

© Руденко А. В., Корніліна О. М., Кругліков В. Т., Мітченко М. В., 2010

УДК 616.61-002.3-036.11+618.1-002]-022.7-078.73

А. В. РУДЕНКО, О. М. КОРНІЛІНА, В. Т. КРУГЛІКОВ, М. В. МІТЧЕНКО
СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ
І СУПУТНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ГЕНІТАЛІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТАКСОНОМІЧНОЇ
НАЛЕЖНОСТІ ВИЯВЛЕНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗБУДНИКІВ

A. V. RUDENKO, E. M. KORNILINA, V. T. KRUGLIKOV, M. V. MITCHENKO
STATE OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN, SICK BY ACUTE PYELONEPHRITIS AND CONCOMITANT
INFLAMMATORY PROCESS OF GENITALS, DEPENDING ON
TAXONOMICAL BELONGING OF DETECTED INFECTIOUS EXCITERS

ДУ «Інститут урології АМН України», Київ

Ключові слова: *гострий пієлонефрит, запальний процес геніталій, місцевий імунітет урогенітального тракту.*

Резюме: *Установлены особенности местного иммунитета урогенитального тракта у больных острым пиелонефритом и сопутствующим воспалительным процессом гениталий, обусловленного моликутами (1-я группа) и их ассоциацией с классическими бактериями (2-я группа). У больных 2-й группы наблюдалось увеличение фагоцитарной активности и кислородзависимого метаболизма фагоцитов слизистой оболочки уретры и цервикального канала по сравнению с контрольными показателями. В вагинальных смывах больных обеих групп отмечено повышение содержания IgM на фоне дефицита IgA. Значительное увеличение уровня провоспалительного цитокина (ФНО- α), секреторного IgA и активация системы комплемента (C3) отмечено у больных при выявлении в исследуемом материале моликутов. Уровень других гуморальных факторов местного иммунитета (лактоферрина, секреторного компонента, β -дефензина-2) был недостаточным для адекватной защиты от инфекционных агентов.*

Summary: *Found out the features of local immunity of urogenital tract's in patients with acute pyelonephritis and concomitant inflammatory process of genitals conditioned by molicutes (1 group) and their association with classic bacteria (2 group). In patients of 2th group there was a most increase of phagocytic activity and oxygenic metabolism of mucous membrane phagocytes of urethra and cervical channel as compared to control indexes. In vaginal washouts of both groups patients were marked the increase of IgM level on a background the deficit of IgA. Significant increase of proinflammatory citokine (TNF α) and secretory IgA levels and activation of the complement system (C3) were marked in patients by detection molicutes in testing materials. The level of other humoral factors of local immunity (lactoferrin, secretory component, β -defensin-2) was inefficient for adequate protection from infectious agents.*

Вступ. Пієлонефрит - одне з найпоширеніших захворювань нирок у будь-яких вікових групах, частота якого за останні роки збільшується: серед дорослих пієлонефрит зустрічається у однієї людини із 100, а серед дітей - у однієї дитини із 200. Більшість хворих занедужує у віці 30-40 років. Молоді жінки частіше хворіють на пієлонефрит після початку статевого життя [12].

Етіологічним чинником пієлонефриту можуть бути як індигенні мікроорганізми, так і екзогенні, які потрапляють у сечостатеві органи із зовнішнього середовища [5]. Гострий пієлонефрит обумовлюється переважно представниками ентеробактерій: *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* та ін., а також грампозитивними мікроорганізмами - *S. aureus*, *S. epidermidis* або мікробними асоціаціями [11]. Крім класичних бактерій чинниками пієлонефриту можуть бути: мікоплазми, уреоплазми, гриби, віруси. Висока частота виявлення інфекційних збудників не тільки в сечі, а й у зскребах з уретри, цервікального каналу, змивах з вагіни, вказує на те, що джерелом інфікування сечовивідних шляхів та нирок у жінок може бути генітальна інфекція [10, 13].

Перебіг запального процесу та його наслідки в багатьох випадках визначаються не лише видом збудника та вірулентністю, а й реакцією макроорганізма на його втручання та станом різнопланових механізмів захисту хазяїна [7].

