

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Дряньська В.Є., Руденко А. В., Калініна Н.А., Кругліков В. Т., Лебідь Л.О., 2011

УДК: 616.611-002-022-06-097

**М. КОЛЕСНИК, Н. СТЕПАНОВА, В. ДРІЯНСЬКА, А. РУДЕНКО,  
Н. КАЛІНІНА, В. КРУГЛІКОВ, Л. ЛЕБІДЬ**

### **ПАТОГЕНЕЗ ПІЄЛОНЕФРИТУ: ЩО МИ ЗНАЄМО І ЩО НІ**

*M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, V. DRIYANSKA, A. RUDENKO,  
N. KALININA, V. KRUGLIKOV, L. LEBID*

#### ***PATHOGENESIS OF PYELONEPHRITIS: WHAT WE KNOW AND WHAT NOT***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

*Ключові слова: пієлонефрит, патогенез, збудник, цитокіни, місцевий імунітет.*

*Резюме. Метою цієї роботи була спроба оцінити стан вирішення деяких питань з проблеми патогенезу пієлонефриту на підставі аналізу даних сучасної наукової літератури з урахуванням результатів власних досліджень.*

*Summary. The aim of this work was an attempt to assess the state address some of the problems of the pathogenesis of pyelonephritis based on analysis of modern scientific literature on the basis of own research.*

У 1883 році В. І. Зембліню вперше створив експериментальну модель міхурово-сечовідного рефлюксу та визначив його як одну з причин розвитку пієлонефриту. М. М. Москальов (1913) вперше в експерименті показав можливість гематогенного ураження нирки, за умов порушення відтоку сечі, після введення бактерій у сечовий міхур і сечовід [22]. З тих пір патогенез пієлонефриту привертає увагу багатьох дослідників. Природно, що з того часу наші уявлення про патогенез пієлонефриту змінилися, але перелік невирішених питань залишається досить значним і, на нашу думку, питань, поки що, більше ніж відповідей.

На сьогодні розглядається три основних механізми проникнення патогенних бактерій до нирки: висхідний шлях, гематогенний та лімфогенний (рис. 1).

Висхідний шлях інфікування реалізується через колонізацію епітелію сечових шляхів уропатогенними штамами (продемонстровано щодо *E. coli*) унаслідок їх транслокації з периуретральної ділянки, піхви та/або прямої кишки [3, 24, 28, 38, 51, 54]. Далі розглядаються фактори, що сприяють затримці бактерій у сечовому тракті та формуванню запалення. Основними є: обструкція сечових шляхів на різних рівнях, везико-уретеральний рефлюкс, інструментальні методи дослідження, статеві активність та часта зміна статевих партнерів, відстрочене посткоїтальне сечовипускання, вагітність та менопаузальний період, цукровий діабет, порушен-

ня кровопостачання нирок та інші [28, 36, 39]. Проте, більшість випадків неускладнених ІСС не може бути пояснена наявністю анатомічних аномалій чи функціональних порушень. Чому за однакових умов пієлонефрит реалізується далеко не в кожного? Чому за відсутності ускладнюючих факторів розвиваються рецидиви захворювання і що саме формує умови для персистенції збудників? Однозначної відповіді на ці та багато інших питань ще не знайдено. Обговорюються значення рефлюксу сечі з уретри в сечовий міхур; змінена чутливість клітин слизової оболонки до бактерій в результаті генетичних (не секреторний статус групи крові), гормональних та/або метаболічних факторів; вплив рН середовища, зокрема піхви; неадекватна локальна продукція антитіл та інші [30, 39, 41, 50, 57]. Між тим, значна кількість робіт продемонструвала здатність уропатогенних штамів *E. coli* утворювати фактори вірулентності, які сприяють колонізації сечової системи, викликаючи пошкодження ниркової тканини [29, 37, 48, 51, 55].

Отже, не дивлячись на відсутність остаточної відповіді на перелічені питання, висхідний шлях інфікування виглядає найбільш переконливо, тоді як можливість розвитку гематогенного пієлонефриту є «загальноприйнятим» положенням, яке, за умов відсутності ускладнюючих факторів, й дотепер ніким не розкрито. З одного боку гематогенний шлях є логічним, оскільки нирки отримують 20-25% від серцевого викиду і будь-який мікроорганізм може бути доставлений до них, з іншого — ті самі умови кровопостачання мають забезпечувати достатню резистентність ниркової паренхіми; а тому стає очевидним, що для розвитку пієлонефриту необхідні ще якісь умови. Спробам змоделювати пієлонефрит в експерименті присвячено чимало робіт. Проте отримані результати одних авторів суперечать

**Колесник Микола Олексійович**  
тел.: (0 44) 455 93 77

іншим. Частина з них стверджують, що введення вірулентного збудника у кровотік викликає гострий запальний процес в нирках тільки за умов порушення відтоку сечі [38, 51], інші описують універсальність гематогенного заносу, навіть при одноразовому введенні *E. coli* [2]. Разом з тим більшість авторів відзначають зворотній розвиток запального процесу в нирках з відновленням відтоку сечі [3, 38, 51]. Ретроспективні дослідження свідчать про наявність бактеріємії

у 20-30% хворих на гострий пієлонефрит, однак всі вони мали анатомічні аномалії чи функціональні порушення [25, 30]. Отже, на цей час ще ніхто не показав можливість виникнення пієлонефриту, як наслідку гематогенного інфікування, без порушення пасажу сечі [24, 41]. Хоча у близько 3% хворих з бактеріємією (*S. aureus*, *Salmonella species*, *P. Aeruginosa* та гриби роду *Candida*) розвивається пієлонефрит [25, 47].

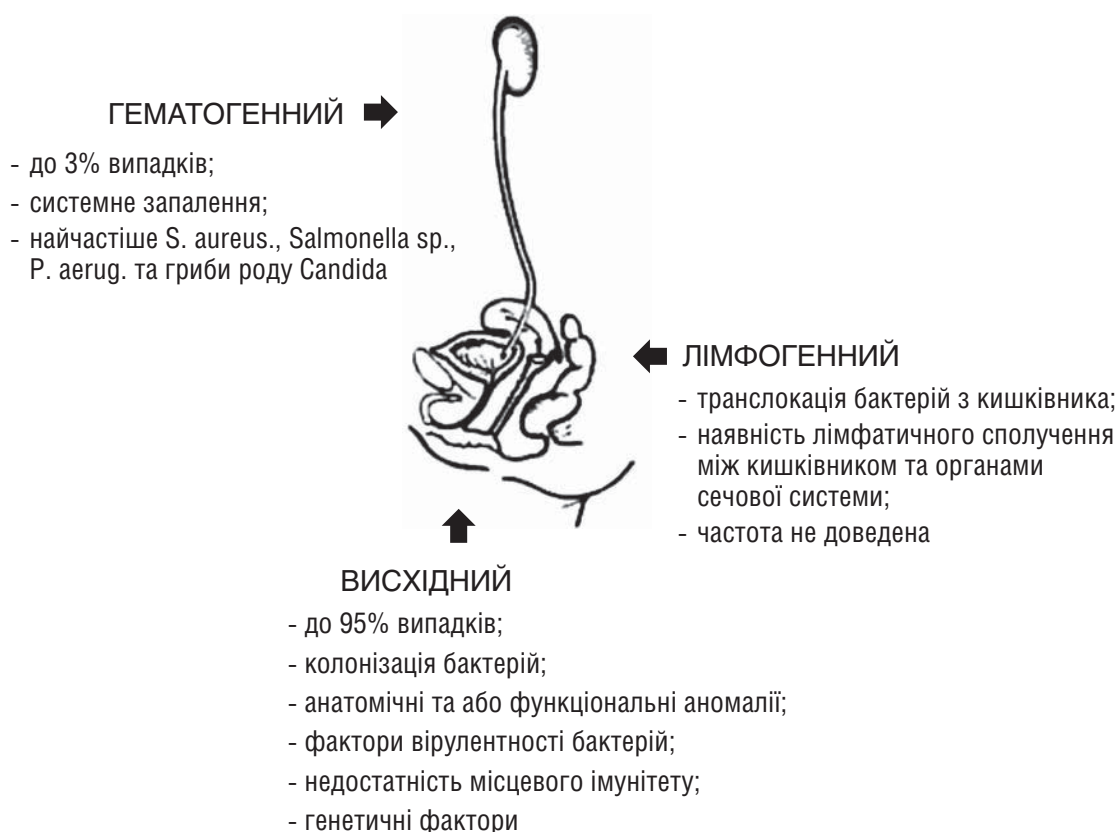


Рис. 1. Патогенез бактеріальної інвазії до органів сечової системи.  
(Адаптовано з Donald R. Ostergard, 2008).

