

ОЦІНКА СТАНУ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЕЧОВИХ І СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ПРОГНОЗІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ*РУДЕНКО А.В., ПАСЄЧНИКОВ С.П., МІТЧЕНКО М.В., КОРНІЛІНА О.М.*

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

ВСТУП

Інфекції сечових шляхів (ІСШ), у тому числі – гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), є одними з найпоширеніших інфекційно-запальних хвороб у жінок дітородного віку [10]. Для виникнення запального вогнища в нирках і сечових шляхах недостатньо тільки одного інфекційного агента. Потрібні додаткові умови – порушення кровообігу і уродинаміки сечових шляхів, зниження опору організму в результаті пригнічення місцевого імунітету [7].

Останніми роками все більшу увагу приділяють вивченню стану імунної системи слизових оболонок сечових шляхів як показника резистентності організму до інфекційних патогенів. Провідна роль в першій лінії захисту організму від патогенних мікроорганізмів належить поліморфноядерним лейкоцитам, які продукують високо реактивні метаболіти молекулярного кисню, а також секретують в навколклетинний простір фізіологічно активні речовини. До останніх належать лактоферин, мієлопероксидаза, лізоцим, система комплементу, дефензини, церулоплазмін, гаптоглобулін, гідролітичні ферменти та ін., які володіють бактеріостатичними та бактерицидними властивостями [6]. Наявність активної локальної імунної відповіді в нирках підтверджується виявленням імуноглобулінів та секреторного імуноглобуліну А (IgA). Особливу увагу приділяють вивченню вмісту цитокінів у сечі, які синтезуються уроепітеліоцитами проксимального відділу тубулярної частини нефрона у відповідь на місцеве запалення. Цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом: впливають практично на всі клітини, які беруть участь у запаленні, забезпечують надходження у вогнище запалення нейтрофілів і макрофагів, стимулюють фагоцитарну, антибактеріальну активність і викликають запуск антигенспецифічної імунної відповіді, що у сукупності сприяє елімінації чужорідного антигену. Рівень цитокінів, що екскретуються з сечею хворих на пієлонефрит, може бути пов'язаний зі ступенем вираженості місцевого запального процесу [2].

Запальні захворювання нирок та сечових шляхів у жінок часто супроводжуються інфекційно-запальною гінекологічною патологією. Це

пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями статевих шляхів, наявністю запальних захворювань геніталій, обумовлених персистуючою інфекцією геніталій, порушенням ефекторних ланок імунітету слизових оболонок статевих шляхів жінки [3]. Тому статеві шляхи є одним із джерел інфікування сечових шляхів, а збудники, що передаються статевим шляхом, є одними із чинників запалення сечових шляхів.

Проблема рецидивуючого перебігу ІСШ залишається актуальною і невирішеною, незважаючи на сучасні знання з етіології, патогенезу та лікування хворих. Фактори вірулентності збудників, з одного боку, та повноцінність різнопланових механізмів захисту хазяїна з іншого, визначають перебіг інфекційно-запального процесу та прогноз щодо можливості виникнення рецидивів ІСШ. Тому вивчення показників місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів видається важливим, що дозволить оптимізувати діагностику та лікування хворих.

Мета роботи – дослідити стан місцевого імунітету сечових та статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит залежно від анамнезу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Стан місцевого імунітету було досліджено у 124 жінок, хворих на ГНП та супутні запальні захворювання геніталій (кольпіт, хронічний сальпінгіт, ерозія шийки матки). У процесі дослідження визначали гуморальні показники імунітету в сечі (64 зразка) та змивах із піхви (121 зразок). Одержані результати проаналізовано залежно від анамнезу у хворих на ГНП. Відповідно пацієнтку розподілено на 3 групи: I групу склали 109 жінок, що вперше хворіли на ГНП, у тому числі – із супутнім гострим циститом; II групу – 51 жінка з вперше діагностованим ГНП та хронічним рецидивуючим циститом в стадії загострення або ремісії; III групу – 86 осіб з діагнозом рецидивуючого ГНП, в анамнезі яких налічувалися як мінімум дві атаки гострого інфекційно-запального процесу нирок протягом останніх 6 місяців, у тому числі із супутнім циститом, хронічним або гострим. До референтної групи увійшли 23 клінічно здорові жінки, у яких не було скарг на захворювання нирок, сечового міхура та геніталій

і при мікробіологічному обстеженні не виявлено інфікування сечових та статевих шляхів.