Дослідження щодо імунопатогенезу запальних захворювань нирок встановили певну роль імунної відповіді за наявності інфекційних збудників. Але не завжди вдається зафіксувати ті чи інші зрушення системного імунітету, тому все більша увага приділяється визначенню ролі імунної системи слизових оболонок у резистентності організму до різних інфекційних агентів [1, 8]. Протективні механізми мукозального імунітету відіграють першочергову бар'єрну роль,

Руденко Ада Вікторівна
тел: (044) 486 81 65

зашкоджуючи колонізації слизових оболонок патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами [15]. Фактори локального імунітету на рівні уретри, вагіни та шийки матки є першою лінією протиінфекційного захисту, які попереджують або обмежують розмноження мікроорганізмів в уrogenітальному тракті і заважають їх проникненню у нирки, матку.

До клітинних факторів мукозального імунітету відносять фагоцити (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) та клітини природної цитотоксичності - природні кілери [3]. До провідних гуморальних чинників природженого локального імунітету відносять бактерицидні продукти секреції вагінального епітелію: α -, β -дефензини, секреторний інгібітор протеїнази лейкоцитів, лізоцим, інтерферони, трансферин, лактоферин та інші [4, 6, 16, 17, 20]. Окремі з цих факторів сприяють активації фагоцитозу через стимуляцію хемотаксису і модуляцію секреції прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами, позитивну регуляцію диференціювання фагоцитів, формування протеазно-антипротеазного балансу [14]. Слід додати, що багаточисельні дослідження, присвячені участі цитокінів в ускладненні зустрічались у 1,7 - 6,9 % випадків (рис.1).

гуляції механізмів інфекційного ураження уrogenітального тракту, характеризуються суперечливістю результатів, що вимагає подальшого їх вивчення [18, 22]. Гуморальна ланка придбаної імунної відповіді опосередкована секреторними імуноглобулінами А, М, G, які продукуються плазматичними клітинами субепітеліального шару слизових оболонок уrogenітального тракту, серед них особливе значення має секреторний імуноглобулін А (sIgA) [19].

Метою нашого дослідження було вивчити стан місцевого імунітету у хворих на гострий пієлонефрит та супутній запальний процес генітального тракту в залежності від таксономічної належності виявлених інфекційних збудників.

Матеріал та методи дослідження.

Комплексне мікробіологічне та імунологічне дослідження проведено у 58 жінок, хворих на гострий пієлонефрит (ГПН), у тому числі 23 пацієнок із загостренням хронічного (ХПН). Середній вік хворих - $32,5 \pm 4,1$ років. Більшість жінок мали на час обстеження супутні гінекологічні захворювання: найбільш частими були гнійний кольпіт, ерозія шийки матки, хронічний аднексит, дисменорея, альгоменорея; інші

