

© Колесник Н. А., Дранник Г. Н., Дриянская В. Е., Руденко А. В.,
Степанова Н. М., Кругликов В. Т., 2011

УДК: 616.611-002-022-06-097

**Н. А. КОЛЕСНИК, Г. Н. ДРАННИК, В. Е. ДРИЯНСКАЯ, А. В. РУДЕНКО,
Н. М. СТЕПАНОВА, В. Т. КРУГЛИКОВ**

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

**M. KOLESNYK, G. DRANNIK, V. DRIYANSKAYA, A. RUDENKO,
N. STEPANOVA, V. KRUGLIKOV**

CONCEPTUAL MODEL OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечової системи, пієлонефрит, цистит, мікробні збудники, стан імунітету, цитокіни.

Резюме. На основании исследований особенностей биоценоза мочеполовой системы и состояния иммунитета у 482 больных с осложненными и неосложненными инфекциями мочевого системы (пиелонефрит, цистит) предлагается концепция формирования их рецидивирующего течения.

Key words: recurrent urinary tract infections, pyelonephritis, microbe pathogens, immunity state, cytokines.

Summary. Based on studying the specific biocoenosis of the urogenital system and the state of immunity in 482 patients with complicated and uncomplicated urinary tract infections (pyelonephritis, cystitis) the conception of formation of their recurring course is proposed.

Увеличение распространенности инфекций мочевого системы (ИМС) является важнейшей медико-социальной проблемой, актуальность которой обусловлена, прежде всего, увеличением количества больных с латентным и/или рецидивирующим течением, а также значительными изменениями традиционных представлений об этиологии и иммунопатогенезе этих заболеваний.

Проблемным вопросам диагностики и лечения ИМС посвящено множество научных работ [2, 8, 9, 17, 19, 21, 22], однако, исследований посвященных причинам их рецидивирующего течения мало, а результаты противоречивы. Исследователи связывают рецидивирование с анатомическими и функциональными нарушениями мочевого системы, полом и возрастом больных, инвазивными урологическими процедурами, наличием рефлюксов и сопутствующих заболеваний, защитными механизмами мочевого пузыря и степенью патогенности микроорганизмов [8, 24, 28]. Некоторые авторы подчеркивают роль условно-патогенных микроорганизмов и вирусов в этиогенезе ИМС [1, 11, 20]. Нередко патологические процессы сопровождаются длительным угнетением природной резистентности, что тоже может способствовать хронизации заболевания [10, 12, 13, 27].

Проблема осложняется тем, что при наличии ряда факторов риска (рис. 2) рецидивирующее течение ИМС может приводить к развитию хронической болезни почек (рис. 1)



Рис. 1. Модель развития хронической болезни почек у больных с рецидивирующим течением ИМС.

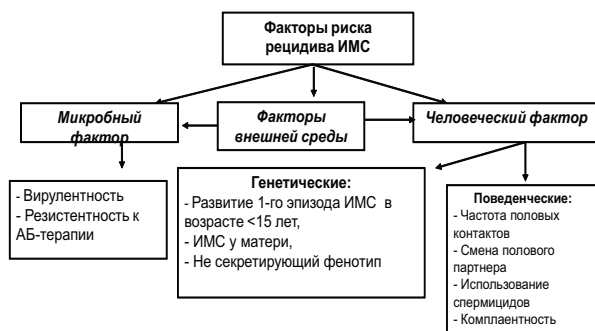


Рис. 2. Факторы риска развития рецидивирующего течения ИМС.

Колесник Микола Олексійович
Тел. (044) 455 93 7

Важним при этом является состояние иммунной системы (как количества иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности) в том числе продукция цитокинов – интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и т.д.[15, 16, 31].

На инвазию патогенов организм реагирует воспалительной реакцией, важной частью которой являются полиморфноядерные гранулоциты, продуцирующие протеиназы, разрушающие патогены. В ответ на эти ферменты вырабатываются антипротеазы, которые защищают от нежелательного влияния ткани хозяина и являются системными или сигнальными. Сигнальные включают секреторные ингибиторы лейкоцитарных протеиназ (SLPI), которые секретируются клетками в месте воспаления в ответ на провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и др.

SLPI являются эндогенными антимикробными пептидами – важными составляющими защитной системы, которые вызывают лизис микроорганизмов и эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов. Они экспрессируются на слизистых и продуцируются, в основном, эпителиальными клетками, нейтрофилами и макрофагами [23, 25, 29].

Основой лечения пациентов с ИМС является использование антибактериальных препаратов, которые не всегда эффективны, что обусловлено, прежде всего, развитием резистентности уропатогенов или наличием L-форм бактерий, что диктует необходимость поиска новых дополнительных терапевтических подходов [6, 18, 26, 30].

Клинические иммунологи имеют позитивный опыт использования иммуномодуляторов, которые могут улучшить результаты лечения больных и снизить частоту рецидивов, хотя данных о механизмах их позитивного влияния, в том числе на продукцию цитокинов, недостаточно [3-5, 7, 14].

В связи с этим, целью работы является повышение эффективности лечения больных с использованием иммунокоррекции, опираясь на разработанную (на первом этапе) концепцию формирования рецидивирующих ИМС на основании исследований особенностей биоценоза мочеполовой системы и состояния иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование, дизайн которого представлен на рис. 3, было наличие у пациента острой или хронической ИМС.



Примечания: ОНПН – острый неосложненный пиелонефрит, ХНПН – хронический неосложненный пиелонефрит, ХОПН – хронический осложненный пиелонефрит, ХНЦ – хронический неосложненный цистит.

Рис. 3. Дизайн проведенного исследования.

Критерии включения:

Пациенты детородного возраста с установленными хроническим циститом, острым или хроническим пиелонефритом.

Критерии исключения из данного исследования:

- беременность, лактация;
- наличие обструкции мочевой системы;
- опухоли почек и мочевыводящих путей;
- хроническая болезнь почек III-V ст;
- наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний.

Топический диагноз формулировали руководствуясь следующими дефинициями:

- острый пиелонефрит – первый эпизод бактериально-обусловленного поражения почки;

- хронический пиелонефрит – инфекционно-индуцированное очаговое воспаление интерстиция почек с формированием рубцов и последующим поражением всех структур нефрона;
- цистит – острый или хронический воспалительный процесс мочевого пузыря.

Обследовано 482 больных, женского пола, с осложненными и неосложненными ИМС. Распределение пациенток за нозологией подано на рис. 4. Средний возраст и длительность заболевания больных разных групп не имели существенных различий ($p > 0,05$). Рецидивирующее течение ИМС (у 68,0% больных) констатировали при наличии 2-х рецидивов заболевания на протяжении полугода или 3-х рецидивов за год.