Лімфогенний шлях вважається менш значимим і зводиться до подолання мікроорганізмами імунобіологічних бар'єрів господаря, «прориву» мікрофлори до лімфокровоносного русла та її гематогенної дисемінації, що призводить до інфікуванням ниркової тканини [34]. Деякі дослідження доводять наявність лімфатичного сполучення між кишківником і органами сечової системи [1, 34]. Крім того, дисбіоз кишківника може сприяти зміні тонуусу гладеньких м'язів сечових шляхів, що надалі призводить до виникнення функціональних порушень уродинаміки та полегшує фіксацію збудників. І хоча бактеріальна транслокація з кишківника на низькому рівні може йти постійно, навіть у практично здорових людей [1], зрозуміло, що розвиток пієлонефриту відбувається за наявності ще як мінімум двох складових: залученні уропатогенних мікроорганізмів та недостатності імунної відповіді на місцевому чи системному рівнях (рис. 2).

Обговорюючи питання патогенезу бактеріального запалення нирок та патогенності збудників, перш за все необхідно звернути увагу на значні зміни етіологічної структури пієлонефриту.

Як відомо, Т. Escherich вперше у 1894 році описав запалення ниркової миски, а ще раніше, у 1885 році, вперше виділив з калу дитини збудника діареї, який згодом отримав назву *Escherichia coli* (цит. за Покровським 1985 р.). З того часу *E. coli* залишається домінуючим збудником пієлонефриту, але, за даними наших досліджень частота визначення цього мікроорганізму зменшується у разі хронізації запального процесу та за наявності ускладнюючих факторів. Звертає на себе увагу той факт, що основна частина ізолятів *E. coli* припадає на гострий пієлонефрит – 69,5%, тоді як за наявності хронічного пієлонефриту *E. coli* визначено у 43,5% та у 36,3% хворих, відповідно до його наявності ускладнюючих факторів (рис. 3) [5].



Рис. 2. Патогенез висхідного шляху інфікування хворих на пієлонефрит.

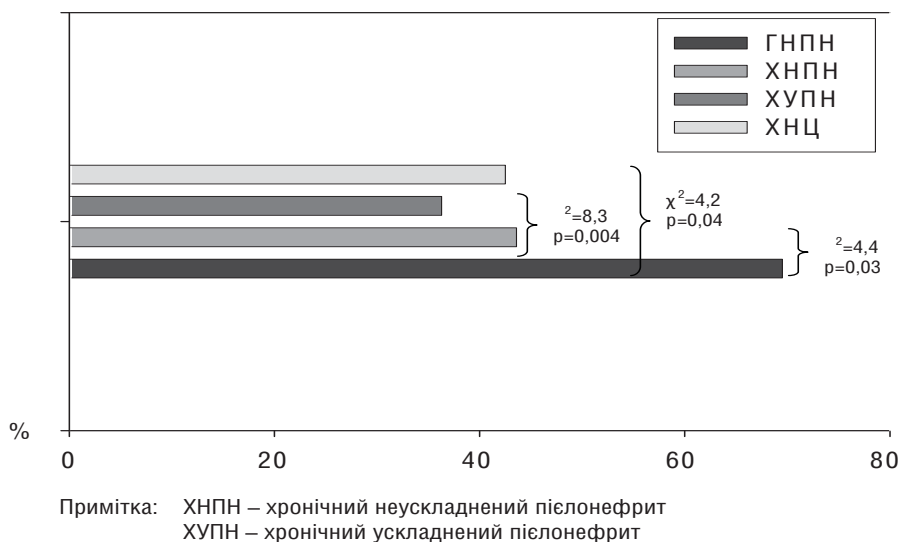


Рис. 3. Відмінності частоти виявлення E.coli в сечі обстежених хворих залежно від нозології ІСС.

Крім того, вважаємо за необхідне підкреслити роль грампозитивних бактерій в етіології пієлонефриту. За даними різних авторів визначається поступове збільшення грампозитивної флори (*Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corinebacterium*) [35, 48]. Так, у 1971 році грампозитивні бактерії були виділені у 4% хворих на пієлонефрит [32], у 1987-1990 роках частка цих збуд-

ників збільшилась до 28%, а в 1995 році досягла вже 32,3% [26]. За власними даними частота виділення грампозитивних бактерій становить майже 32%, з яких 20% припадає на *S. faecalis*. Виникає наступне питання: «Чим можна пояснити таке суттєве поширення ентерококової інфекції в сечовій системі?». Припускаємо, що цей факт може бути результатом збільшення частоти використання антибіотиків широкого спектру дії.

Проте, сьогодні, ідентифікація лише бактеріальних збудників у сечі є недостатньою для визначення етіологічного спектру пієлонефриту. Проведені нами дослідження засвідчують, що

лише 20,0% пацієнток мають ізольовану бактеріальну інфекцію, тоді як 80,0% хворих на пієлонефрит інфіковані молекутами, вірусами та хламідіями (рис. 4) [5].

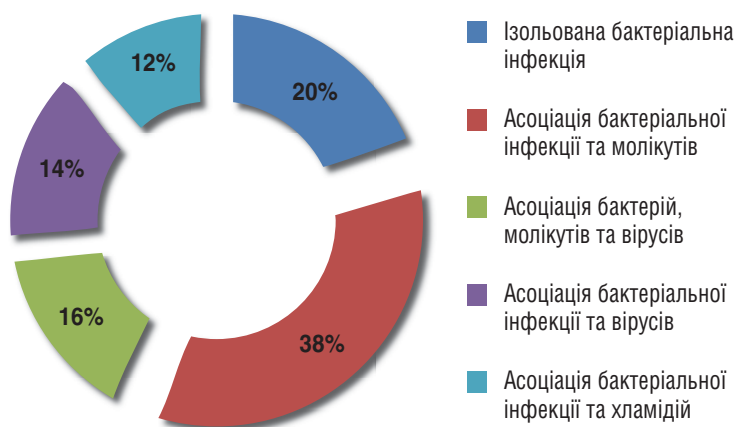


Рис. 4. Етіологічний спектр пієлонефриту.

За даними різних авторів, показники інфікованості *M. hominis* та *U. urealyticum* серед загальної популяції населення коливаються від 10 % до 80 % [10, 11, 16]. Слід зауважити, що як моно-інфекція мікоплазмоз реєструється лише у 12–18% пацієнтів, у той же час в асоціації з іншими патогенними мікроорганізмами у 70–87% хворих; в асоціації з хламідіями у 25–30% [10-12, 17]. *U. urealyticum* виділяються з конкrementів у 20% хворих на сечокам'яну хворобу. Описані випадки уретрального синдрому

та циститу. *U. urealyticum* виділено з сечі хворих на синдром Рейтера [17]. Обговорюється також роль *U. urealyticum* у розвитку неплідності за рахунок колонізації ендометрію, тощо [12, 17, 21].

Результати власних досліджень засвідчують наявність молекутів більш, ніж у половини (54%) хворих на пієлонефрит [5, 7]. Частоту виділення *U. urealyticum* в монокультурі та/або в асоціації з *M. hominis* з різного біологічного матеріалу хворих подано на рис. 5.