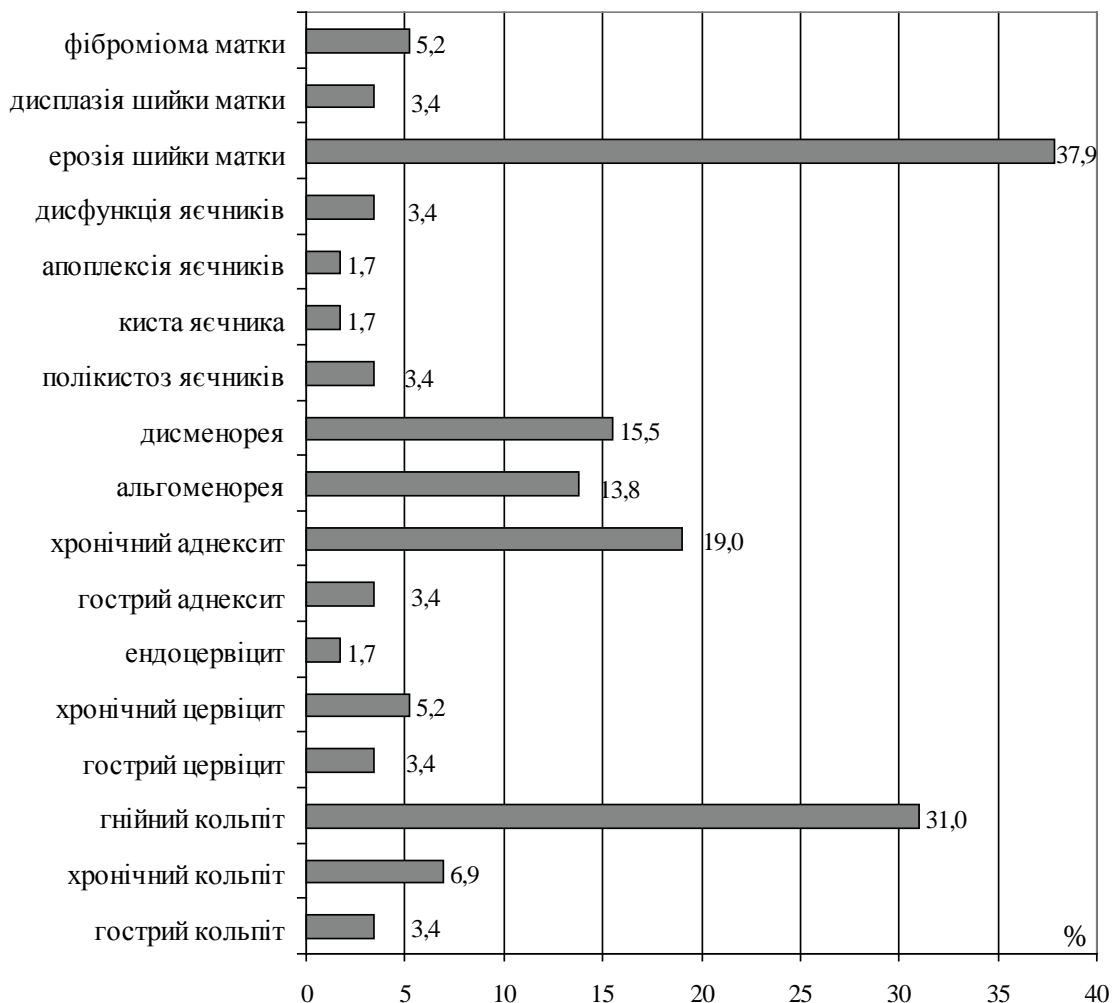


Рис. 1. Частота гінекологічних ускладнень у жінок з гострим пієлонефритом

У зразках різного біологічного матеріалу (сеча, змиви з піхви, зскребки з слизових оболонок уретри та цервікального каналу, сироватка крові) хворих на ГПН виявлені збудники різного таксономічного походження, в основному, в різноманітних асоціаціях (табл. 1), але з найбільшою частотою виявлялись молі-

кути - *Ureaplasma* spp. та/або *Mycoplasma hominis*. Серед класичних бактерій найчастіше

виявлялись *E.coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. Гриби рода *Candida* частіше виявлялись у жінок із загостренням ХПН. Молікути були виявлені одночасно культуральним методом та за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і додатково їх причетність до розвитку запального процесу доведена наявністю діагностично значущих титрів антитіл.

Таблиця 1

Видовий спектр та частота виявлення інфекційних збудників запального процесу у хворих на ГПН (%)

Видовий спектр можливих збудників	Біологічний матеріал, n=58 (n=35 / 23)				
	сеча	зскребки з уретри	зскребки з цервікального каналу	змив з піхви	сироватка (IgG-антитіла)
<i>Ureaplasma</i> spp.	37,1 ± 8,3 (13) 56,5 ± 10,5 (13)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	28,6 ± 7,7 (10) 47,8 ± 10,6 (11)
<i>M.hominis</i>	28,6 ± 7,7 (10) 34,8 ± 4,7 (8)	28,6 ± 7,7 (10) 43,4 ± 4,7 (10)	25,7 ± 7,5 (9) 39,1 ± 10,4 (9)	25,7 ± 7,5 (9) 39,1 ± 10,4 (9)	34,3 ± 5,8 (12) 47,8 ± 10,6 (11)
<i>E.coli</i>	8,6 ± 5,8 (3) 13,0 ± 4,7 (3)	8,6 ± 5,8 (3) 13,0 ± 4,7 (3)	2,8 ± 2,8 (1) 4,3 ± 4,3 (1)	14,3 ± 6,0 (5) 13,0 ± 4,7 (3)	
<i>E.faecalis</i>	2,8 ± 2,8 (1) -	2,8 ± 2,8 (1) -	2,8 ± 2,8 (1) -	11,4 ± 5,8 (4) 17,4 ± 4,7 (4)	
<i>S.epidermidis</i>	-	-	-	2,8 ± 2,8 (1) 4,3 ± 4,3 (1)	
<i>S.haemolyticus</i>	-	-	-	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	
<i>Streptococcus</i> spp.	- 4,3 ± 4,3 (1)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	-	
<i>P. aeruginosa</i>	- 4,3 ± 4,3 (1)	-	-	-	
<i>Candida</i> spp.	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	- 4,3 ± 4,3 (1)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	

Примітки: чисельник – хворі жінки із гострим перебігом пієлонефриту, знаменник – хворі жінки із загостренням ХПН; у дужках – абсолютна кількість хворих (n)