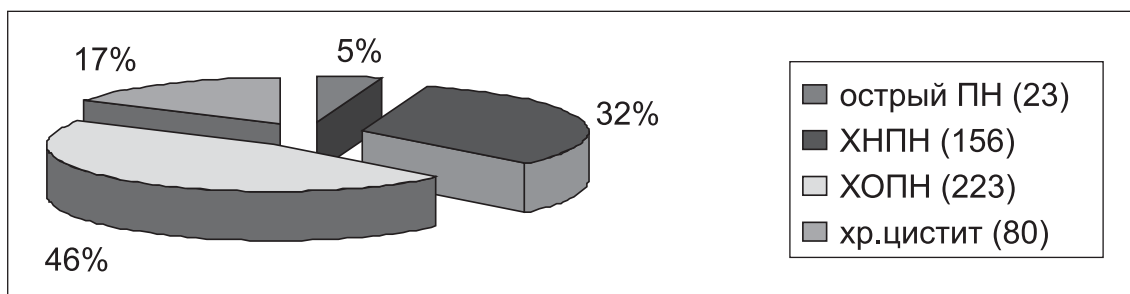


Рис. 4. Распределение обследованных женщин за нозологическим диагнозом.

Примечания: пиелонефрит (ПН), хронический неосложненный пиелонефрит (ХНПН), хронический осложненный пиелонефрит (ХОПН)

Материалом для микробиологических исследований были моча, мазки и смывы из влагалища, соскобы из слизистых уретры и цервикального канала, периферическая кровь.

Количественное определение бактерий и грибов проводили путем посева материала на твердые питательные среды – кровяной агар и агар Сабуро по Родману. Идентификацию выявленных бактерий проводили по Bergey's. Молликуты выделяли с помощью дифференциальных сред и тест-систем фирмы "Biomerieux", модифицированных специальным ферментом, что давало возможность определять как количественную нагрузку, так и проводить идентификацию (согласно инструкции).

Специфические нуклеотидные последовательности ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров и оборудования производства фирм "ДНК-технология", "Биоком" и "Амплиценс" (Россия) согласно инструкции производителя.

Уровень специфических IgG-антител к ВПГ 1/2, ЦМВ, *C. Trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *M. hominis* и *U. urealyticum* определяли в сыворотках крови больных иммуноферментным ана-

лизом (ИФА) с использованием тест-систем "Вектор-Бест" (Россия), "Orgenics" (Израиль), DRG (США) на анализаторе "Stat Fax 2100" (США).

Для определения активности фагоцитирующих клеток использовали НСТ-тест, определение показателей фагоцитоза (ПФ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

В смывах определяли уровень иммуноглобулинов А, М, G, Е, лактоферрина и секреторного иммуноглобулина А с использованием тест-систем "Вектор-Бест" (Россия); С3-компонента комплемента – "Полигност" (Россия); секреторного компонента (SC) – "Цитокин" (Россия). Определение уровня IgG, IgA, IgM в сыворотке крови проводилось по методу Manchini с использованием моноспецифических антисывороток ("НПО "Микроген", Россия), IgE – "Хема" (Россия).

Изучали относительное и абсолютное количество лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) с использованием набора диагностикомовнаосновемоноклональныхантител (Витебск, Республика Беларусь). Тестирование цитокинов и SLPI проводилось с помощью ИФА на Stat Fax 303 Plus, тест-системы «Вектор Бест» (РФ), «Diacclone» (Франция), DRG (США) и "Nucult biotechnology" Human SLPI (Нидерланды).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа («Microsoft Excel», «SPSS for Windows. Версія 11», «MedStat» и «Statistica»), достоверной считали разницу $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество рецидивов у женщин с хроническим осложненным пиелонефритом (ХОПН) было достоверно большим, чем с хроническим неосложненным пиелонефритом (ХНПН) ($\chi^2=3,16, p=0,02$).

У 52% обследованных женщин репродуктивного возраста выявлены воспалительные заболевания органов малого таза.

Микробиологические исследования у женщин с рецидивирующими ИМС, проведенные ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», продемонстрировали, что спектр микроорганизмов, выделенных из мочи, отличался большим разнообразием. Доминирующим возбудителем была *E.coli*, которая выявлялась у 35 % пациенток (рис. 5).

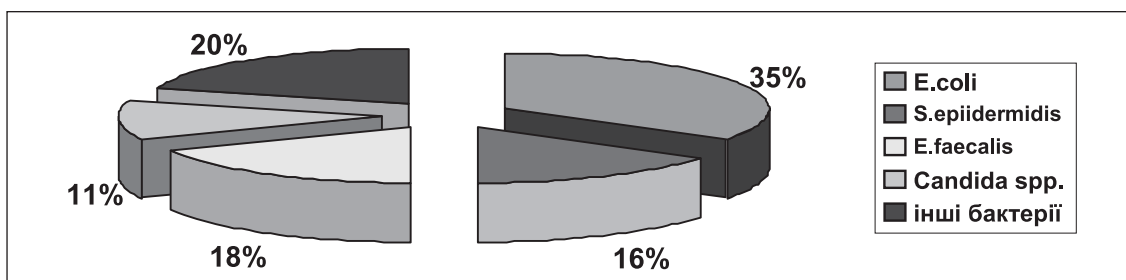


Рис. 5. Микробный спектр микроорганизмов, выделенных в моче женщин с рецидивирующей ИМС (%).

Анализ локализации возбудителей ИМС выявил, что *E. coli*, как и другие энтеробактерии, наиболее часто выделялись из мочи (рис. 6). Стафилококки с одинаковой частотой выявлялись в любом исследуемом материале.

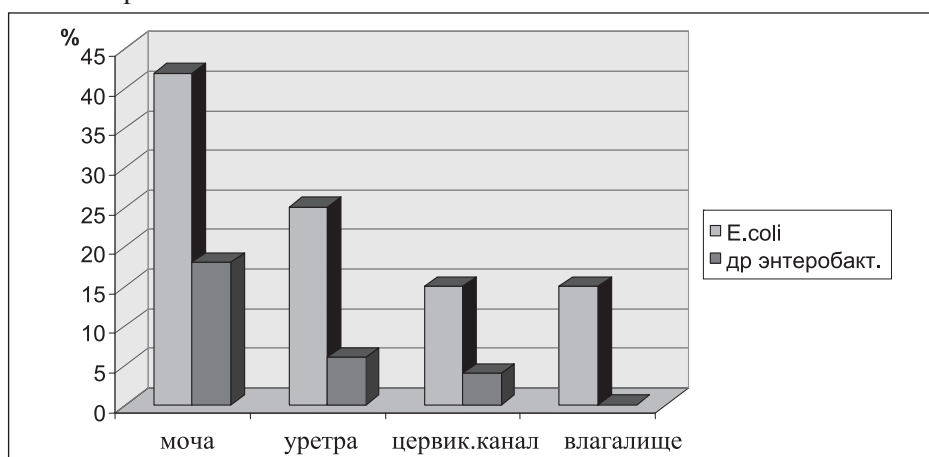


Рис. 6. Локализация *E.coli* и других энтеробактерий у женщин с ХНПН.