Досліджували середню порцію сечі та на-досадову рідину, яку отримували після центрифугування змивів із піхви в режимі 1500 об./хв. протягом 10 хвилин. Для отримання змивів у піхву стерильною пластиковою піпеткою вводили 3 мл стерильного фізіологічного розчину, кілька разів обмивали піхву протягом 30 секунд і відбирали змив у центрифужну пробірку.

За методом імуноферментного аналізу в сечі та/або змивах із піхви визначали рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G, лактоферину (ЛФ) та секреторного IgA (slgA) (Вектор-Бест, Росія); концентрацію С3-компонента комплементу (С3) (Полігност, Росія), секреторного компонента (SC) (Цитокін, Росія), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) (Procon, Росія), лізоциму, мієлопероксидази (МПО) та β -дефензину-2 людини (hBD-2) (Immunodiagnostik, Німеччина), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та ІЛ-15 (Invitrogen, Канада) (згідно інструкції). Для оцінки розбалансування системи цитокінів в сечі визначали співвідношення ФНП- α /ІЛ-10.

Для уніфікації одержаних результатів при дослідженні гуморальних факторів у змивах із піхви застосовували розрахунок визначеної концентрації на 1 мг білку в рідині. Концентрацію білку визначали за методикою Бредфорд [14]: до зразку, який містить білок 1-10 мкг в 0,1 мл, додавали 1,0 мл барвника – Кумасі діамантовий синій G-250, змішували та визначали спектр поглинання при 570 нм на спектрофотометрі. Концентрацію білка визначали за допомогою калібрувальної кривої, збудованої по білку – альбуміну людини (Sigma-Aldrich, Німеччина).

Одержані результати опрацьовані статистично з використанням пакету програм STATISTICA 12.0 for Windows із обчисленням медіани (Me) та міжквартильного розмаху (25%–75%) [9]. Порівняння між двома незалежними

групами із ненормальним розподілом змінних проводили із застосуванням *H*-критерію Краскела-Уолліса (при порівнянні трьох та більше груп) та *U*-критерію Манна-Уїтні (для порівняння груп попарно) [5]. Достовірним для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості $p < 0,05$. Якщо вказувався точний рівень статистичної значущості, то результати округлялися до трьох знаків після коми, виключення становили лише дуже малі значення p , які представляли як $p < 0,001$ [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні сечі хворих на ГНП виявлено достовірне зростання багатьох гуморальних факторів неспецифічного імунітету: С3-компонента комплементу, лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази відносно показників групи здорових жінок (табл. 1). Тільки у пацієток I групи рівень МПО не досяг статистично значущої різниці з контролем ($p = 0,055$). Виражену місцеву запальну реакцію виявлено у хворих на ГНП із супутнім хронічним циститом (II група), оскільки саме у цих пацієток спостерігалось найбільше зростання медіан для ЛФ, С3-компонента комплементу, лізоциму, МПО, тобто тих факторів, які створюють першу лінію захисту організму від патогенів. Як видно з таблиці, зниження ЛФ у хворих III групи та підвищення його рівня у хворих II групи відповідає аналогічним змінам рівня С3 компонента комплементу, оскільки відомо, що лактоферин, крім своїх антибактеріальних властивостей, приймає участь у стимуляції фагоцитозу лейкоцитів та впливає на активність комплементу [14]. Одночасно ЛФ дає можливість лізоциму впливати на пептидоглікан бактерій [12], а лізоцим, в свою чергу, підсилює літичну активність комплексу slgA з С3-компонентом комплементу у відношенні грамнегативних бактерій, в першу чергу, *E. coli*.