Дотеперішнього часу не має однозначної думки щодо ролі молікутів в розвитку патологічного процесу – одні вважають їх коменсалами, інші – причинними факторами, які провокують розвиток або загострення інфекційного процесу [2], особливо в разі приєднання бактеріальної, хламідійної, вірусної інфекції. Тому із всіх обстежених жінок було відібрано 46 пацієнок, які були розподілені на 2 групи в залежності від наявності тільки молікутів (*M.hominis* і/або *Ureaplasma* spp. - 1 група, n=25) та молікутів разом з класичними бактеріями (2 група, n=21). Кількість жінок, хворих на ХПН в стадії загострення, в 1-й та 2-й групах становила відповідно 36,0±9,8 % та 52,4±11,2 % (9 та 11 пацієнок). (p>0,05). Контрольну групу склали 6 клінічно здорових жінок, у яких при мікробіологічному обстеженні не було виявлено будь-яких мікроорганізмів. У всіх пацієнтів проведено дослідження стану місцевого імунітету. Матеріалом

для імунологічних досліджень були змиви із піхви, зскребки зі слизової оболонки уретри та цервікального каналу [8].

В сироватці крові хворих визначали концентрацію рівня С-реактивного протеїну (СРП) з використанням імуноферментного набору hs-CRP фірми (Diagnostic Automation Inc., США). Фагоцитарну активність нейтрофілів (Нф) та моноцитів/макрофагів (Мц/Мф) за показником фагоцитозу (ПФ) та його інтенсивністю - фагоцитарне число (ФЧ) - визначали з частинками латексу (1,5 мкм) [10]. Інтенсивність киснезалежного метаболізму фагоцитуючих клітин вивчали в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнту активації (К.акт.), показник якого характеризує їх функціональний резерв і визначається як співвідношення між індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) та спонтанним НСТ-тестами [10]. У змивах з піхви за допомогою імуноферментних

тест-систем визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G, лактоферину, секреторного імуноглобуліну А (sIgA) (фірма "Вектор-Бест", Росія), С3-компонента комплементу ("Полігност", Росія), секреторного компоненту (SC) ("Цитокін", Росія), фактора некрозу пухлин (ФНП)- («Procon», Росія) та -дефензину-2 людини (hBD-2) (Immunodiagnostik, Німеччина). Для уніфікації отриманих результатів при дослідженні гуморальних факторів використовували розрахунок визначеної концентрації на 1 мг білку в змиві. Концентрацію білку визначали за методикою Бредфорд [9].

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Ст'юдента з використанням програми Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення. Наявність гострого запалення у жінок, хворих на ГПН та при загостренні хронічного, була підтверджена високим рівнем СРП, який становив відповідно $31,4 \pm 2,4$ та $26,4 \pm 2,6$ мг/л, що вірогідно відрізнялось від показника здорових осіб

($2,4 \pm 0,3$ мг/л) ($p < 0,001$). Аналіз концентрацій СРП в групах хворих не виявив суттєвих розбіжностей - в 1- групі - $29,6 \pm 2,6$, в 2-й - $28,5 \pm 3,0$ мг/л ($p > 0,05$).

Одним з основних показників неспецифічної резистентності, яка відображає захисні й адаптаційні можливості організму в інфекційному процесі, є фагоцитарна активність клітин. В обох групах хворих спостерігалось підвищення кількості здатних до фагоцитозу Мц/Мф, виділених із різного біологічного матеріалу (табл. 2). Проте поглинальна інтенсивність (ФЧ) Мц/Мф у хворих 1-ї групи була зниженою відносно контролю і в більшій мірі у клітин, виділених із вагінальних змивів. Аналіз фагоцитарної спроможності Нф, виділених із змивів з вагіни, зскребків з уретри та цервікального каналу, показав найбільше зростання показника фагоцитозу у пацієток 2-ї групи; найбільш зниженою була поглинальна здатність Нф, виділених з різних ніш у хворих 1-ї групи. Отже, найбільша фагоцитарна активність як Мц/Мф, так й Нф відмічена у хворих, у яких виявлялись молекути разом з класичними бактеріями.