Для энтерококков наиболее характерна локализация в уретре, цервикальном канале и влагалище (рис. 7).

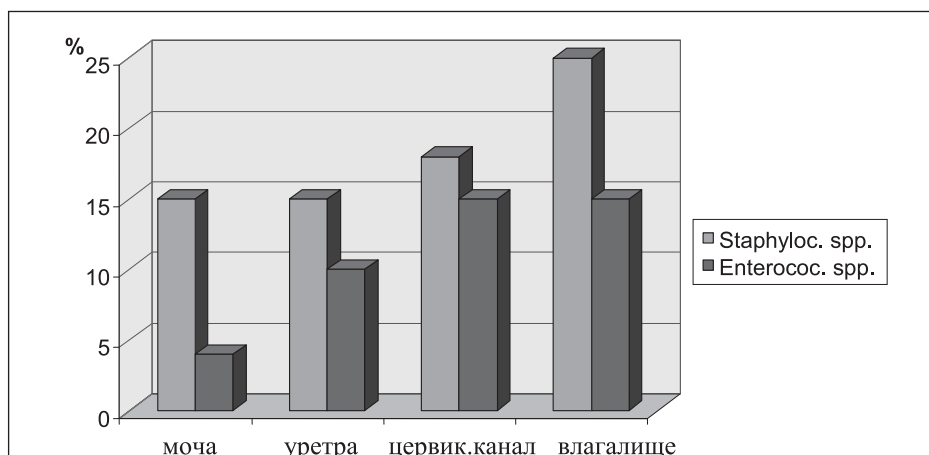


Рис. 7. Локализация сапрофитных стафилококков и энтерококков у женщин с ХНПН.

Грибы рода *Candida* локализовались, в основном, во влагалище, а уреоплазмы — в уретре и цервикальном канале (рис. 8).

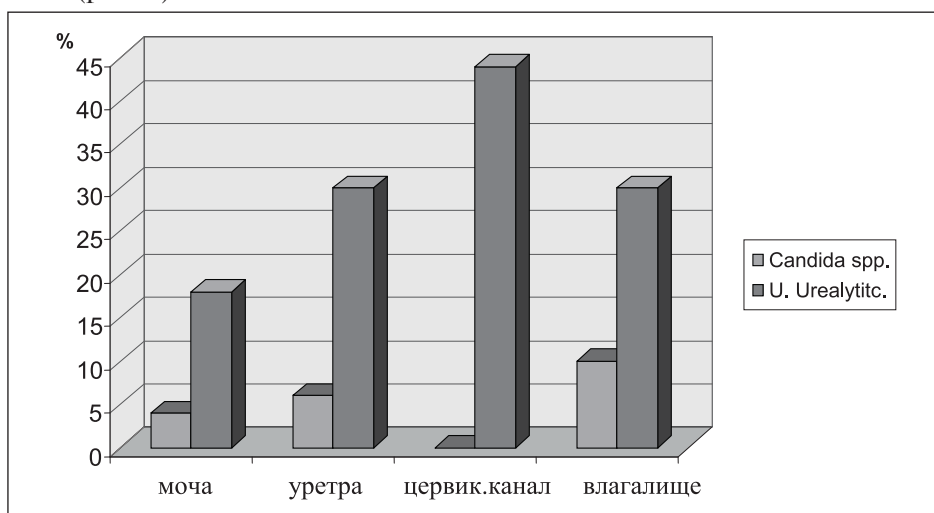


Рис. 8. Локализация *Candida spp.* и *U. urealyticum* у женщин с ХНПН.

Развитие ИМС лимитируется эффективностью системы защиты слизистых оболочек урогенитального тракта, состояние которой мы оценивали по данным исследований соскобов слизистой уретры, цервикального канала и вагинальных смывов.

У обследованных больных на фоне увеличения количества фагоцитирующих клеток выявлено снижение фагоцитарного числа относительно контрольных показателей как среди нейтрофилов, так и моноцитов/макрофагов. Функциональный резерв фагоцитов у больных всех групп также был сниженным.

Изучение показателей, характеризующих состояние гуморального мукозального иммунитета вагинальных смывов у больных ИМС, выявило выраженное снижение уровня секреторного IgA (sIgA) у больных ХНПН, вероятно, обусловленное пролонгированной альтерацией эпителиального покрова слизистой оболочки в результате действия микробных антигенов, что и приводит к дефициту sIgA и его секреторного компонента (SC), уровни которого были ниже контроля (рис. 9).

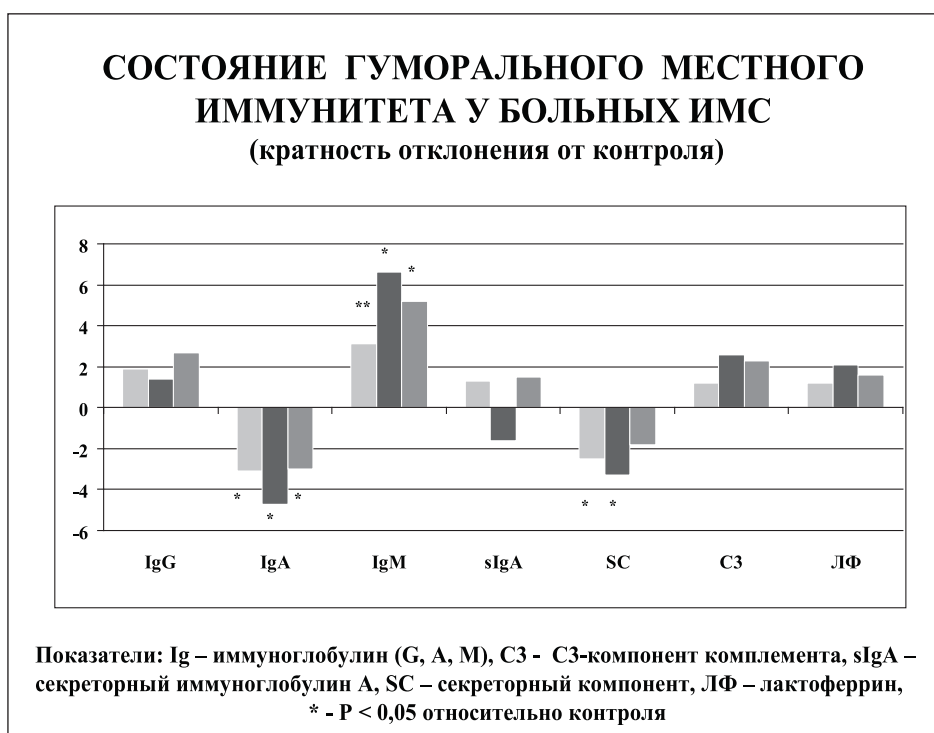


Рис. 9. Состояние гуморального местного иммунитета у женщин с ИМС.

