

Аналіз показників імунітету у жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза залежно від періоду менструального циклу

А.В. Руденко², С.П. Пасєчніков^{1,2}, О.В. Ромащенко², П.О. Самчук¹, Л.Ф. Яковенко³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

³Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

У статті наведені результати дослідження місцевого та системного імунітету у 90 жінок репродуктивного віку з гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням періоду і тривалості менструального циклу.

Одержані результати дозволяють стверджувати, що зміни у місцевому імунітеті відіграють суттєву роль у виникненні гострого пієлонефриту, який формується на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза у період з 20-го до 5-го дня менструального циклу, та достовірно прогнозують несприятливий перебіг гострого неускладненого пієлонефриту. Це дає можливість по-новому оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного віку, а також своєчасно і обґрунтовано призначати протирецидивні курси антибактеріальної та імунокоригувальної терапії. Такий підхід дозволить підвищити ефект протирецидивної терапії і зменшити соціально-економічні витрати, пов'язані з лікуванням та реабілітацією жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: гострий неускладнений пієлонефрит, хронічні запальні захворювання органів малого таза, менструальний цикл, імунітет.

Незважаючи на досягнення у вивченні етіології і патогенезу, у розробленні нових методів діагностики та терапії, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) залишаються групою найпоширеніших захворювань, які у світі щорічно вражають 150 млн людей [1–3]. Хоча інфікуватися можуть як чоловіки, так і жінки, ІСШ традиційно вважають хворобою жінок, серед яких 50% страждають протягом усього життя [2, 7, 8]. Більше ніж у 25% пацієнток інфекція рецидивує протягом 6 міс [2, 4, 9]. Антибактеріальні препарати є неоптимальними, оскільки поширеність мультирезистентних уропатогенів зростає, а лікування антибіотиками гострої інфекції не перешкоджає виникненню рецидивів [2, 5, 6]. В Україні у 2015 році захворюваність на гострі інфекції нирок серед дорослих становила 595 787 (1695,2 на 100 000 населення). Темп приросту захворюваності на пієлонефрит серед дорослих з роками зростає. Так, якщо у 2010 році він становив 1461,2 на 100 000 населення, то у 2015 році вже 1544,1 на 100 000 населення [7].

Водночас і частота хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) за останні роки має чітку тенденцію до зростання серед жінок різних вікових груп, особливо репродуктивного віку, незважаючи на значне збільшення арсеналу лікарських засобів, методів діагностики, способів лікування [10, 11].

Приділяється особлива увага взаємозв'язку запальних процесів органів статеві та сечові систем у жінок репродуктивного віку. Захворювання однієї системи нерідко призводять до патологічних змін з боку іншої [12, 13].

Останнім часом відзначено підвищення частоти випадків поєднаних форм запальних захворювань органів сечові та статеві систем у жінок репродуктивного віку [18, 19].

Слід зазначити, що етіологія і патогенез ХЗЗОМТ і гострого пієлонефриту мають спільні риси, оскільки статеві органи і органи сечові системи у процесі ембріогенезу розвиваються з єдиного зародкового листка (мезодерми), вони мають тісний анатомо-фізіологічний зв'язок, загальне кровопостачання і лімфатичну систему. Сечовипускальний канал, сечовий міхур і сечоводи, як і органи репродуктивної системи, є органами-мішенями щодо дії статевих гормонів [14–17].

Хронічні запальні захворювання статевих органів, зумовлені захворюваннями, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), як свідчать дані різних авторів, діагностують у 38–42% пацієнток, що звернулися по гінекологічну допомогу [20–23]. При цьому у 66,7% хворих як у біоматеріалі зі статевих шляхів, так і в сечі виявляють ідентичні мікроорганізми [21, 24, 25]. Причиною ІСШ в цілому і пієлонефриту зокрема все частіше є не один, а декілька збудників – число випадків поєднання класичної кишкової палички з протозойними або ж внутрішньоклітинними інфекціями зростає, особливо у жінок раннього репродуктивного віку. У даному випадку слід виділити передумови щодо виникнення запальних захворювань сечові системи з урахуванням особливостей гормонального гомеостазу, а також стану місцевого та системного імунітету.