Таблиця 2

Показники функціональної активності лейкоцитів, отриманих з уретри, цервікального каналу та змивів з піхви у хворих на ГПН (M ± m)

Показники	Здорові (змив)	Хворі жінки		
		змив з піхви	зскребки з уретри	зскребки з цервік. каналу
Моноцити / макрофаги				
ПФ, %	$32,5 \pm 6,9$	$51,1 \pm 5,1$ * $51,4 \pm 7,6$	$63,6 \pm 4,2$ * $66,5 \pm 5,5$ *	$59,4 \pm 4,3$ * $67,4 \pm 6,2$ *
ФЧ, ум.од.	$3,63 \pm 0,87$	$2,34 \pm 0,36$ $2,85 \pm 0,49$	$3,36 \pm 0,33$ $3,92 \pm 0,41$	$3,11 \pm 0,41$ $3,96 \pm 0,60$
сНСТ, %	$32,4 \pm 6,3$	$38,9 \pm 6,1$ $45,3 \pm 7,5$	$49,1 \pm 5,7$ * $47,9 \pm 3,0$	$47,0 \pm 7,6$ $52,6 \pm 6,4$ *
іНСТ, %	$40,4 \pm 5,9$	$42,0 \pm 5,8$ $44,6 \pm 9,0$	$47,0 \pm 7,0$ $46,8 \pm 7,1$	$54,4 \pm 8,3$ $58,5 \pm 7,4$
К.акт.	$1,27 \pm 0,42$	$1,08 \pm 0,48$ $0,98 \pm 0,21$	$0,96 \pm 0,13$ $0,98 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,14$ $1,11 \pm 0,09$
Нейтрофіли				
ПФ, %	$46,6 \pm 11,3$	$40,1 \pm 6,3$ $63,2 \pm 12,9$	$51,2 \pm 5,2$ $62,4 \pm 7,0$	$52,4 \pm 5,4$ $53,7 \pm 7,5$
ФЧ, ум.од.	$5,24 \pm 0,75$	$2,26 \pm 0,26$ * $2,54 \pm 0,55$ *	$3,12 \pm 0,31$ * $3,58 \pm 0,34$	$3,75 \pm 0,32$ $4,06 \pm 1,20$
сНСТ, %	$42,1 \pm 7,2$	$42,1 \pm 8,9$ $38,9 \pm 8,9$	$73,0 \pm 6,1$ * $75,5 \pm 6,8$ *	$60,3 \pm 6,3$ $63,4 \pm 6,1$ *
іНСТ, %	$51,6 \pm 7,4$	$49,5 \pm 8,0$ $41,4 \pm 7,8$	$76,3 \pm 5,7$ * $67,7 \pm 3,9$	$65,7 \pm 5,5$ $67,2 \pm 7,5$
К.акт.	$1,23 \pm 0,53$	$1,18 \pm 0,30$ $1,06 \pm 0,51$	$1,04 \pm 0,09$ $0,90 \pm 0,13$	$1,09 \pm 0,10$ $1,06 \pm 0,16$

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем ($P < 0,05$); чисельник - показники хворих 1-ї групи, знаменник - показники хворих 2-ї групи

Киснезалежний метаболізм фагоцитів, вилучених із зскребоків з уретри та цервіксу, був підвищеним у хворих обох груп, і найбільші відхилення від контрольних показників спонтанного та індукованого НСТ-тестів встановлені для Нф. НСТ-показники Мц/Мф та Нф, виділені з вагінальних змивів, майже не відрізнялись від контрольних показників. Резервні можливості фагоцитуючих клітин, виділені з різного патологічного матеріалу, в основному, були зниженими відносно контролю.

Вирішальну роль в забезпеченні місцевого захисту слизових відіграють імуноглобуліни. Вони перешкоджають адгезії бактерій та проникненню антигенів через слизову уrogenітального тракту. Оцінка вмісту імуноглобулінів у вагінальних змивах показала достовірне підвищення рівня IgM у хворих обох груп, що свідчить про активний запальний процес, на тлі суттєвого зниження рівня IgA (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст імуноглобулінів у вагінальних змивах у обстежених жінок (M ± m)

Показники	Здорові жінки	Хворі жінки	
		1 група	2 група
IgG, мкг на 1 мг білку	271,0±23,1	370,2±58,2	229,3±23,6 #
IgA, мкг на 1 мг білку	337,2±42,2	157,0±28,1 *	67,2±12,5 * #
IgM, мкг на 1 мг білку	3,1±1,0	11,6±2,6 *	7,2±1,2 *

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем (P<0,05);

- достовірні відмінності в порівнянні з хворими 1-ї групи (P<0,05)