Таблиця 1

Вміст гуморальних факторів імунітету в сечі хворих на ГНП залежно від анамнезу захворювання

Показники	Здорові жінки (n=23)		Групи хворих					
			I група (n=29)		II група (n=14)		III група (n=21)	
	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	29	23,0 * 9,0 – 283,0 $p = 0,006$	13	42,0 * 5,0 – 325,0 $p = 0,034$	20	22,8 * 8,2 – 246,0 $p = 0,002$
ЛФ, нг/мл	13	0 0 – 1,0	29	85,0 * 18,2 – 251,0 $p < 0,001$	14	137,0 * 25,0 – 310,0 $p < 0,001$	21	50,0 * 25,0 – 205,0 $p < 0,001$
Лізоцим, нг/мл	11	1,15 0,75 – 5,8	11	39,5 * 18,5 – 125,0 $p < 0,001$	8	43,4 * 10,6 – 108,5 $p < 0,001$	6	23,6 * 11,8 – 41,0 $p = 0,001$

Продовження таблиці 1

Показники	Здорові жінки (n=23)		Групи хворих					
	N	Me 25% - 75 %	I група (n=29)		II група (n=14)		III група (n=21)	
			n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %
МПО, нг/мл	5	0 0 – 10,0	11	24,0 0 – 70,0	8	38,0 * 13,0 – 139,5 p=0,004	6	28,0 * 26,0 – 35,0 p=0,007
slgA, мкг/мл	23	0,03 0 – 0,40	29	0,50 * 0,06 – 1,50 p=0,014	14	0,68 * 0,20 – 2,25 p=0,018	21	0,32 * 0,20 – 0,80 p=0,015
SC, мкг/мл	11	0,16 0,04 – 0,32	29	0,37 * 0,14 – 0,90 p=0,012	13	0,41 0,12 – 0,92	20	0,42 * 0,25 – 0,78 p=0,011
IgA, мкг/мл	7	1,75 1,0 – 3,25	24	7,88 * 1,38 – 15,68 p=0,019	12	3,85 1,52 – 31,25	12	3,72 * 2,50 – 6,55 p=0,028
IgM, мкг/мл	7	0 0 – 0,5	24	0,50 * 0,25 – 1,90 p=0,020	12	0,45 0,12 – 0,92	12	0,52 0 – 1,25
IgG, мкг/мл	7	2,0 0 – 2,5	24	12,2 * 0,6 – 26,8 p=0,028	12	2,5 0,5 – 54,5	12	16,5 * 4,2 – 42,0 p=0,015
ФНП-α, пг/мл	14	17,5 9,8–42,0	29	93,0 * 42,0–220,0 p<0,001	13	131,0 * 45,0–185,0 p=0,001	18	118,0 * 31,5–260,0 p=0,006
ІЛ-10, пг/мл	5	37,0 35,0–75,0	9	40,0 24,0–83,0	7	70,0 50,0–196,0	5	82,0 70,0–90,0
ІЛ-15, пг/мл	4	41,2 33,2–48,2	9	27,0 19,0–33,8	6	36,3 31,5–42,0	5	31,5 22,0–52,0

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

Основним носієм специфічної протівірусної та антибактеріальної активності секретів є секреторний IgA, який перешкоджає взаємодії мікробів із слизовою оболонкою, тобто гальмує адгезію мікроорганізмів та їх токсинів на поверхні епітелію слизових оболонок, запобігаючи їх проникненню у внутрішнє середовище організму [13]. Медіана для slgA була достовірно високою при дослідженні сечі хворих всіх груп відносно групи здорових жінок. Проте найвищим вміст slgA виявився у пацієток II групи із супутнім хронічним циститом, що узгоджується з дещо вищими величинами С3-компонента комплементу. Медіани для секреторного компоненту (SC) у пацієток I, II та III груп також були більше, ніж у групі здорових донорів, але достовірні відмінності встановлені тільки у хворих I та III груп.

Більш вираженою направленістю захисної дії володіють механізми специфічного імунітету. Гуморальна ланка придбанної імунної відповіді забезпечується секреторними імуноглобулінами А, М, G, які продукуються плазматичними клітинами. Результати щодо визначення вмісту

імуноглобулінів А, М, G у сечі обстежених жінок показали, що рівень IgM за величиною медіани був підвищеним в усіх групах хворих відносно групи здорових жінок, але статистична різниця встановлена тільки для хворих I групи відносно групи контролю. Хворі I групи, також як і хворі III групи, характеризувалися достовірним підвищенням медіани для імуноглобулінів А та G, визначених у сечі. Найбільші відхилення вмісту IgG у сечі як від контрольних параметрів, так і від показників хворих інших груп виявлені за рецидивуючого перебігу ГНП, у тому числі з супутнім гострим чи хронічним циститом (III група). IgG вважають другою гуморальною лінією захисту. Завдяки їх сприянню утворюються комплекси з антигенами мікроорганізмів, що фіксують комплемент. В той же час IgG можуть викликати альтерацію тканин і підвищення судинної проникливості, забезпечуючи тим самим затримку та елімінацію чужорідних антигенів (прозапальна направленість) [8].

