С3-компонента комплементу (С3), секреторного компонента, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α). У вагінальних змивах визначали концентрацію β -дефензину-2, а в сечі – рівні інтерлейкінів 10 та 15.

Результати. У сечі хворих з різним клінічним перебігом ГНП встановлено суттєве підвищення концентрації С3, ЛФ, лізоциму, МПО, slgA та ФНП- α відносно їх референтних величин. Найменші величини медіан для ЛФ, лізоциму та МПО зафіксовано у хворих з важким ВКП ГНП. Підвищення рівня ФНП- α в більшій мірі було характерним для хворих з ВКП середньої важкості та важким. Найбільше зростання рівнів IgA, IgM, IgG виявлено у пацієнок з легким ВКП. У змивах із піхви у жінок усіх груп виявлено достовірно підвищені рівні МПО, IgA, IgG та ФНП- α відносно референтних показників. Найбільше (p<0,05) зростання неспецифічних факторів імунітету (лізоциму та МПО) відмічено у вагінальних змивах хворих з важким ВКП, а специфічних (IgA, IgM та IgG) – у пацієнок з легким ВКП.

Висновок. У хворих за різних варіантів клінічного перебігу ГНП встановлено суттєве підвищення факторів неспецифічного та специфічного імунітету й цитокінів у сечі відносно референтних показників; в меншій мірі для неспецифічних показників імунітету і в більшій – для ФНП- α у хворих з важким ВКП. Супутні ХЗХОМТ зумовили підвищення рівнів МПО та лізоциму у змивах із піхви хворих за важкого ВКП, а рівнів імуноглобулінів А, М, G – за легкого перебігу захворювання.

Ключові слова: гострий неускладнений пієлонефрит, жінки репродуктивного віку, варіант клінічного перебігу, місцевий імунітет сечових та статевих шляхів.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В., Корнилина Е.М.

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, Украина

Целью работы было исследовать состояние мукозального иммунитета мочевых и половых путей у больных острым неосложненным пиелонефритом (ОНП) в зависимости от тяжести течения заболевания.

Методы. Обследовано 124 женщины, больных ОНП и с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ), и 23 клинически здоровые женщины. Для оценки клинической картины ОНП применено деление на 3 варианта клинического течения (ВКТ): легкий (n=105), средней тяжести (n=90) и тяжелый (n=51). Гуморальные показатели мукозального иммунитета определяли в 64 образцах мочи и 121 смыве из влагалища методом иммуноферментного анализа. Определяли уровни иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, секреторного IgA (slgA), лактоферрина (ЛФ), миелопероксидазы (МПО) и лизоцима, С3-компонента комплемента (С3), секреторного компонента, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). В вагинальных смывах определяли концентрацию β -дефензина-2, а в моче – уровни интерлейкинов 10 и 15.

Результаты. В моче больных с разным клиническим течением ОНП установлено существенное повышение концентрации С3, ЛФ, лизоцима, МПО, slgA и ФНО- α относительно их референтных величин. Наименьшие величины медіан для ЛФ, лизоцима и МПО зафиксировано у больных с тяжелым ВКП ОНП. Повышение уровня ФНО- α в большей степени было характерно для больных с ВКТ средней тяжести и тяжелым. Наибольший рост уровня IgA, IgM, IgG обнаружено у пациенток с легким ВКТ. В смывах из влагалища у женщин всех групп выявлены достоверно повышенные уровни МПО, IgA, IgG и ФНО- α относительно референтных показателей. Наибольшее (p<0,05) увеличение уровня неспецифических факторов иммунитета (лизоцима и МПО) отмечалось в вагинальных смывах у больных с тяжелым ВКТ, а специфических (IgA, IgM и IgG) – у пациенток с легким ВКТ.

Заключение. У больных с различным клиническим течением ОНП установлено существенное повышение гуморальных факторов неспецифического и специфического иммунитета и цитокинов в моче относительно референтных показателей; в меньшей степени для неспецифических показателей иммунитета и в большей – для ФНО- α у больных с тяжелым ВКТ. Сопутствующие ХВЗОМТ способствовали наибольшему повышению в смывах уровня МПО и лизоцима у больных с тяжелым ВКТ, а уровня иммуноглобулинов А, М, G – у больных с легким ВКТ.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, женщины репродуктивного возраста, вариант клинического течения, местный иммунитет мочевых и половых путей.

SUMMARY

THE STATE OF THE MUCOSAL IMMUNITY OF THE UROGENITAL TRACT IN PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF CLINICAL COURSE OF ACUTE UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS

Rudenko A.V., Pasichnikov S.P., Mitchenko M.V., Kornilina E.M.