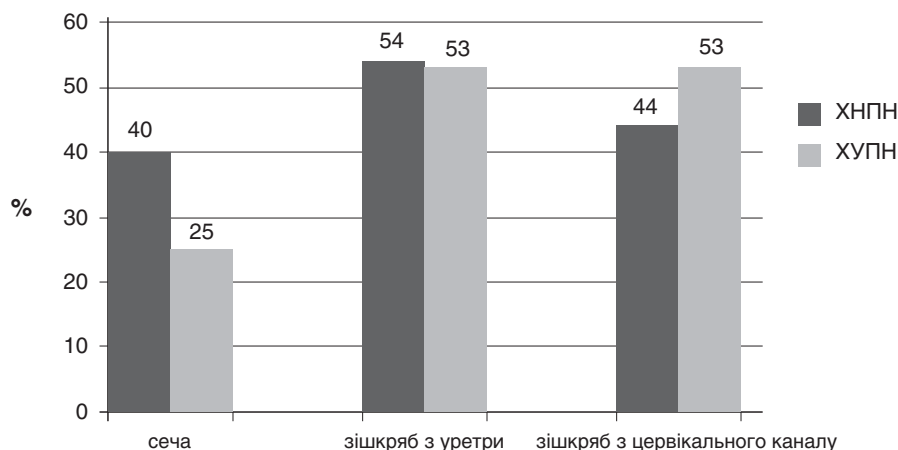


Рис. 5. Частота виділення молекутів у хворих на пієлонефрит.

Між тим до початку 60-х років минулого століття вважалося, що мікоплазми є L-формами бактерій. У 1967 році був затверджений новий клас Mollicutes, який включає в себе біля 100 видів мікроорганізмів, більша частина з яких є факультативними паразитами та коменсалами тварин і рослин, і лише для 12 видів молекутів

природним господарем є людина [11, 12, 21]. На жаль, значне поширення мікоплазмової інфекції та досить часте її виявлення у практично здорових людей утруднюють вирішення питання про роль цих мікроорганізмів у патогенезі пієлонефриту [10, 12, 21]. На погляд одних дослідників, уреоплазми відносяться до абсолютних

патогенів, відповідальних за розвиток пієлонефриту [18, 21]. Інші вважають, що уреаплазми є комменсалами сечостатевої системи і здатні лише за певних умов викликати патологічний процес, частіше – в асоціації з іншими мікроорганізмами [11, 12]. Отже наступне питання: «Яке пато-

генетичне значення має наявність у хворого на пієлонефрит *U. urealyticum*?».

Ми провели власне дослідження та продемонстрували значне порушення екскреторних процесів в нирках хворих з наявністю *U. urealyticum* (рис. 6, 7).

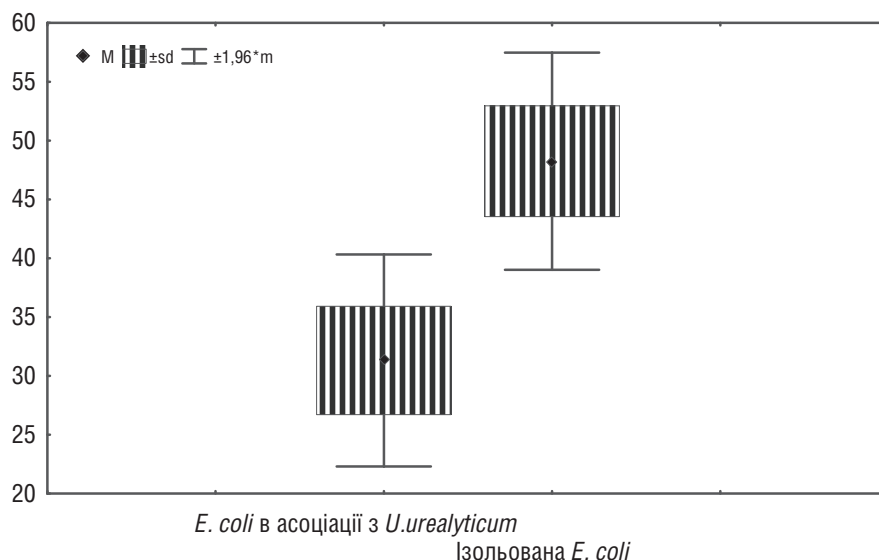


Рис. 6. Відсоток виведення <sup>99m</sup>Tc-пірофосфату до 20 хвилини дослідження у жінок з хронічним пієлонефритом залежно від наявності *U. urealyticum*.

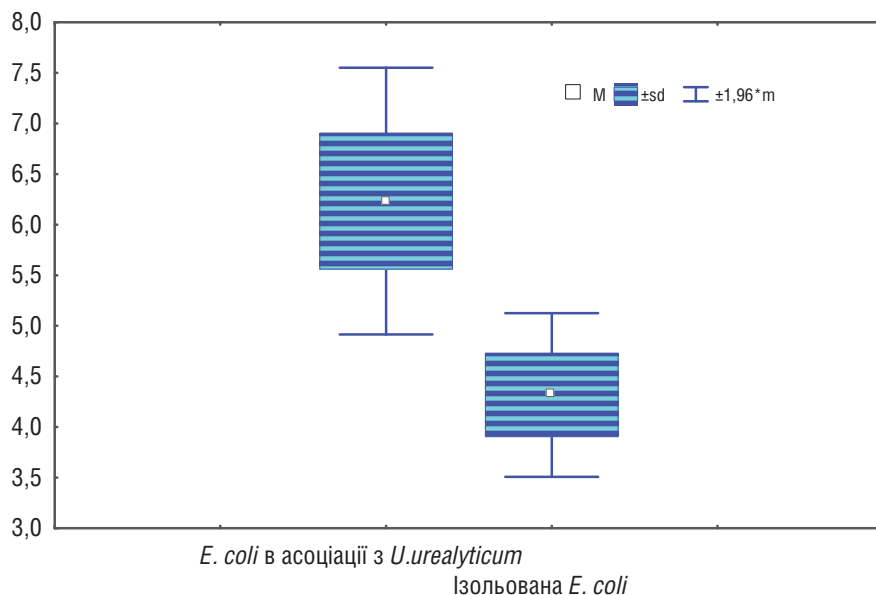


Рис. 7. Відсоток включення <sup>99m</sup>Tc-пірофосфату через 60 хвилин у жінок з хронічним пієлонефритом залежно від наявності *U. urealyticum*.

Отримані результати можна пояснити збільшенням проникності мембран інтерстиціальних клітин для молекул пірофосфату, що у нормі їх не пропускають [8, 9]. *U. urealyticum*, прикріпившись до поверхні інтерстиціальних клітин, руйнують клітинні мембрани та прони-

кає в цитоплазму, викликаючи запальну реакцію. При цьому відбуваються зміни в уражених клітинах, розвиток судинних і інших проявів запальної реакції, що і є причиною порушень фільтраційно-екскреторної функції нирок. [19].

Проте здатність мікроорганізмів виступати збудниками пієлонефриту визначається не одним, а комплексом фенотипічних характеристик, інакше – їх біопротилем [27, 29, 54, 57]. При всьому різноманітті відомих факторів уропатогенності бактерій, які належать до різних таксономічних груп, вважається, що для збудників пієлонефриту критичними властивостями є їх стійкість до фагоцитозу, адгезивність, що обумовлена неспецифічними (гідрофобними) і специфічними (ліганд-рецепторними) міжклітинними взаємодіями, а також продукція ними гістоуражуючих субстанцій (цитотоксини, ферменти, метаболіти), які індукують та модифікують запальну реакцію макроорганізму [37, 49, 56]. Асоційована присутність значених факторів у біопротилемі конкретного

мікроорганізму збільшує його біоагресивність і робить потенційно здатним долати систему імунологічного захисту господаря, колонізувати нирки, викликати альтерацію ниркової тканини, тобто формувати всі ланки патологічного процесу [37, 49].

Насьогодні відомо понад 150 серотипів *E. coli*, які здатні викликати пієлонефрит. Найчастіше (80%) визначають уропатогенні штами, що мають на клітинній поверхні О-антиген (O1, O4, O6, O18, O22, O75 і O83) та капсульний антиген (70%): K1, K2, K3, K12, K13, K51 (рис. 8) [49]. Саме вони найкраще пристосовані до розмноження у сечовій системі, завдяки їх стійкості до фагоцитозу та здатності оперативно експресувати ендотоксини.