Дослідження цитокинового профілю сечі у хворих відзначило достовірне зростання медіани для ФНП-α у сечі хворих всіх груп відносно

контролю (перевищення контрольного показника становило від 4,4 до 7,5 разів). При цьому, не зафіксовано достовірного підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у жодній із груп хворих. Слід пам'ятати, що за надмірної концентрації ІЛ-10 стає прозапальним [16] і це може зумовити пригнічення протиінфекційного захисту та прогресування запалення, що призводить до хронізації процесу. Зміни концентрації ІЛ-15 у сечі також не відбулося у всіх групах хворих на ГНП, що відображало недостатню функціональну активність епітеліальних клітин. Встановлено дисбаланс цитокінової системи у обстежених хворих за показником співвідношення ФНП- α /ІЛ-10, що характеризував превалювання запального стану, оскільки ІЛ-10 пригнічує секрецію запальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1). Зазначене співвідношення було найвищим у хворих I групи (2,32), відносно хворих II та III груп (1,87; $p=0,118$ та 1,44; $p=0,826$), і значно перевищувало такий показник у жінок контрольної групи (0,47; $p=0,004$).

Таким чином, при вивченні гуморальних факторів місцевого імунітету в сечі хворих на ГНП встановлено зростання більшою чи меншою мірою багатьох показників (IgM, IgA, IgG, sIgA, SC, лактоферину, C3-компонента комплементу,

мієлопероксидази, лізоциму), достовірно підвищення вмісту прозапального цитокіну ФНП- α порівняно до контрольних показників. Рівень ІЛ-15, який характеризує функціональну активність епітеліоцитів слизових оболонок сечових шляхів, не виявив статистично значущих змін. За рецидивуючого ГНП спостерігалось найзначніше зниження концентрації в сечі антимікробних пептидів – лізоциму та лактоферину, а також рівня секреторного IgA. У хворих I групи виявлено найбільше розбалансування системи цитокінів в сечі за показником ФНП- α /ІЛ-10.

Другим етапом роботи було дослідження стану мукозального імунітету статевих шляхів, результати якого представлено в табл. 2. В змивах із піхви хворих обстежених груп не зазначено достовірного підвищення рівня лізоциму, який повинен забезпечувати захист слизової піхви від запального процесу, але зафіксовано достовірно підвищення вмісту мієлопероксидази. Рівні лактоферину та β -дефензину-2 мало відрізнялися від контрольних величин і найменшими були у хворих II групи. Це підтверджує той факт, що зниження антимікробної активності вагінального секрету супроводжується також зменшенням концентрації бета-дефензинів [17].

Таблиця 2

Вміст гуморальних факторів імунітету в змивах із піхви хворих на ГНП залежно від анамнезу захворювання

Показник (на 1 мг білка)	Здорові жінки (n=15)		Групи хворих					
			I група (n=50)		II група (n=28)		III група (n=43)	
	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	48	0,31 0,094 – 1,002	25	0,28 0,12 – 0,52	41	0,47 * 0,25 – 0,88 $p=0,047$
ЛФ, мкг	15	10,7 6,48 – 12,10	48	9,8 2,7 – 22,0	26	7,5 5,5 – 15,6	42	10,0 6,6 – 25,9
Лізоцим, мкг	6	0,86 0,44 – 1,72	12	2,27 1,28 – 4,80	7	3,38 1,70 – 5,45	3	1,52 0,41 – 3,97
МПО, мкг	6	1,7 0,88 – 3,50	12	3,58 * 0,36 – 6,59 $p<0,001$	7	6,15 * 2,50 – 8,97 $p=0,003$	3	2,29 * 1,02 – 11,60 $p=0,028$
hBD-2, мкг	6	0,201 0,10 – 0,47	19	0,206 0,018–0,734	12	0,166 0,082–0,307	22	0,262 0,042–0,547
sIgA, мкг	15	20,4 11,2 – 27,7	48	42,6 * 11,7 – 111,0 $p=0,022$	26	49,0 * 19,1 – 71,4 $p=0,009$	42	26,0 14,0 – 89,8
SC, мкг	12	19,0 13,0 – 26,5	48	15,9 5,9 – 25,4	24	24,4 11,9 – 37,7	41	12,4 6,9 – 32,5
IgA, мкг	8	34,0 26,3 – 40,5	46	95,9 * 40,0 – 285,0 $p=0,013$	25	129,0 * 46,5 – 245,6 $p=0,016$	33	84,0 * 40,0 – 168,8 $p=0,029$