Природні коливання імунного стану протягом менструального циклу (МЦ) є складними, але критичними для розуміння детермінант здоров'я жінок. Імунна система повинна підтримувати процеси під час менструації, включаючи стимуляцію ендометрія матки шляхом збільшення кількості лейкоцитів, що призводить до локального фізіологічного запального процесу та підвищення рівня антитіл у репродуктивному тракті. Це потенційно підтримує мікробіом піхви під час зміни рН, пов'язаної з менструальними кровотечами. Однак овуляція вимагає іншого комплексу імунних дій, включаючи зниження частоти запальних процесів, особливо ендометрія [26–29].

У межах гуморальної імунної системи існує безліч антитіл, активність яких відповідає середовищам місцевих ділянок, у яких вони переважно експресуються. Сеча у нормі має бактеріостатичну властивість, що зумовлено низьким

значенням рН (<6,5), високою концентрацією сечовини, а також осмолярністю. Крім того, сеча може містити неспецифічні інгібітори росту бактерій різної природи та специфічні імуноглобуліни класу А (IgA), G (IgG) [30]. IgA виявляють у секретах сечостатевого тракту, він діє шляхом блокування входження патогену в епітелій та формує «захист першої лінії» [31].

sIgA є димерним комплексом IgA, що синтезується плазматичними клітинами, і секреторного компонента SC, який приєднується до молекули IgA у процесі її транспортування від базальної до апікальної поверхні епітеліоцита і забезпечує стабільність sIgA та його стійкість до протеолізу. Його основними функціями є пряма взаємодія зі збудниками інфекційного генезу, блокування їхньої адгезії на епітеліальні клітини слизової оболонки та антибактеріальна функція [32].

На відміну від IgA, IgG – найбільш поширений імуноглобулін, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів [33]. Клітини, що синтезують IgG, знаходяться у стромі. Крім того, відзначено їхнє накопичення вздовж базальної мембрани та між клітинами циліндричного епітелію. Оскільки IgG здатен подолати плацентарний бар'єр, йому властива провідна роль у захисті від інфекцій на ранніх етапах життя новонародженого. Вважають, що IgG, який визначають у сечі, є одним з основних маркерів у діагностиці ІСШ [34]. Слід зазначити, що рівень імуноглобулінів у жіночих статевих секретах буде змінюватись залежно від стадії захворювання, ступеня запального процесу, періоду менструального циклу та виду збудника.

Окрім імуноглобулінів, місцевий імунітет забезпечується також низкою інших факторів: лактоферин, комплемент, лізоцим.

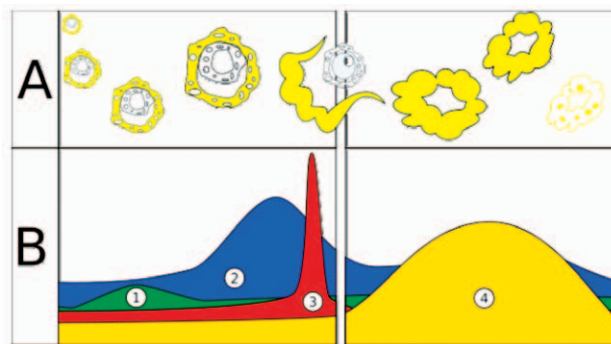
Слизові оболонки сечовивідних шляхів, піхви, шийки матки заселені популяціями різних мікроорганізмів, які перебувають у постійному антагонізмі або синергізмі між собою. Колонізаційна резистентність піхви і слизових оболонок сечовивідних шляхів забезпечує стабільність природного мікробіоценозу, попереджає заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [24].

Мікроекосистема статевих і сечовивідних шляхів значною мірою залежить від морфофункціональних і анатомічних особливостей жіночого організму. Система самоочищення піхви функціонує протягом тривалого часу – від підліткового віку до періоду менопаузи. Епітелій піхви і шийки матки у різні фізіологічні періоди жінки знаходиться під впливом статевих гормонів і якісно змінюється відповідно до їхньої концентрації у сироватці крові (мал. 1) [36].