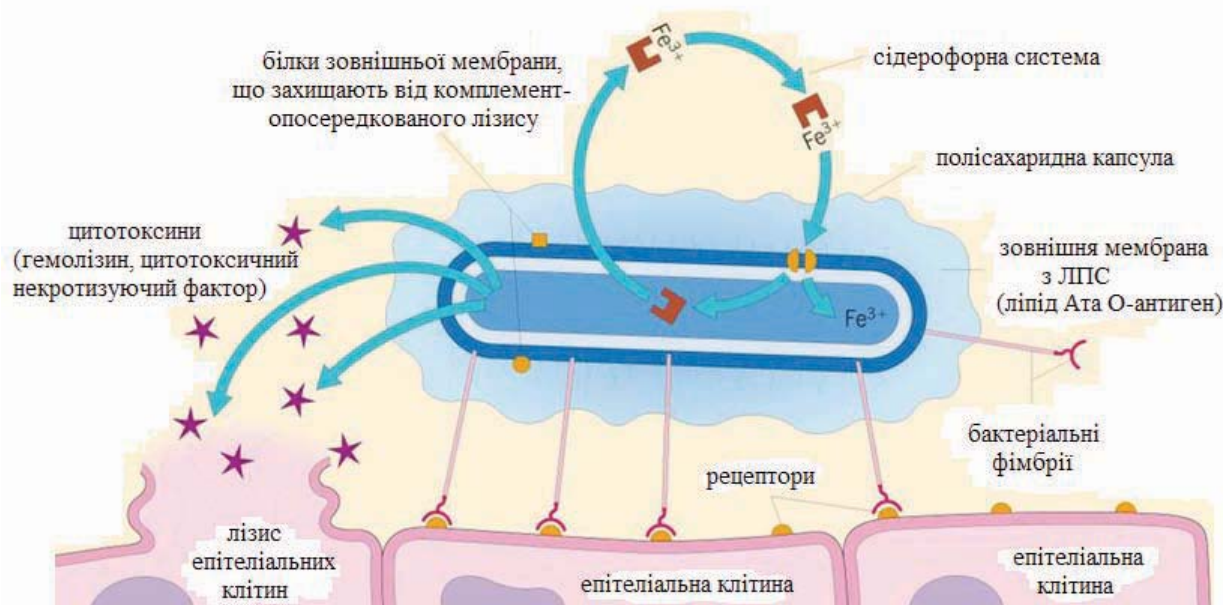


Рис. 8. Схематичне зображення структури *E. coli* та її адгезії до епітелію.

Ендотоксичний ефект О-антигену, перш за все, пов'язаний з Ліпідом А, що входить до складу мукополісахаридної мембрани *E. coli* [37]. Ліпід А індукує реакцію запалення, посилює адгезію та впливає на гладенькі м'язи сечового тракту через систему простагландинів, викликаючи функціональну обструкцію, підвищення тиску та розвиток рефлюксів [37].

Прикріплення до уроепітелію здійснюється за допомогою адгезинів, представлених у вигляді фімбрій (пілей). Розрізняють пілі I типу – манозочутливі гемаглютиніни (МЧГА) та пілі II типу – манозорезистентні гемаглютиніни (МРГА), визначені також як рар-пілі [48, 49]. МЧГА забезпечують адгезію (прилипання) через вуглеводневі ланцюги до манозорецепторів уроепітелію, фагоцитів та еритроцитів, тоді як МРГА прикріплюються до рецепторів іншої природи [39]. Ці адгезини знаходяться на поверхні *E. coli* та реалі-

зують перший етап розвитку пієлонефриту [37]. Залежно від наявності МЧГА або МРГА процес адгезії може складатися з двох фаз: першої – зворотної та другої – незворотної. МЧГА відповідає за зворотну адгезію *E. coli* до слизової оболонки сечової системи. Тобто, за відсутності інших адгезинів, бактерія не прикріплюється і змивається сечею, тоді як за наявності МРГА – бактерія щільно прикріплюється до уроепітелію [43].

Інформація про адгезини закодована у плазмідах та/або сегментах хромосоми (острівці патогенності), тут же знаходяться гени, що детермінують інші ознаки вірулентності (синтез сидерофорів, ендотоксинів,  $\alpha$ -гемолізинів, цитотоксичного некротизуючого фактору 1, тощо) (див. рис. 8) [37, 43]. Саме продукція  $\alpha$ -гемолізину викликає масивну загибель лейкоцитів та еритроцитів у місці запалення [29]. Через синтез  $\alpha$ -гемолізину у 50% випадків гострого пі-

елонефриту пошкоджуються епітеліальні клітини проксимальних каналців нирок [27, 38]

Щодо інших уропатогенних бактерій, то вони також мають вірулентні фактори. *Pseudomonas aeruginosa* має «липкий» шар – мукополісахаридну капсулу, яка запобігає взаємодії з антитілами та можливо інгібує фагоцитоз, пілі, гемолізину, протеази та екзотоксини [37]. *Klebsiella* володіє К-антигеном, пілями I типу та екзотоксинами. *Proteus* є конкрементутворюючим мікробом. За допомогою уреазу він розщеплює сечовину до аміаку, що підвищує рН сечі та викликає утворення кальцій-магнієвого осаду [48].

У 50% випадків клінічного одужання при ІСС не відбувається повної елімінації збудників, спостерігається лише зниження ступеня бактеріурії до формально-нормальних показників, що дозволяє припустити можливість внутрішньоклітинного паразитування *E.coli* [27]. В цьому зв'язку особливе значення набувають фактори персистенції уропатогенних ентеробактерій [37], до яких відносять антиінтерферонову активність (АІА), антилізоцимну активність (АЛА) та антикомплемтарну активність (АКА). Так, ступінь АЛА корелює зі здатністю бактерій до внутрішньоклітинного паразитування та їх вірулентністю [27, 37, 38].

Таким чином, уропатогенні *E.coli* – це невелика група О-, К- й Н-штамів бактерій, які володіють рар-пілями, гемолізинами, МРГА та мають комплекс факторів персистенції. Прикріпившись до рецепторів епітелію сечової системи, вони здатні викликати висхідний необструктивний піелонефрит через паралітичний ефект ліпиду А на перистальтику сечоводів [43, 48]. Окрім того, цитокіни та інші бактеріальні ендотоксини стимулюють синтез адреномедуліна, який розслабляє гладенькі м'язи, що знижує тонус сечових шляхів. Інокулюючись у тканину

нирки, уропатогенні бактерії викликають інтерстиціальне запалення, фіброз та атрофію каналців, що і стимулює формування рубців [43].

Наступним питанням, що заслуговує особливої уваги, є питання імунної відповіді на вторгнення патогенів в епітелій сечовивідної системи. Нагадаємо, що гуморальні фактори місцевого імунітету (система комплементу, лізоцим, лактоферин, імуноглобуліни, фібронектин та інші) у комплексі з фагоцитами (макрофаги, моноцити та поліморфноядерні нейтрофіли) формують захисні бар'єри, які забезпечують динамічну рівновагу між макроорганізмом та нормальною мікрофлорою. У свою чергу нормальна мікрофлора є складовою механізму, що регулює сталість періуретрального середовища шляхом пригнічення патогенних бактерій [31, 33, 40, 52].

На сьогодні важлива роль місцевого імунітету в генезі піелонефриту є безсумнівною, проте результати досліджень, присвячених цій проблемі є досить суперечливими. Деякі автори стверджують, що схильність до виникнення піелонефриту, за відсутності відомих факторів ризику, пов'язана з дефіцитом секреторного імуноглобуліну А (sIg A) [31, 40]. У той же час S. Deo описує достовірне підвищення рівня sIg A як у дорослих (76%), так і у дітей (96%) [31]. S. Ethel зі співавторами виявили підвищення рівнів Ig A, G та M навіть за безсимптомної бактеріурії, але відмічають, що більш високі концентрації Ig реєструються за наявності піелонефриту [33].

За результатами власних досліджень встановлено етіологічну залежність вмісту Ig у змивах із піхви, зішкрябах з цервікального каналу та уретри хворих на піелонефрит. Нами визначено найбільше зниження sIg A ( $p < 0,0001$ ) та Ig A ( $p = 0,05$ ) у жінок, інфікованих *E. coli* або *S. faecalis* в асоціації з молікутами (рис. 9) [7, 18].