Показник (на 1 мг білка)	Здорові жінки (n=15)		Групи хворих					
			I група (n=50)		II група (n=28)		III група (n=43)	
	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %	n	Me 25% - 75 %
IgM, мкг	8	3,25 2,20 – 4,60	46	9,0 * 4,8 – 14,3 p=0,008	25	4,7 1,6 – 10,8	33	9,1 * 5,3 – 15,5 p=0,014
IgG, мкг	8	53,9 37,1 – 77,2	46	200,5 * 100,0 – 385,7 p=0,001	25	132,9 * 60,0 – 240,0 p=0,038	33	190,0 * 121,2–375,0 p=0,003
ФНП-α, пг	12	33,8 23,3 – 174,7	47	84,3 ∇ 31,0 – 165,9 p=0,016	24	69,9 ∇ 35,0 – 256,8 ∇ p= 0,015	39	36,4 17,4 – 84,4

Примітка: p < 0,05 порівняно до групи здорових жінок (*); до хворих III групи (∇)

Слід підкреслити, що понижена продукція hBD-2, який синтезується в епітеліоцитах і активується при стимуляції мікробними ліпополісахаридами, може привести до порушення активації нейтрофілів [1]. Крім захисної функції, дефензини приймають участь в регуляції активації комплементу, дегрануляції тучних клітин [15]. Рівень C3-компонента комплементу достовірно перевищував контрольний показник тільки у хворих III групи.

Підвищення рівня секреторного IgA спостерігалось у хворих із вперше діагностованим гострим запальним процесом у нирках (I та II групи). Концентрація секреторного компонента у змивах із піхви хворих усіх трьох груп коливалася в межах контролю: у хворих з супутнім хронічним запальним процесом у сечовому міхурі (II група) відмічалось незначне підвищення медіани для SC, а у двох інших групах пацієнток – її пониження відносно контролю. Значно вищими за контрольні величини виявилися медіани для імуноглобулінів: IgM – у I та III групах хворих, IgA та IgG – у жінок I, II та III груп. Достовірного збільшення рівня ФНП-α відносно показника референтної групи не зафіксовано у жодній із груп хворих, проте встановлена достовірна різниця вмісту ФНП-α між хворими III групи та I та II груп.

Таким чином, дослідження імунологічних показників у змивах із піхви хворих на ГНП, що мали супутні запальні захворювання геніталій, засвідчило підвищення багатьох гуморальних факторів порівняно з контрольними показниками, але статистично значущі відмінності відносно контрольних величин встановлено у всіх трьох групах тільки для МПО, IgA та IgG. Хворі з вперше діагностованим ГНП (група I) відрізнялись від жінок з рецидивуючим ГНП (група III) підвищеними рівнями лізоциму, мієлопероксидази, IgA, slgA, секреторного компонента та ФНП-α на тлі недостатнього рівня бета-дефензину-2.

Таким чином, аналіз показників імунітету в сечі та змивах із піхви у хворих на ГНП показав наявність місцевої імунної реакції на запалення як у сечових, так і статевих шляхах, але найбільші відхилення від контролю виявлені при дослідженні сечі – достовірно зростання рівнів IgM, IgA, IgG, slgA, SC, ЛФ, МПО, лізоциму, C3 та ФНП-α у хворих всіх груп. При дослідженні гуморальних факторів у змивах із піхви найнижчі рівні лізоциму, МПО, IgA, slgA, SC, ФНП-α спостерігався у хворих з рецидивуючим ГНП порівняно до груп з вперше діагностованим гострим пієлонефритом, що слід вважати недостатнім для захисту від інфекції.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено суттєві відхилення від контролю рівнів багатьох гуморальних показників імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит.