У хворих 2-ї групи відмічено найбільше зниження вмісту IgA та IgM відносно контролю і вірогідна різниця порівняно до аналогічних показників хворих, у яких не виявлено бактеріальних збудників. У хворих 1-ї групи, у яких були виявлені в біологічному матеріалі тільки молікути, відмічено підвищення концентрації IgG відносно показників групи контролю та хворих 2-ї групи, але статистичної різниці не виявлено. Співвідношення IgA:IgG у вагінальних змивах, яке складало для хворих 1-ї групи 0,31, для хворих 2-ї групи – 0,28 проти 1,24 у змивах здорових осіб, вказує як на підвищення місцевого синтезу IgG, так й на зниження продукції IgA у хворих обох груп. Відомо, що IgG здатні активувати комплемент за класичним шляхом. Основними біологічними функціями комплементу є посилення бактерицидних властивостей біологічних рідин, фагоцитозу, імунного прилипання, активація хемотаксису та ін. Вивчення рівня C3-компонента комплементу у змивах з вагіни хворих жінок виявило суттєву активацію комплементу у хворих 1-ї групи за рахунок 13 пацієнток, які мали значно підвищений рівень C3, у 9 хворих середній показник був навіть менше за аналогічний показник хворих 2-ї групи (табл. 4) і тільки у 2 пацієнток з групи показники були в межах норми. В активації системи комплементу альтернативним шляхом, починаючи з компоненту C3, приймають участь секреторні IgA. В обох групах хворих жінок відмічалось підвищення рівня sIgA в змивах з піхви при порівнянні з контрольним рівнем, але у хворих 1-ї групи вміст sIgA був вищим в 1,6 рази та в 3,0 рази (P<0,05),

ніж у хворих 2-ї групи та здорових жінок відповідно. У більшості хворих 2-ї групи виявлявся значно знижений рівень секреторного IgA (в 57,9 % випадків), що можна розглядати як недостатню місцеву реакцію для захисту слизових оболонок при запобіганні прикріплення мікроорганізмів. Понижений відносно норми рівень sIgA виявлявся тільки у 20,8±4,8 % хворих 1-ї групи, що склало вірогідну різницю (p<0,001) з хворими 2-ї гр., які також мали знижений рівень цього показника. Отже присутність бактерій у змивах викликала більший дефіцит sIgA.

Складовою частиною sIgA є секреторний компонент (SC), який сприяє доставці секреторного IgA у секреті організму і захищає ці антитіла від протеолізу ферментами [16]. Вміст SC був зниженим відносно контрольного показника у хворих обох груп; достовірно низькі рівні виявлялись у 66,7±9,8 % та 73,7±10,4 % хворих 1-ї та 2-ї груп, відповідно. Тобто у хворих, у яких виявлялись тільки молікути, підвищення рівня секреторного IgA не завжди супроводжується адекватним зростанням секреторного компоненту, а часто навпаки.

Важливим чинником захисту слизових оболонок є лактоферин, який виділяється фагоцитами в кров та інші біологічні рідини, зв'язує залізо, віднімаючи його у мікроорганізмів. Середні концентрації лактоферину в змивах у хворих обох груп не відрізнялись від контролю. При більш детальному аналізі встановлено, що найбільша кількість хворих як 1-ї групи (66,7±9,8 %), так і 2-ї групи (63,2±11,4 %) мала значно знижений відносно контролю рівень лактоферину.

Таблиця 4

Показники місцевого гуморального імунітету у хворих на ГПН (M ± m)