State Institution "Institute of Urology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The purpose of the work was to investigate the state of mucosal immunity of the urinary and genital tract in patients with acute uncomplicated pyelonephritis (AUP), depending on the severity of the disease.

Methods. 124 women with AUP and with concomitant chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIDPO) and 23 clinically healthy women were examined. To assess the clinical picture of AUP was used a division into 3 variants of the clinical course (VCC): mild (n = 105), moderate severity (n = 90) and severe (n = 51). Humoral indicators of mucosal immunity were determined in 64 urine samples and 121 vaginal washings by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of immunoglobulins (Ig A, M, G, secretory IgA (sIgA), lactoferrin (LF) myeloperoxidase (MPO) and lysozyme, C3-component of complement (C3), secretory component, tumor necrosis factor- (TNF-) were determined. The concentration of -defensin-2 was determined in vaginal washings, and the levels of interleukins 10 and 15 – in urine.

Results. A significant increase of the concentration of C3, LF, lysozyme, MPO, sIgA, and TNF- relative to their reference values was found in the urine of patients with different variants of clinical course of AUP. The smallest median values for LF, lysozyme and MPO were recorded in patients with severe VCC AUP. An increase of TNF-level was more characteristic for patients with moderate severity and severe VCT. The highest increase of IgA, IgM, IgG levels was found in patients with mild VCT. Significantly elevated levels of MPO, IgA, IgG and TNF- were detected in vaginal washings in women of all groups relative to reference indicators. The highest ($p < 0.05$) increase in the level of non-specific immunity factors (lysozyme and MPO) was observed in vaginal washings in patients with severe VCT, and specific (IgA, IgM and IgG) – in patients with mild VCT.

Conclusions. In patients with various clinical course of AUP, a significant increase of the humoral factors of nonspecific and specific immunity and cytokines in urine was established relative to reference indicators; to a lesser extent for non-specific indicators of immunity and to a greater extent for TNF- in patients with severe VCT. Concomitant CIDPO contributed to the greatest increase in washings of MPO and lysozyme levels in patients with severe VCT, and the level of immunoglobulins of all classes – in patients with mild.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis in women of reproductive age, variant of clinical course, local immunity of urinary and genital tracts.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА:

• Руденко Адель Вікторівна

докт. біол. наук, проф., зав. лабораторією мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМНУ»
e-mail miclabor@gmail.com
тел. 0973691387.

• Руденко Адель Викторовна

докт. біол. наук, проф., зав. лабораторией микробиологии, вирусологии и мукологии ГУ «Институт урологии НАМНУ»
e-mail miclabor@gmail.com
тел. 0973691387.

• Rudenko Adel

Doctor of Biological Sciences, professor, Head of the Laboratory of Microbiology, Virology and Mucology, State Institution "Institute of Urology NAMS"
e-mail miclabor@gmail.com
tel. 0973691387.

• Пасечников Сергей Петрович

докт. мед. наук, проф., зав. відділом запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМНУ»
e-mail inflam@ukr.net
тел. 0674017761.

• Пасечников Сергей Петрович

докт. мед. наук, проф., зав. отделением воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ»
e-mail inflam@ukr.net
тел. 0674017761.

• Pasechnikov Serhii

Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Inflammatory Diseases, State Institution "Institute of Urology NAMS"
e-mail inflam@ukr.net
tel. 0674017761.

• Мітченко Микола Вікторович

канд. мед. наук, ст. наук. співр., відділ запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМНУ»
e-mail kulibasukr@ukr.net
тел. 0674084304.

• Митченко Николай Викторович

канд. мед. наук, ст. научн. сотр., отдел воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ»
e-mail kulibasukr@ukr.net
тел. 0674084304.

• Mitchenko Mykola

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Inflammatory Diseases, State Institution "Institute of Urology NAMS"
e-mail kulibasukr@ukr.net
tel. 0674084304.

• Корніліна Олена Михайлівна

канд. біол. наук, ст. наук. співр., лабораторія мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМНУ»
e-mail elenkorni@gmail.com
тел. 0681247338.

• Корнилина Елена Михайловна

канд. биол. наук, ст. научн. сотр., лаборатория микробиологии, вирусологии и мукологии ГУ «Институт урологии НАМНУ»
e-mail elenkorni@gmail.com
тел. 0681247338.

• Kornilina Olena

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology, Virology and Mucology, State Institution "Institute of Urology NAMS"
e-mail elenkorni@gmail.com
tel. 0681247338.