2. У хворих на ГНП незалежно від анамнезу встановлено достовірно зростання в сечі рівнів IgM, IgA, IgG, slgA, SC, лактоферину, МПО, лізоциму, C3-компонента комплементу та ФНП-α порівняно до жінок контрольної групи. Одночасно дисбаланс цитокінів за показником співвідношення ФНП-α/ІЛ-10 був найбільшим у хворих I групи і достовірно перевищував показник групи контролю.

3. Встановлено, що наявність супутніх запальних захворювань геніталій у хворих на ГНП обумовлює порушення місцевого імунітету слизових оболонок статевих шляхів. Хворі з вперше діагностованим ГНП (I та II група) відрізнялись від жінок з рецидивуючим ГНП підвищеними рівнями лізоциму, мієлопероксидази, IgA, slgA, секреторного компонента та ФНП-α на тлі недостатнього рівня бета-дефензину-2. У хворих I групи визначено підвищення у змивах із піхви вмісту прозапального цитокіну ФНП-α порівняно до інших груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антимикробные пептиды в норме и при патологиях (обзор) / М. В. Коновалова, А. А. Зуварева, Г. В. Луценко, Е. В. Свирицкая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2018. - № 3. – С. 236-243.
2. Булатова А. В. Показатели местного воспаления при хроническом пиелонефрите у детей / А. В. Булатова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.08 – «педиатрия». – Казань, 2010. – 24 с.
3. Воропаева Е. А. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета у женщин с неспецифическими заболеваниями гениталий / Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев // ЖМЭИ. – 2005. – № 3. – С. 65-69.
4. Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / А. М. Гржибовский, Т. Н. Унгуриян // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55-60.
5. 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.
6. Кулакова Е. В. Эндогенные антимикробные полипептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В.М. Елизарова, А. Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 42-45.
7. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 15-18.
8. Мельников О. Ф. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определении иммуноглобулинов в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный // Киев, 2003. – 7 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
10. Рецидивуюча інфекція сечової системи у жінок: етіологічна структура та сучасна концепція патогенезу (огляд та власні дослідження) / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. С. Дрянська, А. В. Руденко // Журнал НАМНУ. – 2013. – № 2. – С. 194-204.
11. Скоупс Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс. – Москва: Мир. – 1985. – С. 466-467.
12. Brock J. The physiology of lactoferrin / J. Brock // Biochemical Cell Biology – 2002. – 8. – P. 1-6.
13. Deo S.S. Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract infections / S. S. Deo, R. W. Evans // Indian. J. Pediatr. – 2004. – 71 (1). – P. 37-40.
14. Farnaud S. Lactoferrin – a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. W. Evans // Mol. Immunol. – 2003. – 40 (7). – P. 395-405.
15. Human defensins / J. J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller [et al.] // J. Mol. Med.. – 2005. – 83 (8). – P. 587-595.
16. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis / L. Sun, M. C. Louie, K. M. Vannella, [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2011. – 300 (3). – P. 341–353.
17. 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. 5693-5701.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА МОЧЕВЫХ И ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, Украина

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

Методы. Проведены исследования гуморальных показателей местного иммунитета у 124 женщин репродуктивного возраста, больных ОНП и с сопутствующими воспалительными заболеваниями гениталий. Пациентки разделены на 3 группы в зависимости от анамнеза ОНП. В референтную группу вошли 23 клинически здоровые женщины. Определяли уровень иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, секреторного IgA (sIgA), секреторного компонента (SC), лактоферрина (ЛФ), С3-компонента комплемента (С3), лизоцима, миелопероксидазы (МПО), β-дефензина-2 (hBD-2), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ИЛ-15 в моче (64 образца) и смывах из влагалища (121 образец) методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали соотношение ФНО-α/ИЛ-10.