Исследование клеточных факторов неспецифического мукозального иммунитета больных в зависимости от возбудителей – моно- (классические бактерии, молликуты) или микстинфекция – позволило установить, что во всех группах больных отмечалось увеличение количества фагоцитирующих клеток на фоне сниженной интенсивности фагоцитоза по сравнению с группой контроля. В большей мере это касалось женщин, инфицированных классическими бактериями (изолированно или в ассоциации с молликутами).

Гуморальный мукозальный иммунитет у больных с наличием бактериальной инфекции характеризовался наиболее сниженным уровнем лактоферрина, Ig A, sIg A и SC на фоне существенной активации комплемента (C3) и высокого уровня иммуноглобулина M (Ig M). У больных с инфекцией, обусловленной молликутами, отмечено повышение, в первую очередь, уровня Ig M и секреторного Ig A (рис. 10).



Рис. 10. Состояние мукозального иммунитета в зависимости от этиологических факторов хронического пиелонефрита и цистита.

Анализ показателей системного иммунитета больных позволил выявить снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов/индукторов (CD4+) и соотношения CD4+/CD8+. Уровень В-лимфоцитов (CD22+), иммунных комплексов и Ig M был достоверно повышен ($p < 0,05$). Разделение на группы показало, что при ХОПН, в отличие от ХНПН, имело место достоверно большее снижение уровня лимфоцитов, CD4+-

клеток и регуляторного индекса (CD4+/CD8+), повышение иммунных комплексов (ИК) (табл. 1). У больных хроническим циститом снижен уровень соотношения CD4+/CD8+ и повышен – Ig M в сравнении с нормой. Других особенностей не установлено, что свидетельствуют о более выраженном нарушении системного иммунитета у пациенток с хроническим пиелонефритом.

Таблица 1

Показатели системного иммунитета женщин с ХОПН и ХНПН в сравнении с нормой

Параметры	Норма (n=63)	ХОПН (n=80)	ХНПН (n=83)
Лейкоциты	5448±162	5774±192	5516±186
Лимфоциты (%)	35,74±0,83	33,78±0,67	36,68±0,46#
абс. Ч. (кл/мкл)	1956±66	1875±46	1881±21
CD3+-кл. (%)	49,48±0,86	46,72±0,97	45,53±0,93
абс. Число	969±29	873±23	949±17
CD22+кл. (%)	17,20±0,60	21,76±0,44*	20,00±0,46*
абс. Число	373±11	417±15*#	363±11

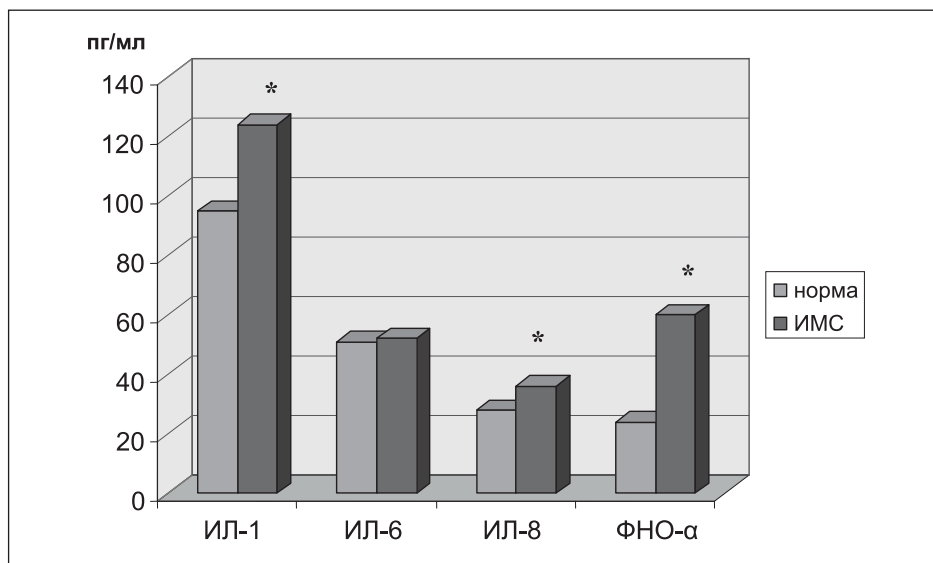
			<i>Продолжение табл. 1</i>
CD4+-кл. (%)	30,18±0,43	22,32±0,46*#	25,45±0,55*#
абс. Число	559±17	424±14*#	476±13*#
CD8+-кл. (%)	19,30±0,50	20,74±0,49	19,05±0,41
абс. Число	382±16	322±16	360±14
CD4/CD 8	1,66±0,05	1,10±0,03*#	1,40±0,03*#
ИК (ед.опт.пл.)	0,08±0,006	0,12±0,003*#	0,10±0,002#
Иммуногл. (г/л) G А М	12,9±0,37	12,62±0,35	12,85±0,34
	1,52±0,05	1,60±0,03	1,62±0,02
	1,16±0,05	1,26±0,04#	1,55±0,02*#
ФП (%)	67,6±1,1	62,7±0,98	64,7±0,93
ФЧ (ед)	6,2±0,1	8,0±0,2	6,1±0,11

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении с нормой
- $p < 0,05$ в сравнении с другой группой

Целесообразным является изучение не только состояния иммунитета по данным стандартных исследований, а также и функциональной активности клеток и их кооперативного взаимодействия.

Исследования активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы преде-

монстрировали достоверное повышение продукции провоспалительных интерлейкинов-1 (ИЛ-1), -8, фактора некроза опухоли (ФНО- α) (рис. 11), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) (рис. 12) и уровня их в моче (рис. 13).



* - разница с нормой достоверна

Рис. 11. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с рецидивирующими ИМС.