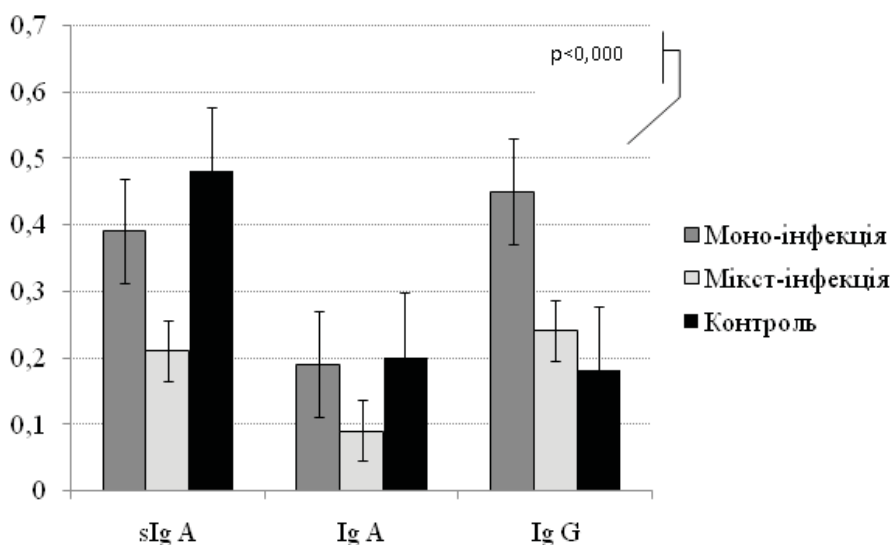


Рис. 9. Вміст Ig різних класів у змивах із слизової оболонки піхви та зішкрябах з цервікального каналу жінок залежно від етіологічних чинників піелонефриту.

Оскільки основною функцією sIg A є блокування процесу адгезії мікроорганізмів до епітеліальних клітин слизової оболонки [40], отримані дані свідчать про підвищену адгезію мікроорганізмів у жінок за наявності асоціації бактеріальної інфекції та уреаплазм. Тобто, чим нижчий рівень sIg A, тим вища вірогідність розвитку запалення у сечовій системі.

Показовим виявилися результати дослідження концентрації лізоциму – ферменту, який розриває глікозидні зв'язки між N-ацетилмурамовою кислотою та N-ацетилглюкозаміном у молекулі

пептидоглікану клітинної стінки бактерій та має ферментативні та муколітичні властивості, пригнічує зріст і розвиток вірусів та бактерій [14, 31]. Вміст цього ферменту у жінок з бактеріальною моно-інфекцією був дещо підвищеним у порівнянні з середніми показниками здорових жінок ( $p=0,02$ ), що свідчило про компенсаторні можливості місцевого захисту у цих пацієнток. Проте рівень лізоциму у хворих з мікст-інфекцією був достовірно зниженим, як у порівнянні зі здоровими жінками ( $p<0,0001$ ), так і порівняно з бактеріальною моно-інфекцією ( $p<0,0001$ ) (рис. 10) [7, 18].

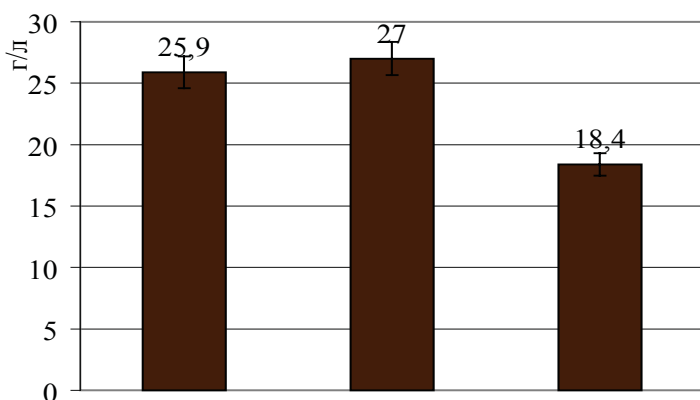


Рис. 10. Рівень лізоциму у хворих на пієлонефрит залежно від етіологічних чинників.

Рівні Ig G та лактоферину, навпаки, більше ніж у двічі були підвищені у жінок, інфікованих класичними бактеріальними збудниками ( $p=0,02$ ) (див. рис. 9), що свідчить про компенсаторне зростання місцевого захисту у відповідь на інфікування [14, 31].

Клітинну ланку місцевого імунітету ми оцінювали за станом бактерицидної (БАФК) та функціональної (ФАФК) активності фагоциту-

ючих клітин. Оскільки активність фагоцитуючих клітин обумовлена поєднаною дією Ig, лактоферину, лізоциму та комплементу результат дослідження був передбачуваний. БАФК та ФАФК були вірогідно знижені у всіх хворих на пієлонефрит, але найнижчі показники ( $p<0,0001$ ) констатовано у жінок з наявністю мікст-інфекції (рис. 11) [7].

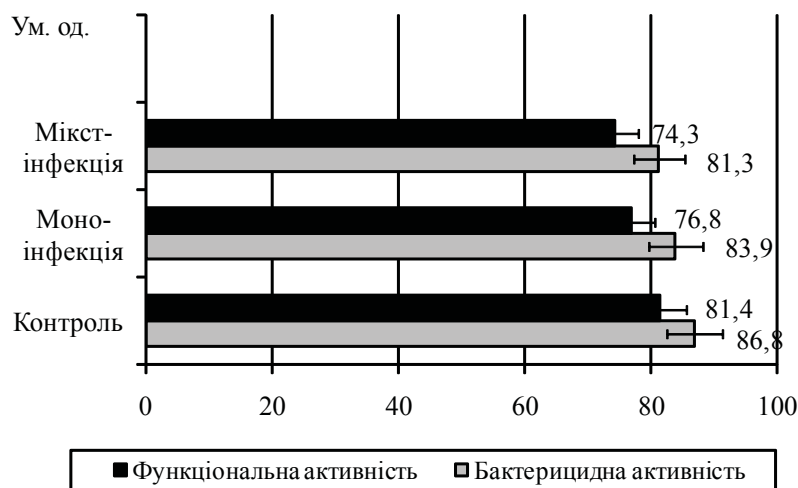


Рис. 11. Показники активності клітинної ланки місцевого імунітету у хворих на пієлонефрит залежно від етіологічних чинників.



Отже ми спостерігали суттєве зниження про-теktivних властивостей слизової оболонки уро-генітального тракту, яка відіграє першочергову бар'єрну роль у захисті макроорганізму від дії уропатогенів. За умов наявності у хворих асоціації *E. coli* або *S. faecalis* з молекулами відбувається найзначніше пригнічення місцевого імунітету.

Участь загального імунітету у розвитку та хронізації пієлонефриту широко висвітлюється у світовій літературі. Ще у 70-х – 80-х роках минулого сторіччя визначена послідовність формування імунної відповіді на вторгнення інфекції. Не вдаючись у подробиці значної кількості наукової інформації, спробуємо коротко підсумувати сучасні уявлення щодо участі імунної системи у розвитку пієлонефриту та висловити своє бачення неоднозначних точок зору деяких питань.

Система вродженого імунітету є філогенетично більш древньою ланкою захисту організму від дії патогенів і функціонує, спираючись на запалення та фагоцитоз [4, 15]. Найбільшу увагу серед рецепторів вродженого імунітету сьогодні приділяють Toll-подібним рецепторам (TLR).

TLR – це консервативні трансмембранні білкові структури, які складаються з цитоплазматичної та мембранної ділянок. Дані рецептори вперше були описані у дрозофіл, де вони, з одного боку, відповідали за ембріональний розвиток, а з іншого – забезпечували антифунгальний імунітет [20]. На сьогодні вже ідентифіковано 13 генів, що кодують синтез TLR і це, швидше за все, тільки початок [20, 23, 46]. Основною функцією TLR є швидке розпізнавання патогенів (бактерій, вірусів, грибів) і сигналізація про їх несанкціоноване проникнення через анатомічні бар'єри. За допомогою сигналів TLR регулюють активацію вродженого імунітету і забезпечують взаємозв'язок з набутим імунітетом через антиген-презентуючі клітини (АПК) [13, 15, 20, 23].

Отже, події розгортаються наступним чином. Як тільки уропатоген проникає в організм, TLR, що знаходяться на поверхні АПК, зв'язуються з компонентами інфікованої клітини, скажімо з ліпополісахаридами (ЛПС) грамнегативних бактерій та спонукають АПК до продукції цитокінів (рис.12).