Результаты. Установлено достоверное увеличение в моче больных уровней IgM, IgA, IgG, sIgA, SC,

ЛФ, МПО, лизоцима, С3 и ФНО- по сравнению с показателями у женщин референтной группы, при этом статистически значимых изменений между группами больных не установлено. Выявлено дисбаланс цитокинов за показателем соотношения ФНО- α /ИЛ-10, который был наибольшим у больных I группы, у которых впервые диагностирован ОНП, в том числе с острым циститом (2,32), чем у больных II (впервые диагностирован ОНП и хронический рецидивирующий цистит) и III групп (рецидивирующий ОНП) – соответственно 1,87 и 1,44, и значительно превышало такой показатель у женщин референтной группы (0,47; $p=0,004$). Больные I и II групп отличались от женщин III группы повышенными уровнями лизоцима, МПО, IgA, sIgA, SC и ФНО- α на фоне недостаточного уровня hBD-2 в смывах из влагалища. У больных I группы определены значительное повышение содержания ФНО- α ($p < 0,05$) в смывах из влагалища по сравнению с другими группами.

Выводы. Воспалительный процесс в почках больных ОНП сопровождался не только интенсивной местной иммунной реакцией в мочевых путях, но и повышением отдельных гуморальных факторов местного иммунитета половых путей. Недостаточный для защиты от инфекции уровень отдельных показателей иммунитета отмечался в смывах из влагалища у больных с рецидивирующим ОНП по сравнению с больными других групп.

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

РЕЗЮМЕ

ОЦІНКА СТАНУ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЕЧОВИХ І СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ПРОГНОЗІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

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

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

Метою роботи було дослідити стан місцевого імунітету сечових та статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений піелонефрит (ГНП) залежно від анамнезу захворювання.

Методи. Гуморальні показники місцевого імунітету було досліджено у 124 жінок, хворих на ГНП та супутні запальні захворювання геніталій. Пацієнток розподілено на 3 групи залежно від анамнезу ГНП. До референтної групи увійшли 23 клінічно здорові жінки. Визначали гуморальні показники імунітету в сечі (64 зразка) та змивах із піхви (121 зразок) за методом імуноферментного аналізу – рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G, секреторного IgA (sIgA), секреторного компоненту (SC), лактоферину (ЛФ), С3-компонента комплементу (C3), лізоциму, мієлопероксидази (МПО), β -дефензину-2 (hBD-2), фактора некро-

зу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та ІЛ-15. Розраховували співвідношення ФНП- α /ІЛ-10.

Результати. Встановлено достовірне зростання в сечі хворих рівнів IgM, IgA, IgG, sIgA, SC, ЛФ, МПО, лізоциму, С3 та ФНП- α порівняно до показників у жінок референтної групи, яке не залежало від анамнезу ГНП. Виявлено дисбаланс цитокинів за показником співвідношення ФНП- α /ІЛ-10, який був найбільшим у хворих I групи, що вперше хворіли на ГНП, у тому числі із гострим циститом (2,32), ніж у хворих II (вперше діагностований ГНП та хронічний рецидивуючий цистит) та III груп (рецидивуючий ГНП) – відповідно 1,87 та 1,44, і значно перевищувало такий показник у жінок референтної групи (0,47; $p=0,004$). Хворі I та II груп відрізнялися від жінок III групи підвищеними рівнями лізоциму, МПО, IgA, sIgA, SC та ФНП- α на тлі недостатнього рівня hBD-2 в змивах з піхви. У хворих I групи визначено значне підвищення вмісту ФНП- α ($p < 0,05$) у змивах із піхви порівняно до інших груп.

Висновки. Запальний процес у нирках хворих на ГНП супроводжувався не тільки інтенсивною місцевою імунною реакцією в сечових шляхах, а й підвищенням окремих гуморальних факторів місцевого імунітету статевих шляхів. Недостатній для захисту від інфекції рівень окремих показників імунітету спостерігався в змивах із піхви у хворих з рецидивуючим ГНП в порівнянні до хворих інших груп.

Ключові слова: гострий неускладнений піелонефрит, жінки репродуктивного віку, анамнез, місцевий імунітет сечових та статевих шляхів.

SUMMARY

ASSESSMENT OF HUMORAL FACTORS OF LOCAL IMMUNITY OF URINARY AND GENITAL TRACTS IN THE PROGNOSIS OF ACUTE UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

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 our work was to investigate the state of local immunity of urinary and genital tract in patients with acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) depending on the medical history.