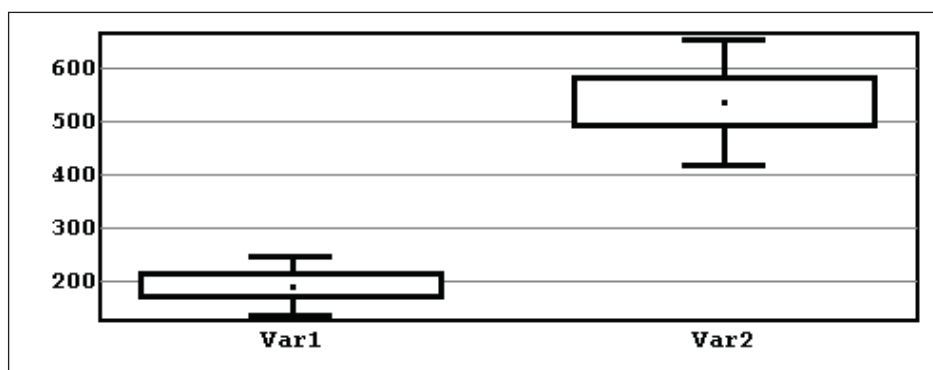
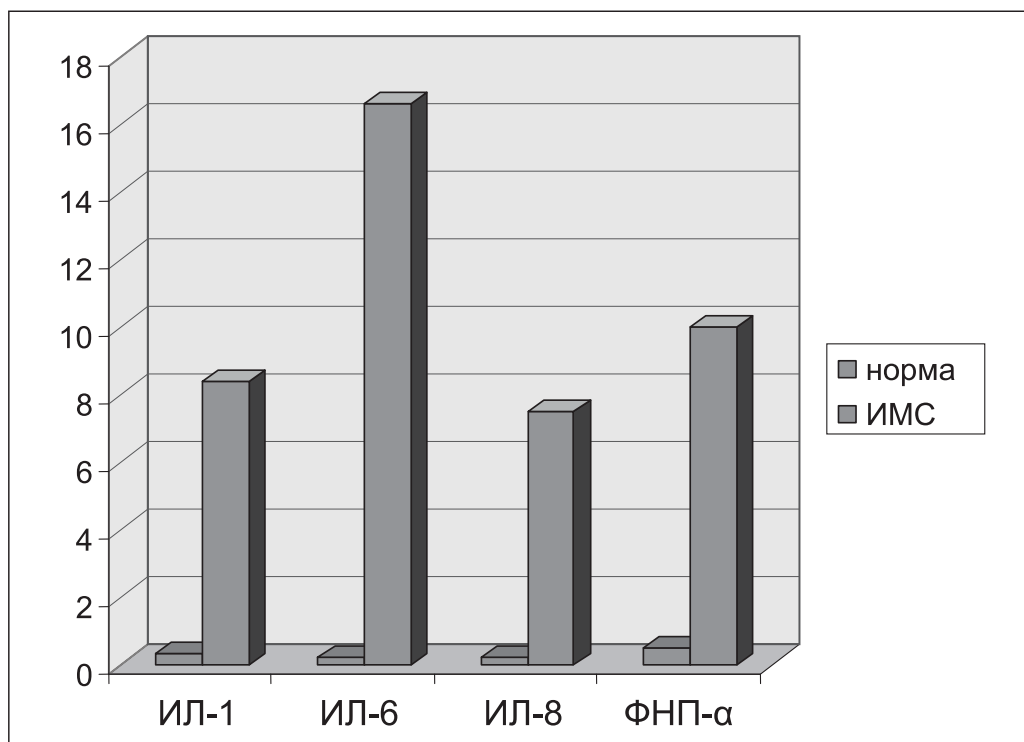


Рис. 12. Уровень MCP-1 в сыворотке крови больных с рецидивирующими ИМС (Var 2) в сравнении с нормой (Var 1).

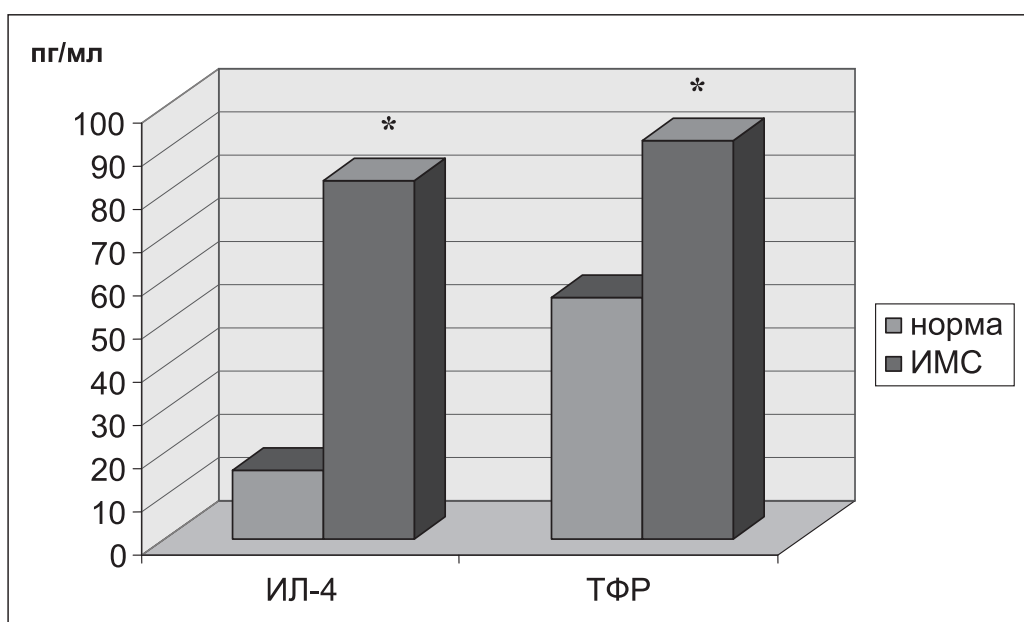


* - разница с нормой достоверна

Рис. 13. Уровень провоспалительных цитокинов в моче больных с рецидивирующими ИМС.

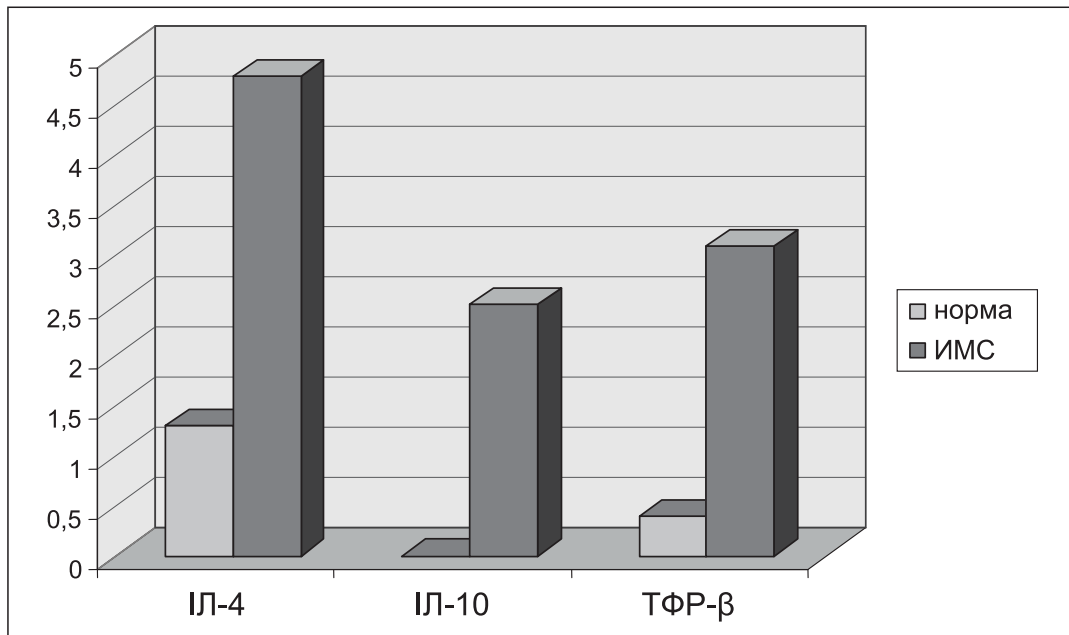
Исследования цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1, 2 типов и Т-регуляторными клетками, показали, что спонтанная продукция гамма-интерферона (γ -ИФ) не отличалась от нормы ($25,1 \pm 1,4$ и $26 \pm 0,7$ пг/мл соответственно), тогда как индуцированная достоверно снижена в 1,5 раза (соответственно $40,7 \pm 3,0$ и $67,4 \pm 4,9$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Обращает внимание повышенный уровень противовоспалительных цитокинов, продуцируемых, в основном Т-хелперами 2 и Т-регуляторными клетками, в крови (рис. 14) и моче (рис. 15) пациентов.