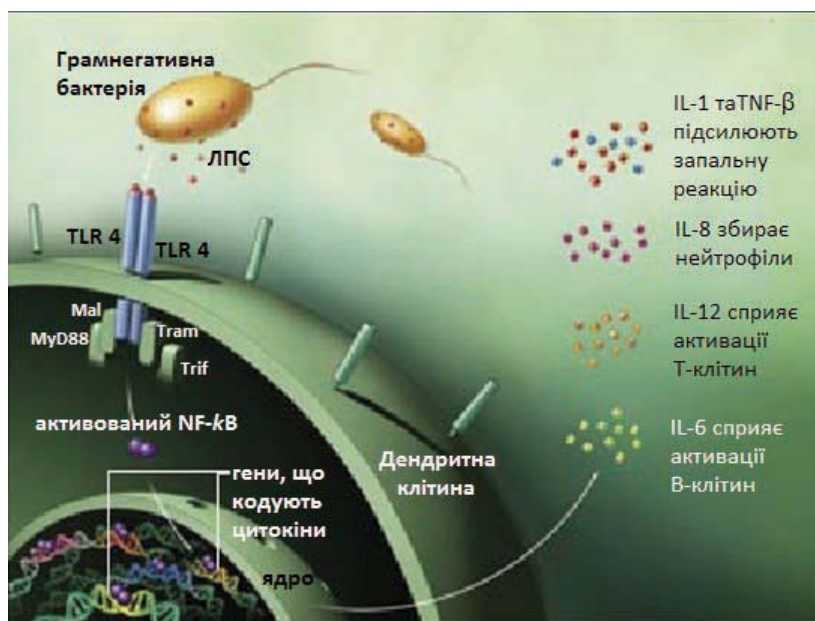


Рис. 12. Система раннього сповіщення імунітету.  
(Адаптовано з O'Neill LA., 2005.)

За участю TLR збільшується продукція як прозапальних цитокінів – інтерферонів (ІФ), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α), інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, так і протизапальних – ІЛ-6 та ІЛ-10 [23, 45, 46, 53].

Розташовуючись на поверхні АПК TLR діють через посередників – білків-адаптерів з TIR-доменом: MyD88, MAL, TRIF, TRAM, які активують NKκарраВ та MAP кінрази і, в кінцевому рахунку, забезпечують подальшу передачу сигналу (див. рис. 12).

Роль АПК можуть відігравати будь-які клітини організму, які мають МНС антигени II класу і здатні зв'язувати чужорідні антигени. В організ-

мі людини МНС II антигени презентовані на макрофагах, дендритних клітинах, В-лімфоцитах, клітинах Лангергансу, ендотеліальних клітинах судин та гломерулах. «Професійними» АПК називають макрофаги, дендритні клітини і В-лімфоцити, оскільки вони найбільш мобільні, активні та виконують основний обсяг функцій презентації антигенів [13, 45].

Активовані цитокіни, у свою чергу, мобілізують макрофаги та інші АПК, на поверхні яких рецепторно зв'язуються пептидні фрагменти антигену. Надалі ці фрагменти, у комплексі з власними МНС II антигенами, АПК передають Т-лімфоцитам. У відповідь на цей

контакт та на сигнали цитокінів, що звільни-  
лися за командою TLR, відбувається активація

так званого Т- і В-клітинного імунітету (рис.  
13) [13, 15, 45].

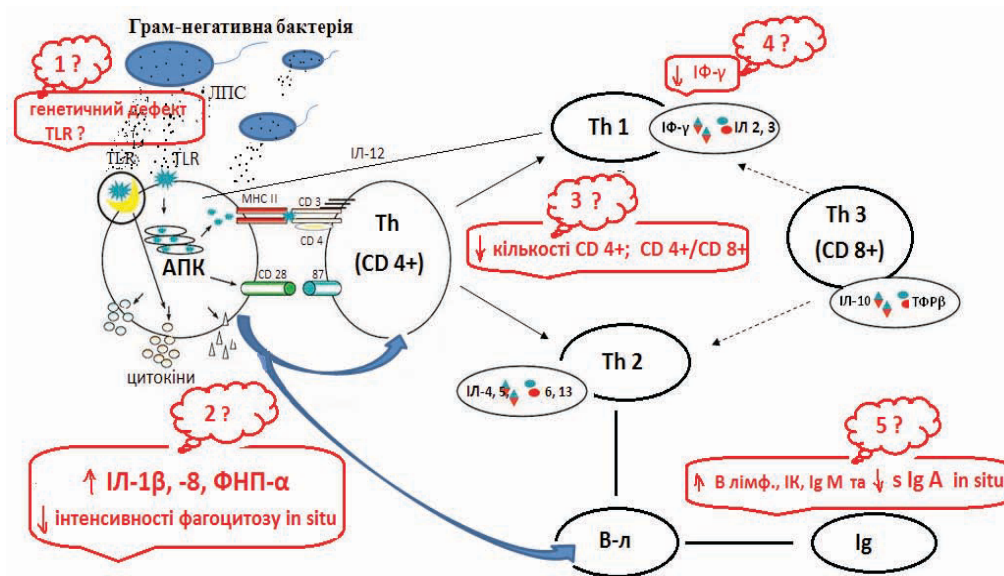


Рис. 13. Схема імунної відповіді.

Тут доречно згадати питання, яке ми зада-  
вали раніше: «Чому за однакових умов пієлонеф-  
рит реалізується далеко не в кожного?». Існує  
гіпотеза, згідно якої підвищення вірулентності  
умовно-патогенних бактерій відбувається саме  
через інгібіцію сигналів TLR. Ciril та ін., 2008,

виділили зі штаму CFT073 *E. coli* протеїн під на-  
звою TsrC та довели, що саме він блокує сигна-  
ли TLR унаслідок безпосереднього зв'язування з  
мієлоїдним фактором диференціації 88 (MyD88)  
(рис. 14). На думку авторів цей протеїн і є відпо-  
відальним за зниження фагоцитозу [56].

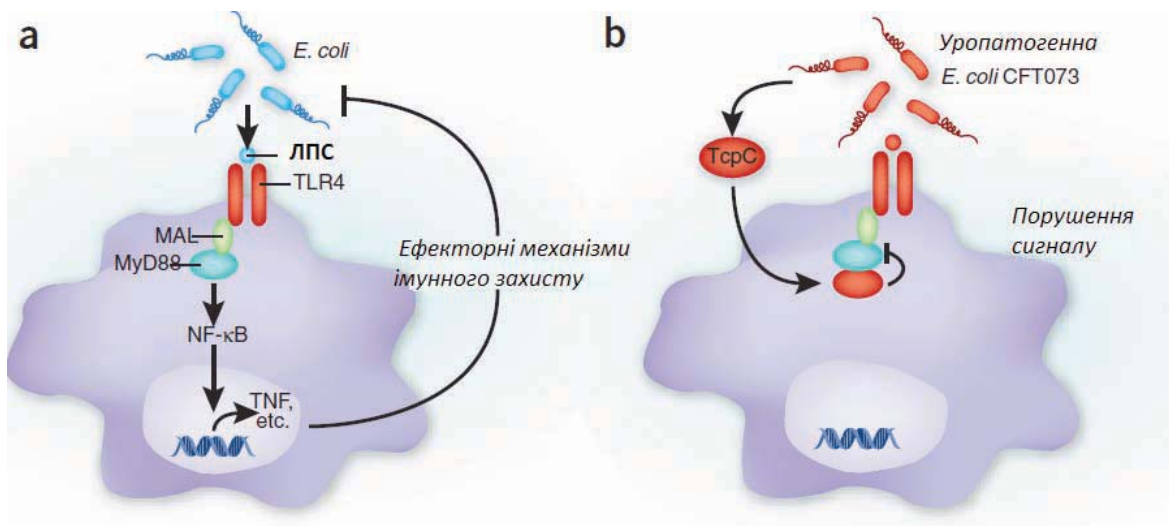


Рис. 14. Втручання бактерій в сигналізацію TLR.  
(Адаптовано з O'Neill LA., 2008)

(а) TLR 4, що розташовані на поверхні макрофага, сприймають ЛПС *E. coli* та започатковують  
сигнал з плазматичної мембрани протеїнових адаптерів MAL та MyD88, що стимулює індукцію цито-  
кінів (наприклад TNF) та остаточне знешкодження патогенна.