Показники	Здорові жінки	Хворі жінки	
		1 група (n=24)	2 група (n=19)
C3, нг на 1мг білку > 400 нг/мг	340,9±22,3	854,2 ± 241,9 * 1450,2 ± 354,4 * (13)	347,9 ± 78,1 635,9 ± 186,7 (7)
< 300 нг/мг		106,7 ± 33,3 * (9)	137,4 ± 14,6 * (11)
sIgA, мкг на 1мг білку > 30 мкг/мг	24,5±4,7	73,4 ± 10,6 * 93,8 ± 11,1 * (18)	45,5 ± 14,0 117,7 ± 31,9 * (6)
< 20 мкг/мг		10,3 ± 4,1 * (5)	9,9 ± 1,0 * (11)
SC, мкг на 1 мг білку > 20 мкг/мг	17,0 ± 3,5	12,5 ± 2,2 29,7 ± 3,9 * (6)	11,1 ± 2,0 26,4 ± 2,4 * (5)
< 13 мкг/мг		5,6 ± 0,9 * (16)	5,6 ± 1,0 * (14)
Лактоферин, мкг на 1 мг білку > 15 мкг/мг	12,4±2,6	11,8 ± 2,2 27,4 ± 4,2 * (6)	12,8 ± 1,8 29,3 ± 2,7 * (4)
< 10 мкг/мг		5,8 ± 0,7 * (16)	7,0 ± 0,7 (12)
ФНП, пг на 1 мг білку > 50 пг/мг	25,7 ± 3,2	105,1 ± 18,2 * 150,0 ± 22,0 * (15)	47,1 ± 9,2 * 88,8 ± 14,5 * # (7)
< 50 пг/мг		29,9 ± 3,6 (9)	20,6 ± 3,6 (11)
hBD-2, нг на 1 мг білку < 100 нг/мг	274,1±115,5	279,0 ± 90,1 20,8 ± 6,1 * (9)	504,0 ± 112,3 14,2 ± 11,5 * (4)
100–200 нг/мг		165,6 ± 17,2 (6)	161,0 ± 42,0 (2)
200–500 нг/мг		297,4 ± 55,8 (5)	327,4 ± 38,0 (4)
> 500 нг/мг		898,8 ± 293,1 (4)	876,9 ± 163,2 * (9)

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем (P<0,05); # - достовірні відмінності в порівнянні з хворими 1-ї групи (P<0,05); у дужках вказано кількість хворих

У вагінальних змивах хворих обох груп спостерігалось підвищення вмісту прозапального цитокіну ФНП-α. При порівнянні рівнів ФНП-α у групах хворих виявлено, що в змивах з піхви у жінок, у яких виявлялись тільки молікути, рівень ФНП-α був найбільш підвищеним в цілому по групі, оскільки кількість пацієнток, які мали патологічно високий рівень ФНП-α, була більшою (62,5±10,1 %), ніж у хворих, у яких молікути виявлялись разом з класичними бактеріями (36,8±11,4 %). Можливо, це обумовлено зростанням кількості Мц/Мф і їх активацією, що було показано раніше.

При дослідженні антимікробного білку hBD-2 нами виявлено підвищення його рівня у хворих 2-ї групи за рахунок 68,4 % хворих, у яких визначався високий рівень β-дефензину-2 (більше 200 нг/мг білку). На відміну від цього, більшість хворих жінок 1-ї групи (62,5 %) мали

рівень hBD-2 нижче контрольного. Можливо, це пов'язано з більшою секрецією антимікробних пептидів внаслідок активації епітеліоцитів бактеріальними чинниками, які виявлялись у хворих 2-ї групи. Все це потребує подальших досліджень [21].

ВИСНОВКИ

1. У жінок з гострим пієлонефритом статеві шляхи були джерелом збудників, які інфікували і сечовивідні шляхи, і нирки, про що свідчить аналогічний видовий спектр інфекційних патогенів.
2. Гострий запальний процес сечостатевої системи у обстежених жінок супроводжувався зростанням в змивах з вагіни рівня IgM на тлі дефіциту IgA та змінами показників, які характеризують стан місцевого клітинного

- імунітету, що відобразалось в підвищенні фагоцитарної активності та киснезалежного метаболізму моноцитів/макрофагів та нейтрофілів, виділених з уретри та цервікального каналу, на тлі зниження резервних можливостей фагоцитів. Найбільші відхилення від контрольних показників відмічені у хворих за наявності класичних бактерій з молікутами.
3. У хворих з інфекцією, обумовленою молікутами (*M. hominis*, *Ureaplasma spp.*), відмічено найбільше зростання рівня прозапального цитокіну (ФНП- α), секреторного IgA і активація системи комплементу (С3). Стан інших гуморальних факторів місцевого імунітету (лактоферину та секреторного компоненту) був недостатнім для адекватного захисту від інфекції, що сприяє подальшій хронізації інфекційного процесу репродуктивного тракту у хворих обох груп.
 4. У вагінальних змивах хворих жінок, у яких виявлялись тільки молікути, патологічно високий рівень ФНП- α (більше 50 пг/на 1 мг білку) був зареєстрований в 62,5 % випадків, що вказує на активацію клітин моноцитарно-макрофагального ряду, в той час як підвищений рівень β -дефензину-2 (hBD-2) був виявлений тільки в 37,5 % випадків. В групі хворих з інфекцією, обумовленою асоціацією бактерій з молікутами, частіше виявлявся високий рівень hBD-2 (68,4 % випадків), що свідчить про активацію епітеліоцитів та їх підвищену здатність продукувати антимікробний білок.