* - разница с нормой достоверна

Рис. 14. Уровень противовоспалительных цитокинов в крови больных с рецидивирующими ИМС.



* - разница с нормой достоверна ($p < 0,001$)

Рис. 15. Уровень противовоспалительных цитокинов в моче больных с рецидивирующими ИМС.

Анализ цитокинового звена выявил более высокий уровень ФНО- α у больных с циститом как в сыворотке крови ($p < 0,05$) (рис. 16), так и в моче ($p < 0,05$) (рис. 17), другие показатели не отличались при сравнении групп.

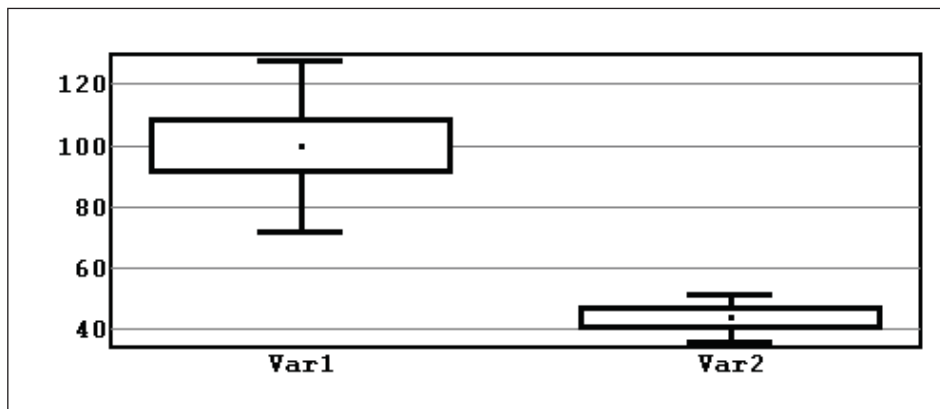


Рис. 16. Уровень ФНО- α в сыворотке крови больных циститом (Var 1) и ХНПН (Var 2).

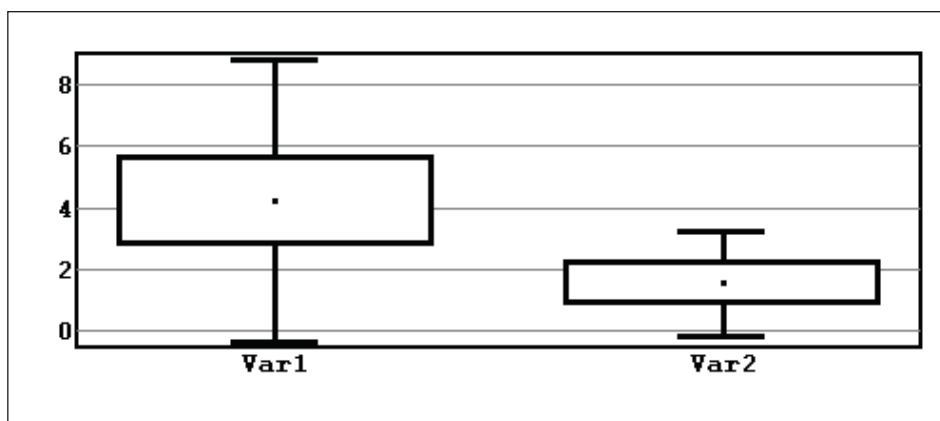


Рис. 17. Уровень ФНО- α в моче больных циститом (Var 1) и ХНПН (Var 2).

Уровень SLPI может быть дополнительным маркером топической дифференциации ИМС (рис. 18).

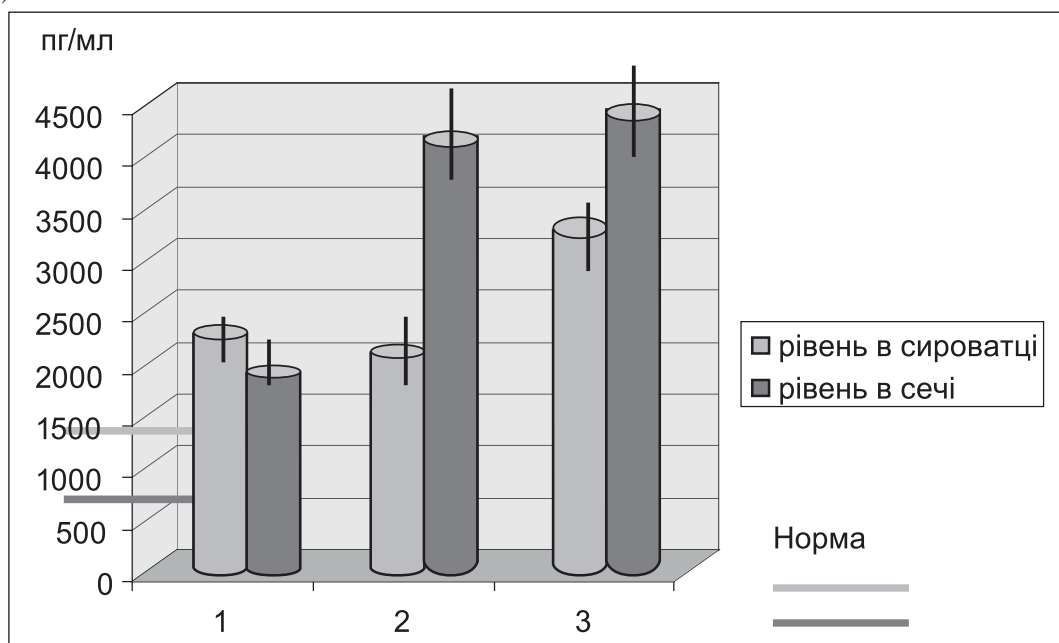


Рис. 18. Уровень SLPI у больных хроническим пиелонефритом (1), хроническим циститом (2) и острым пиелонефритом (3).