(б) уропатогенні штами *E. coli* CFT073 виділяють білок TsrC, який перешкоджає TLR сигналі-  
зації внаслідок прямого зв'язування з MyD88.

Дослідження, що проведені співробітниками лабораторії імунології нашого Інституту, демонструють високу продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) у хворих на пієлонефрит, що свідчить про задовільні резервні можливості клітин моноцитарно-макрофагальної системи [6]. Виникає друге питання: «Чому за високої кількості активованих моноцитів/макрофагів знижується інтенсивність фагоцитозу?».

Як вже зазначалось, АПК стимулює диференціацію Т-клітин з формуванням субпопуляцій Т-хелперів/індукторів 1 і 2 типів (Th 1 і Th 2), що складає основу подальшого розвитку імунної відповіді. Під час проліферації частина Th 1 і Th 2 формують клітини імунологічної пам'яті, які тривало зберігаються в організмі, забезпечуючи швидку відповідь на повторну атаку патогена. Утворення Th 1 стимулюють переважно внутрішньоклітинні та вірусні антигени, диференціюванню Th 2 сприяють алергени та бактерії [44]. В-лімфоцит, в свою чергу, отримує одночасно два сигнали активації: від специфічної взаємодії антигену з рецепторами Ig, що експресуються на його поверхні та від зв'язування В-клітинних поверхневих костимулюючих молекул з відповідними лігандами на Т-лімфоцитах. Після цього В-лімфоцит проліферує і диференціюється у плазматичну клітину, що синтезує антитіла (в першу чергу sIg) або перероджується у В-клітину пам'яті [13, 44].

За даними власних досліджень у всіх хворих на пієлонефрит визначено достовірно зниження ( $p < 0,001$ ) Th (CD 4+) та імунорегуляторного індексу (Th : Ts) – співвідношення функціональної активності Т-хелперів і Т-супресорів (CD 8+) [6, 7]. «З чим пов'язана ця імунологічна недостатність? Чому за нормальної кількості Ts знижується рівень Th?» (див. рис. 13). На нашу думку визначений факт може бути як самостійним порушенням імунітету, так і наслідком високого рівня прозапальних цитокінів крові. Адже відомо, що прозапальні цитокіни сприяють підсиленню апоптозу, тоді як Т-лімфоцити є найбільш чутливими до нього клітинами. Звертає на себе увагу той факт, що співвідношення Th : Ts було достовірно нижчим ( $p < 0,001$ ) у жінок, інфікованих *S. faecalis* та *U. urealyticum*. Крім того саме у цих хворих спостерігалась найнижча ефективність антибактеріального лікування, що, також, може бути обумовлено низьким рівнем Th : Ts [6, 7].

Подальші дослідження етіологічної залежності цитокінової ланки імунітету хворих на пієлонефрит визначили достовірно знижену ( $p < 0,05$ ) здатність Th 1 до продукції ІФ- $\gamma$  у жінок з наявністю вірусної та/або хламідійної інфекції. Разом з цим нами було виявлено достовірно підвищення ( $p < 0,001$ ) відносного рівня клітин, що експресують рецептори до ІФ- $\gamma$  (CD 119).

Виникає наступне питання: «Чому знижується компенсаторна можливість імунокомпетентних клітин продукувати ІФ- $\gamma$ , адже високий рівень CD 119 має забезпечувати належну імунну відповідь?» (див. рис. 13).

У підсумку хочемо зазначити ще одне важливе питання. За результатами наших досліджень у всіх хворих на пієлонефрит було визначено підвищення рівня В-лімфоцитів крові та Ig M ( $p < 0,001$ ) [6, 7]. Встановлено достовірне підвищення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-6 у сечі обстежених жінок, які перевищували показники умовно-здорових донорів у 6 та 10 разів відповідно ( $p < 0,001$ ) [6, 7]. Питання: «Чому при активації гуморальної ланки імунітету та високої продукції Th 2 цитокінів, що стимулюють диференціацію В-лімфоцитів, знижується кількість sIg?» (див. рис. 13). Як відповідь на це питання може розглядатися гіпотеза наявності у більшості обстежених жінок особливої форми первинної імунологічної недостатності – імунодефіциту з гіперпродукцією Ig M. За цієї форми імунодефіциту у В-клітинах не відбувається переключення синтезу Ig M на утворення Ig G та Ig A. За нормальних умов це переключення обумовлено двома факторами: зв'язуванням ІЛ-4 з рецепторами ІЛ-4 на поверхні В-клітин та взаємодією молекул CD40 на поверхні В-лімфоциту з лігандом CD40L на активованих Т-клітинах [13].

Отже, на сьогодні участь гуморального та клітинного імунітету у розвитку пієлонефриту є доведеним фактом. Стан імунної системи хворих на пієлонефрит загалом можна охарактеризувати зниженням функціонального резерву фагоцитів, дефіцитом Т-хелперів та активацією гуморальної ланки на фоні високої продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами. Проте такі зміни віддзеркалюють перебіг дуже багатьох запальних процесів і, не обов'язково, в нирках. А тому, до перелічених вище питань додається ще одне: «Чим є дефект імунної відповіді: пусковим механізмом патогенезу пієлонефриту чи вже наслідком хвороби?».

На завершення хочемо звернути вашу увагу ще на одне питання: «Чи важливе для практикуючого лікаря таке детальне та досить складне викладення патогенезу пієлонефриту?». Між тим на це питання існує однозначна відповідь. Безумовно важливе, адже розуміння механізмів розвитку та прогресування будь-якої хвороби дозволяє, як-мінімум, прогнозувати її подальший перебіг та адекватно призначати лікування і профілактику.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Брудастов Ю. А. Свойства *E. coli* как факторы транслокации из кишечника во внутренние органы. / Ю. А. Брудастов, В. А. Гриценко, О. С. Журлов, А. Н. Брудастов // Вестник ОГУ. Приложение биология и медицина. – 2005. – № 5. – С. 9-14.