ЛІТЕРАТУРА

5. *Беляков И. М.* Иммуная система слизистых / И. М. Беляков // Иммунология . – 1997. – № 4. – С. 7-13.
6. *Данилов Е. Ю.* Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем / Е. Ю. Данилов // Ж. акушерства и женских болезней. – 2007. – Вып. 2. – С. 67-71.
7. *Долгушин И. И.* Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза репродуктивного тракта женщин / И. И. Долгушин, Ю. С. Андреева // Ж. микробиол. – 2005. – № 5. – С. 84-87.
8. *Караваев З. О.* Местный гуморальный иммунитет у больных кандидозом слизистых оболочек полости рта и кандидоносителей / З. О. Караваев, Ф. М. Гасанова // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, № 3. – С. 9-11.
9. *Колесник М. О.* Етіологічний спектр інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16-29.
10. *Лыкова О. Ф.* Содержание лактоферрина в сыворотке крови и ликворе больных менингитом / О. Ф. Лыкова, Е. В. Захарова, Т. В. Кобышева, З. А. Хохлова // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2007. – № 2. – С. 80-84.
11. *Руденко А. В.* Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї / А. В. Руденко, О. В. Ромашенко, А. М. Романенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 3. – С. 82-86.
12. *Руденко А. В.* Вивчення клітинних та гуморальних факторів імунітету урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит / А. В. Руденко, О. М. Корніліна, Н. М. Степанова, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2009. – № 1 (21). – С. 29-34.
13. *Скоупс Р.* Методы очистки белков / Р. Скоупс. – М.: Мир. – 1985. – С. 466-467.
14. *Спивак Н. Я.* Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко – Киев : Фитосоциосентр, 2002. – 164 с.
15. *Степанова Н. М.* Клініко-мікробіологічна характеристика інфекцій сечової системи у жінок / Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков [та ін.] // Клін. антибіотикотерапія. – 2005. – Т. 38, № 6. – С. 33-35.
16. *Тиктинский О. Л.* Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина – С-Пб : С-Пб МАПО, Медиа Пресс, 1996. – 101 с.
17. *Шаповалова О. В.* Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / О. В. Шаповалова, В. В. Соколов, Н. В. Кочетова, И. Н. Никитенко // Дерматология та венерология. - 2003. – № 2. – С. 60-63.
18. *Bals R.* Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection / R. Bals // Respir Res. – 2000. – 1 (3). – P. 141-150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?PrId=3196&itool=AbstractPlus-def&uid=11667978&db=pubmed&url=http://respiratory-research.com/content/1/3/141> [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11667978](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?PrId=3494&itool=AbstractPlusnondef&uid=11667978&db=pumed&url=http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11667978).
19. *Brandtzaeg P.* Mucosal immunity in the female genital tract / P. Brandtzaeg // J. Reprod. Immunol. – 1997. – 30, № 1-2. – P. 23-50.
20. *Deo S. S.* Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract

- infections / S. S. Deo, A. K. Vaidya // Indian. J. Pediatr. – 2004. – 71, № 1. – P. 37-40.
21. *Floege J.* Urinary IgA, secretory IgA and secretory component in women with recurrent urinary tract infections / J. Floege, M. Bøddeker, H. Stolte, K. M. Koch // *Nephron.* – 1990. – 56, № 1. – P. 50-55.
22. *Giannini S. L.* Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression / S. L. Giannini, W. Al-Saleh, H. Piron [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – V. 113, № 2. – P. 183-189.
23. *Kutteh W.H.* Secretory immunity in the female reproductive tract / W. H. Kutteh, J. Mestecky // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – 31 (1). – P. 40-46.
24. *Pivarcsi A.* Microbial compounds induce the expression of proinflammatory cytokines, chemokines and human beta-defensin-2 in vaginal epithelial cells / A. Pivarcsi, J. Nagy, A. Koreck [et al.] // *Microbes Infect.* – 2005. – 7 (9). – P. 1117-1127.
25. *Schröder J.M.* Human beta-defensin-2 / J. M. Schröder, J. Harder // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1999. – 31 (6). – P. 645-651.
26. *Tjong M. Y.* Cytokines in cervicovaginal washing fluid from patients with cervical neoplasia / M. Y. Tjong, N. van der Vange, J. S. Schegget [et al.] // *Cytokine.* – 2001. – V. 21. – P. 357-360.

Надійшла до редакції 21.01.2010

Прийнята до друку 22.01.2010