Особенности микробиологических и иммунологических показателей при рецидивирующих ИМС, а также характерные признаки для отдельных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Особенности основных возбудителей и показателей иммунитета при разных формах рецидивирующих ИМС

<p>Рецидивирующие ИМС – ведущий патоген <i>E.coli</i> (34%). Снижение показателей клеточного иммунитета: CD3+ (Тл), CD4+кл (Тх), CD4+/CD8+, повышение – гуморального: CD22+/-кл (Вл), ЦИК, IgM, провоспалительных ИЛ-1, -8, ФНО-α, SLPI, а также противовоспалительных ИЛ-4, ТФР-β; снижение индуцированного γ-ИФ</p>	
<p>НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ПН чаще выявлялись <i>E.coli</i> (42% в моче, 25% в уретре) и уреаплазмы (44% в цервикальном канале и по 30% в уретре и влагалище)</p>	<p>ОСЛОЖНЕННЫЙ ПН</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чаще – энтерококки во всех материалах (влагалище – 28%, уретра и цервикальный канал по 20%) • Более выраженное снижение уровня Т-хелперов (CD4+кл), соотношения CD4+/CD8+ и повышение – ЦИК • Больше снижение как спонтанной, так и индуцированной продукции γ-ИФ
<p>ЦИСТИТ Более выраженное повышение ФНО-α в крови и моче, а также SLPI в моче</p>	

Анализ системного иммунитета пациентов в зависимости от этиологических факторов ИМС подтвердил снижение количества хелперов/индукторов у пациентов всех групп. Наиболее выраженное снижение CD4/CD8 наблюдалось при ассоциации бактериальной

микст-инфекции с *U.urealyticum*. Больные с наличием хламидий, диагностического титра антител к ЦМВ, ВПГ имели наиболее выраженные нарушения интерферонового звена иммунитета (табл. 3).

Таблиця 3

**Особенности показателей системного иммунитета в зависимости
от вида возбудителей ИМС**

Этиологические факторы	n	При сравнении групп между собой (на фоне высокого уровня провоспалительных ИЛ-1, -8, ФНО- α)
<i>E. Coli</i> (моно-инфекция)	28	наиболее высокая продукция и уровень в моче ИЛ-8
<i>E. Coli</i> (микст-инфекция)	50	наиболее низкий уровень CD3+-кл., CD4/CD8 и ИЛ-4
Бактериальная инфекция + <i>U. Urealyticum</i>	42	наиболее низкий индекс CD4/CD8
Бактериальная инфекция + <i>Chlamydia trachomatis</i>	30	снижение (в сравнении с нормой и др. Группами) продукции γ -ИФ; продукция ИЛ-1, ФНО и уровень ИЛ-6 в моче самые низкие
Бактериальная инфекция + вирусы (диагностично значимый титр Ат к ЦМВ, и/или ВПГ в крови)	30	наиболее низкий уровень γ -ИФ из всех групп; продукция ИЛ-1 и уровень ИЛ-6 в моче

Установленное снижение интенсивности фагоцитоза и функционального резерва фагоцитов у больных ИМС свидетельствует о недостаточной способности этих клеток адекватно отвечать на возбудители (бактериальные, вирусные и т.д.). Кроме того, важную роль в формировании рецидива играет нарушение передачи сигналов от Толл-лайн рецепторов (особенно 2, 4, 11) к антиген-представляющим клеткам (АПК) (макрофаги и дендритные клетки), ответственных за распознавание антигенов на первом этапе противомикробной защиты. Повышение числа фагоцитирующих АПК и продукция провоспалительных цитокинов, стимулирующих в свою очередь Т-хелперы к дифференцировке в Т-хелперы 1, а также их высокая функциональная активность, со снижением в дальнейшем индуцированной продукции γ -ИФ, приводит к уменьшению резервных возможностей этих лимфоцитов и, соответственно, защиты от внутриклеточных патогенов и вирусов.

Отмеченное снижение числа CD4+-клеток и регуляторного индекса (CD4+/CD8+) может являться самостоятельной причиной нарушения клеточного иммунитета или следствием длительного высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови, способствующего усилению

апоптоза Т-хелперов как наиболее чувствительных к нему.

Таким образом, нарушения на этапе фагоцитоза приводят к длительной персистенции возбудителя, которая вызывает постоянную стимуляцию продукции монокинов (ИЛ-1, -8, ФНО-, MCP-1) и противовоспалительных ИЛ-4, ТФР- Т-хелперами 2 и Т-регуляторными клетками на фоне длительной стимуляции вследствие высокой активности моноцитарно-макрофагального звена и Т-хелперов 1 в условиях хронического воспаления. Высокий уровень ИЛ-4, в свою очередь, стимулирует гуморальное звено, следствием чего является повышение уровня В-лимфоцитов, Ig M и ЦИК.

Выраженное снижение уровня sIg A, на фоне стимуляции продукции Ig, обусловлено пролонгированной альтерацией эпителиального покрова слизистой оболочки в результате действия микробных антигенов, приводящее к дефициту s IgA и его SC, что еще больше снижает противомикробный иммунитет.

Вышеизложенные особенности этиологического спектра и состояния иммунной системы обследованных больных позволяют нам сформулировать концепцию формирования рецидивирующего течения ИМС (рис.19).

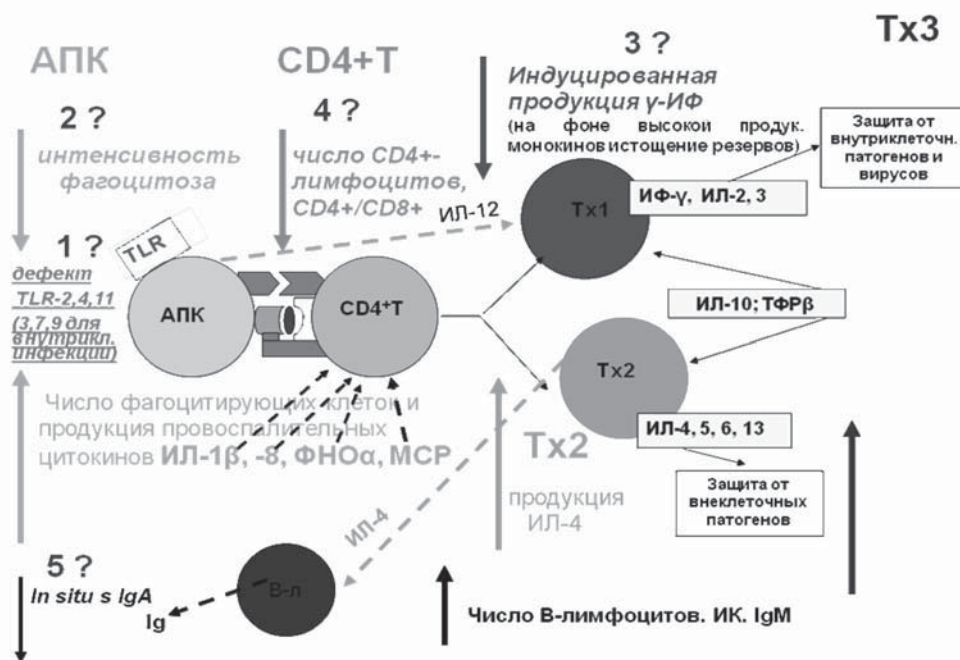


Рис. 19. Концепция формирования рецидивирующего течения ИМС.