Methods. Humoral indicators of local immunity have been investigated in 124 women with AUP and concomitant inflammatory genital diseases. The patients were divided into 3 groups depending on the anamnesis of AUP. The reference group included 23 clinically healthy women. Humoral immunity indices – levels of immunoglobulin (Ig) A, M, G, secretory IgA (sIgA), secretory component (SC), lactoferrin (LF), C3-component of complement (C3), lysozyme, myeloperoxidase (MPO), β -defensin-2 (hBD-2), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin-10

(IL-10) and IL-15 were determined in urine (64 samples) and vaginal washings (121 samples) by immunoassay. The ratio of TNF- α /IL-10 was calculated.

Results. Significant increase of IgM, IgA, IgG, sIgA, SC, LF, MPO, lysozyme, C3 and TNF- α levels was found in urine of patients in comparison with the reference parameters and regardless of the anamnesis of AUP. An imbalance of cytokines was found in the ratio of TNF- α /IL-10, which was higher in patients of group I who first suffered from AUP, including - with acute cystitis (2.32) than in patients of groups II (first diagnosed with AUP and chronic recurrent cystitis) and III (recurrent AUP) – 1.87 and 1.44 respectively, and significantly exceeded this indicator in women of reference group (0.47; $p= 0.004$). Patients of groups I and II differed from the women of group III with higher levels of

lysozyme, MPO, IgA, sIgA, SC and TNF- α against the background of insufficient levels of hBD-2 in vaginal washings. Patients of group I showed a significant increase ($p<0.05$) in vaginal washings of TNF- α content compared to other groups.

Conclusions. The inflammatory process in the kidneys of patients with AUP was accompanied not only by an intense local immune response in the urinary tract, but also by an increase in some humoral factors of local immunity of the genital tract. Not enough to protect against infection level of individual immunity indices were observed in vaginal washings in patients with recurrent AUP compared with patients in other groups.

Keywords: acute uncomplicated pyelonephritis in women of reproductive age, anamnesis, local immunity of urinary and genital tract.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА:

• **Руденко Адель Вікторівна**

Доктор біол. наук, проф., зав. лабораторією мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМНУ».
Моб. тел.: 097-369-13-87
E-mail: miclabor@gmail.com

• **Руденко Адель Викторовна**

Доктор биол. наук, проф., зав. лабораторией микробиологии, вирусологии и микологии ГУ «Институт урологии НАМНУ».
Моб. тел.: 097-369-13-87
E-mail: miclabor@gmail.com

• **Rudenko Adel**

Doctor of Biol. Sciences, Prof., Head. Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology, State Institution «Institute of Urology of NAMU».
Mob. tel.: 097-369-13-87
E-mail: miclabor@gmail.com

• **Пасечников Сергій Петрович**

Доктор мед. наук, проф., зав. відділом запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМНУ».
Моб. тел.: 067-401-77-61
E-mail: inflam@ukr.net

• **Пасечников Сергей Петрович**

Доктор мед. наук, проф., зав. отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ».
Моб. тел.: 067-401-77-61
E-mail: inflam@ukr.net

• **Pasiechnikov Serhii**

PhD in Medicine, Prof., Head of Department of Inflammatory Diseases, State Institution «Institute of Urology NAMNU».
Mob. tel.: 067-401-77-61
E-mail: inflam@ukr.net

• **Мітченко Микола Вікторович**

Канд. мед. наук., ст. наук. співр., відділ запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМНУ».
Моб. тел.: 067-408-43-04
E-mail: kulibasukr@ukr.net

• **Митченко Николай Викторович**

Канд. мед. наук., ст. наук. сотр., отдел воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ».
Моб. тел.: 067-408-43-04
E-mail: kulibasukr@ukr.net

• **Mitchenko Mykola**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Division of Inflammatory Diseases, State Institution «Institute of Urology of NAMU».
Mob. tel.: 067-408-43-04
E-mail: kulibasukr@ukr.net

• **Корніліна Олена Михайлівна**

Канд. біол. наук, ст. наук. співр., лабораторія мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМНУ».
Моб. тел.: 068-124-73-38
E-mail: elenkorni@gmail.com

• **Корнилина Елена Михайловна**

Канд. биол. наук, ст. наук. сотр., лаборатория микробиологии, вирусологии и микологии ГУ «Институт урологии НАМНУ».
Моб. тел.: 068-124-73-38
E-mail: elenkorni@gmail.com

• **Kornilina Olena**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology, State Institution «Institute of Urology NAMNU».
Mob. tel.: 068-124-73-38
E-mail: elenkorni@gmail.com