2. Долгих В.Т. Инфекции мочевой системы у детей - от Вальтера Бирка до наших дней / Долгих В.Т., Лукьянов А.В., Турица А.А. // Нефрология и диализ, 2006.-№ 3.-С.272-278.
3. Есилевский Ю. М. Патогенез пиелонефрита: монография / Ю. М. Есилевский. - М. : МЕДпресс-информ, 2007. - 368 с.
4. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: «Наука», 2006: 261.
5. Колесник М.О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / Колесник М.О., Степанова Н.М., Руденко А.В., Кругліков В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2007. - №3(15). - С. 16-29.
6. Колесник М.О. Етіозалежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний піелонефрит / Колесник М.О., Дряньська В.Є., Драннік Г.М., Руденко А.В., Сидоренко Є.В., Порошина Т.В., Степанова Н.М., Калініна Н.А., Кругліков В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2010. - №1 (25). - С. 3-15.
7. Колесник Н.А. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Колесник Н.А., Дранник Г.Н., Дрянская В. Е., Руденко А.В., Степанова Н.М., Кругликов В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2011. - №2 (30). - С. 5-17.
8. Кундін В. Ю. Динамічна реносцинтиграфія в нефрологічній практиці / В. Ю. Кундін // Актуальні проблеми нефрології : зб. наук. праць. - К. : Задруга, 2003. - Вип. 8. - С. 64-71.
9. Кундін В. Ю. Характеристика основних радіофармапрепаратів для дослідження нирок: сучасний стан та подальші перспективи / В. Ю. Кундін // Український радіологічний журнал. - 2004. - № 1. - С. 79-87.
10. Нагапетян К. Л. Микоплазменная инфекция // Вісник акушерів-гінекологів України. - К. : 2002. - № 3. - С. 8-24.
11. Раковская И. В. Микоплазми человека и микоплазменные инфекции: лекція, часть 1 / И. В. Раковская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 25-32.
12. Раковская И. В. Микоплазми человека и микоплазменные инфекции: лекція, часть 2 / И. В. Раковская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 3. - С. 25-32.
13. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; Пер. с англ. В. И. Кандрора [и др.] - М. : Мир, 2000. - 592 с. - ISBN 5-03-003305-х.
14. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на уrogenітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Є. Кузьменко // Лаб. діагностика. - 2006. - Т. 35, №. 1. - С. 49-56.
15. Семёнов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;4: 93-100.
16. Скрипаль І. Г. Фактори патогенності молюкутів і патогенез деяких мікоплазмозів людини // Мікробіол. журн. - 2004. - Т. 66. - № 1. - С. 78-90.
17. Современное состояние вопроса о значении Ureaplasma urealyticum в генезе урогенитальных заболеваний / В. И. Кисина, О. С. Загребина, К. И. Забиров, В. В. Мешков // Инфекции, передаваемые половым путем. - 2002. - № 1. - С. 8-16.
18. Стан місцевого імунітету уретри та піхви жінок з інфекціями сечової системи залежно від виявлених збудників / А. В. Руденко, Н. М. Степанова, В. Т. Кругліков, А. Є. Кузьменко // Імунологія та алергологія. - 2008. - № 2. - С. 4-8.
19. Степанова Н. М. / Вплив Ureaplasma urealyticum на фільтраційно-екскреторну здатність нирок у хворих на хронічний піелонефрит / Н. М. Степанова, В. Ю. Кундін // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. -К.: 2006. - Вип.12. - С. 118-125.
20. Толстопятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Булаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. - 2009. - том 87. - №1. - с. 115-120.
21. Шевченко О. П. Сечостатевий мікоплазмоз - особливості біології збудників, епідеміологія, патогенез, клініка та раціональні підходи до діагностики захворювання / О. П. Шевченко, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. - 2003. - № 3. - С. 62-70.
22. Шулутко Б. И. Воспалительные заболевания почек: монография / Б. И. Шулутко. // С-П.: Ренкор. - 2002. - 255 с.
23. Akira S. Functions of toll-like receptors: lessons from KO mice / S. Akira, K. Takeda // C R Biol. - 2004. - Vol. 327. - P. 581-589.
24. An update on uncomplicated urinary tract infections in women / F. M. Wagenlehner, M. E. Florian, W. Weidner, Kurt G. Naber // Current Opinion in Urology. - 2009. - Vol. 19 - Issue 4 - P. 368-374.
25. Bacteremia in young urban women admitted with pyelonephritis. / W. R. Smith, D. K. McClish, R. M. Poses [et al.] // Am J Med Sci. - 1997. - Vol. 313(1). - P. 50-57.
26. Bergeron M. G. Treatment of pyelonephritis in adults / M. G. Bergeron // Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy. - 1995. - Vol. 79, № 3. - P. 619-649.
27. Bergsten G. Escherichia coli, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. / G. Bergsten, B. Wullt, C. Svanborg // Int J Med Microbiol. - 2005. - Vol. 295. - P. 487-502.
28. Car J. Urinary Tract Infection in Women: diagnosis and management in primary care. / J.Car // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 94-97.
29. Chassin C. Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated Escherichia coli by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways. / C. Chassin, JM Goujon, S. Darche, L. du Merle, M. Bens, F. Cluzeaud, C. Werts, E. Ogier-Denis, C. Le Bouguenec, D. Buzoni-Gatel, A. Vandewalle // J Immunol 177 : 4773-4784, 2006.

30. Clinical Risk Factors for Bacteremia in Patients with Acute Pyelonephritis. / S. D. Hwang, K. S. Park, B. S. Jeon, Y. J. Kim, [et al.] // *Korean J Nephrol.* – 2009. – Vol.28(5). – P. 418-423.
31. Deo S. S. Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract infections / S. S. Deo, A. K. Vaidya // *Indian J Pediatr.* – 2004. – Vol. 71. – P. 37-40.
32. Enterococcus Species in Urinary Tract Infection / D. Felmingham, A. P. Wilson, R. Quintana, A. I. Gr neberg R. N. / *Clinical Infectious Diseases.* – 1992. – Vol. 15 – No. 2. - P. 295-301.
33. Ethel S. Bacterial adherence and humoral immune response in women with symptomatic and asymptomatic urinary tract infection / S. Ethel, G. K. Bhat, B. M. Hegde // *Indian J Med Microbiol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 30-33.
34. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study / A. Andreu, J. I. Alos, M. Gobernado [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4-9.
35. Evaluation of the positive urine culture; an approach to the differentiation of significant bacteria from contaminants / J. P. Sanford, C. B. Favour, F. H. Mao [et al.] // *Am J Med.* – 1956. – Vol. 20. – P. 88-93.
36. Gal Finer / Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy / Finer Gal, Daniel Landau // *Lancet Infect Dis.* – 2004. – Vol. 4. – P. 631–635.
37. Genomic islands of uropathogenic *Escherichia coli* contribute to virulence. / A. L. Lloyd, T. A. Henderson, P. D. Vigil, H. Mobley // *Journal of bacteriology.* – 2009. – Vol. 191(11). – P.3469 - 3481.
38. Goluszko P. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* 075: k5:H - bearing Dr fimbriae: mutation in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis / P. Goluszko, S.L. Moseley, L.D. Truong // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. - №7. – P. 1662-1672.
39. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // *European Association of Urology*, 2010.
40. Immunoglobulin A and renal diseases / K. Matousovic, J. Mestecky, M. Tomana [et al.] // *Vnitr Lek.* – 2006. – Vol. 52. – P. 256-262.
41. Mak R. H. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. / R.H. Mak, H. J. Kuo // *Curr Opin Pediatr.* – 2006. – Vol.18(2). – P.148-152.
42. Mancini G. Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mancini, V.G. Carbonare, G.E. Haremans. // *Churchill Livingstone Inc:5th ed.* – 2000 – 350 p.
43. Mizunoe Y. Renal scarring by mannose -sensitive adhesin of *E.coli* type 1 pili / Y. Mizunoe, T. Matsumoto, M. Sakumoto // *Nephron.* – 1997. – Vol. 77. - № 4. – P. 406-412.
44. Odbileg R. Cloning and sequence analysis of llama (lama glama) Th2 (IL-4, IL-10 and IL-13) cytokines / R. Odbileg, S. I. Lee, K. Ohashi [et al.] // *Vet Immunol Immunopathol.* – 2005. – Vol. 104. – P. 145-153.
45. O'Neill L. A. Immunity's early-warning system. / L. A. O'Neill // *Sci Am.* – 2005 – Vol. 292(1). – P. 24-31.
46. O'Neill L. A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. / O'Neill L. A. // *Immunol Rev.* – 2008. – Vol. 226. – P.10-18.
47. Ostergard's . Urogynecology and pelvic floor dysfunction. – 6th ed. / editors, Alfred E. Bent. – 2008/ - 569 c.
48. Persistense of mono- and associated cultures of conditionally pathogenic enterobacteria / Z. G. Gabidullin, Iu Z. Gabidullin, A. A. Akhtarieva [et al.] // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 62-64.
49. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the mouse kidney / J. C. Rice, T. Peng, J. S. Spence [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3583-3591.
50. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women / D. Scholes, T. M. Hooton, P. L. Roberts [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 142. –P. 20-27.
51. Schaeffer A.J. Infection of urinary tract. /Schaeffer A.J. // *Campbells Urology: 7th Edition.* – 1998. – Vol. 1. – P. 533 - 614.
52. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // *Urol Nurs.* – 2006. – Vol. 26. – P. 198-203.
53. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. / A. Wieser, M. Yadav, S. Duerr [ et. al. ] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 399-406.
54. Tamaki K. Chronic pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64, Suppl 2. – P. 485-488.
55. Tracy F. Nicholson / OmpA of Uropathogenic *Escherichia coli* Promotes Postinvasion Pathogenesis of Cystitis / Tracy F. Nicholson, Kristin M. Watts, David A. Hunstad // *Infection and Immunity.* – 2009. – Vol. 77. – No. 12.– P. 5245-5251.
56. Urinary interleukin-8 is elevated in urinary tract infections independently of the causative germs / O. Oregioni, P. Delaunay, P. Bruna [et al.] // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 31. – P. 415 - 418.
57. Zaffanello M. Genetic Risk for Recurrent Urinary Tract Infections in Humans: A Systematic Review / M. Zaffanello, G. Malerba, L. Cataldi [et al.] // *J Biomed Biotechnol.* – 2010: 321082.

Надійшла до редакції 18.04.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.