Установленные нарушения иммунитета у больных с рецидивирующим течением заболевания диктуют необходимость изучения терапевтических возможностей иммунокоррекции в комплексном лечении больных ИМС.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивирующее течение ИМС формируется как результат взаимовлияния, как минимум, микробиологической и иммунологической составляющих.
2. Спектр микроорганизмов у больных с рецидивирующим течением ИМС значительно отличается от спектра пациентов без такового; преобладающий патоген *E.coli* (у 35% больных против 70-80% при первом эпизоде ИМС).
3. Рецидивирующее течение ИМС характеризуется преобладанием условно-патогенной флоры и ассоциации микробной флоры с молликутами.
4. У большей части пациенток ИМС сочетается с воспалительными заболеваниями органов малого таза.
5. Рецидивирующее течение ИМС сопровождается снижением интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, а также резким снижением уровня sIg A, что является свидетельством снижения защитных свойств слизистых уретры и/или влагалища.

6. Состояние иммунной системы характеризуется снижением показателей клеточного иммунитета (уровня Т-л, Т-хелперов/индукторов, соотношения CD4+/CD8+), активацией гуморального звена (повышение уровней В-лимфоцитов, ЦИК IgM) и повышенной продукцией моноцитами/макрофагами, Т-хелперами и Т-регуляторными клетками цитокинов, а также антипротеаз SLPI; способность Т-х 1 к продукции γ -ИФ наиболее снижена при наличии сопутствующей вирусной и хламидийной инфекции.
7. Сочетанное нарушение локальной защиты слизистых и реакций системного иммунитета являются важными причинами формирования рецидивирующего течения ИМС и, следовательно, их адекватная коррекция может стать важной составляющей предотвращения последнего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р. Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника диагностика, лечение) / Р. Ф. Айзятупов— Д. : Каштан, 2004. — 400 с.
2. Березняков И. Г. Инфекции мочевых путей: эпидемиология, этиопатогенез, факторы риска, диагностика / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. — 2004. - № 4. — С. 20-27.

3. Ващенко С. М. Імунопатогенез, діагностика і нові методи імунотерапії у хворих з хронічними запальними сечостатевиими захворюваннями хламідійної етіології : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / С. М. Ващенко — К., 2006. — 37с.
4. Вплив комплексної терапії з використанням індукторів інтерферону на показники імунного та інтерферонового статусу у хворих на уrogenітальний хламідіоз / В. П. Лакатош, Л. М. Лазаренко, О. М. Корніліна, В. В. Шеремета, М. І. Козар, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2003. — № 3. — С. 53-57.
5. Гришина Т. Н. Иммуномодулирующие свойства препарата Галавит / Т. Н. Гришина, Е. Г. Кузьмина, Н. С. Захарова // Галавит (клиническое использование и механизмы действия). - Москва, 2002. - С. 6-15.
6. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи / уклад. Колесник М. О., Степанова Н. М., Руденко А. В. ; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. — К. : [б. в.], 2007. — 40 с.
7. Драннік Г. М. Новий препарат рослинного походження Манакс як універсальний засіб імунореабілітації при вторинних імунodefіцитних станах / Г. М. Драннік, В. М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2003. — Вип. 3 (49). — С. 91-101
8. Дядьк А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядьк, Н. А. Колесник. — Д. : КП "Регион", 2003. — 400 с. — ISBN 966-7696-63-4.
9. Етіологічний спектр інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругликов // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2007. - № 3 (15). — С. 16-29.
- Микрофлора уrogenітального тракта у пацієнтів 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.
10. Пухнер А. Ф. Хламидийные уrogenітальные и экстрагенітальные заболевания / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова — М. : Триада-Х, 2004. — 128 с.
11. Роль местного иммунитета при инфекциях, передающихся половым путем / А. В. Руденко, В. Т. Кругликов, О. В. Ромашенко, А. П. Брудько, А. Е. Кузьменко, Л. И. Ленова // Аналі Мечніковського інституту. — 2003. — № 4-5. — С. 109.
12. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на уrogenітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Е. Кузьменко // Лаб. діагностика. — 2006. — Т. 35, № 1. — С. 49-56.
13. Сепиашвили Р. И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2002. —Т. 3, № 3. — С. 325-333.
14. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С.Фрейдлин // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 347-354
15. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61-64.
16. Шифріс І. М. Профілактика та діагностика інфекцій сечової системи на амбулаторно-поліклінічному етапі : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / І. М. Шифріс — К., 2008. — 22 с.
17. Яровой С. К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. А. Шиманский, Е. Н. Карева // Урология. — 2010. — № 2. — С. 21-27.
18. Bolann B. Urine analysis and decision-making on cystitis in general practice / B. J. Bolann, G. Thue, S. Sandberg // Scand J Clin Lab Invest. — 2004. — Vol. 64(8). — P. 729-35.
19. Cuidelines on Urinary and male genital tract infections / K. G. Naber, B. Bergman, M. C. Bishop [et al.] — 2001. - P.37-42.
20. Dwyer P. L. Recurrent urinary tract infection in the female / P. L. Dwyer, M. O'Reilly // Curr Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — 14 (5). — P. 537-543.
21. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women / T. M. // Hooton Int J Antimicrob Agents. — 2001. - 17 (4). — P. 259-68.
22. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes / O. Levy // J. Leukocyte Biol. — 2004. — Vol. 76. — P. 909-925.
23. Leydon G. M. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study / G. M. Leydon, S. Turner, H. Smith, P. Little // British Medical Journal. — 2010. — 340. — P. 279-283.
24. Lipopolysaccharide-related stimuli induce expression of the secretory leukocyte protease inhibitor, a macrophage-derived lipopolysaccharide inhibitor / F. Jin, C. F. Nathan, D. Radzioch, A. Ding // Infect. Immunol. — 2005. - Vol. 66. — P. 2447-2452.
25. Nicolle L. E. Urinary tract infection : traditional pharmacologic therapies / L. E. Nicolle // Am J Med. — 2002. — 113. - 35S-44S.
26. Quayle A. J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells / A. J. Quayle // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 57, N 1-2. — P. 61-79.
27. Rubin R. H. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy / R. H. Rubin, R. S. Cotran, B. M. Brenner, F. C. Rector // The Kidney . - 1996. — Vol. 2. — P. 1597-1654.
28. SLPI and elafin : one glove, many fingers / S. E. Williams, Th. I. Brown, A. Roghanian, J.-M. Sallenaye // Clinical Science. — 2006. — Vol. 110. — P. 21-35.
29. Turner D. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections : results from randomised controlled trial / D. Turner [et al.] // British Medical Journal. — 2010. — 340. — P. 346-350.
30. Uropathogenic Escherichia coli induces extrinsic and intrinsic cascades to initiate urothelial apoptosis / D. J. Klumpp, M. T. Rycyk, M. C. Chen [et al.] // Infect Immun. — 2006. — Vol. 74. — P. 5106-5113.

Надійшла до редакції 22.02.11
Прийнята до друку 25.03.11