Естроген сприяє активному росту і дозріванню багат шарового плоского епітелію, збагаченого глікогеном. Під впливом естрогенів слизова пробка каналу шийки матки насичується бактерицидними ензимами і здатна виконувати функцію бар'єра, своєрідного фільтра, що перешкоджає поширенню патогенних збудників (специфічної або неспецифічної інфекції) у верхні відділи уrogenітального тракту і генералізації запального процесу. Аналогічно естрогенам, проліферативний вплив на епітелій піхви чинять андрогени.

Прогестерон уповільнює дозрівання багат шарового плоского епітелію. У разі збільшення концентрації в крові даного гормону клітини дозрівають тільки до проміжного шару. Під впливом прогестерону відбувається цитоліз і десквамація багат шарового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену. З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються мальтоза і глюкоза, представляючи собою живильні середовища для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками з властивою їм високою антагоністичною здатністю,



Мал. 1. Зміни під час менструального циклу: А – дозрівання фолікула; В – зміна рівня гормонів:

- 1. Фолікулостимулювальний гормон**
- 2. Естроген**
- 3. Лютеїнізуючий гормон**
- 4. Прогестерон**

що дозволяє попереджати активне розмноження умовно-патогенної флори. Продуктом життєдіяльності лактобацил є α -оксипропіонова молочна кислота, що забезпечує кисле середовище вмісту піхви. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим та інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів.

Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту [36]. У жінок репродуктивного віку грампозитивні лактобацили є домінуючими бактеріями вмісту піхви, становлячи 95–98% біотиопу. Безпосередньо з піхви і слизової оболонки сечівника здорових жінок виділено 9 видів лактобактерій аеробного і анаеробного походження, титр яких досягає 10^8 – 10^9 КУО/мл. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах до продукції перекису водню і антибіотико-подібних речовин перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій і зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких у здорових жінок репродуктивного віку на 2–5 порядків нижче, ніж домінуючої групи лактобацил [37].

Серед умовно патогенних мікроорганізмів найбільш часто виявляють непатогенні грампозитивні коринебактерії і коагулазонегативні стафілококи. Здатність до локальної продукції каталази сприяє виживанню коринебактерій у перекисному середовищі, створеному лактобацилами. У популяції облигатно-анаеробних бактерій заслуговує на увагу група бактероїдів і пептострептококів, яку визначають у низьких титрах у 55% здорових жінок репродуктивного віку [38]. Важливим симбіотом лактобацил є ще один представник групи Döderlein, що належить до роду Bifidobacterium. Саме ці грампозитивні аспорогенні анаероби активно впливають на процеси бродіння глікогену з наступним утворенням пропіонової і оцтової кислот, ефективно пригнічуючи зростання потенційних патогенів (гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл, грибів, а також інших умовно-патогенних мікроорганізмів) [39, 40].

Крім того, пропіоновокислі бактерії володіють антиоксидантними, антимутагенними, антивірусними, антиканцерогенними, імуностимулювальними і вітаміносинтезувальними властивостями.

Запальні захворювання статевих органів, частота яких залишається значною у гінекологічній патології, тісно пов'язані з дисбіотичними порушеннями у вагінальному біотопі, що зумовлює висхідну транслокацію інфекційних мікроорганізмів

мів в органи верхніх відділів як статевої, так і сечовидільної систем. Як було зазначено вище, для мікробіоценозу статевих і сечовивідних шляхів характерна циклічність, зумовлена функціональною активністю яєчників. Ризик загострення запальних захворювань органів сечостатевої системи зростає з 20-го до 5-го дня менструального циклу. Безпосередньо цей період перед менструацією і протягом менструації слід виділяти як критичний, у якому відбувається поширення інфекції у верхні відділи статевих органів, сечовипускальний канал, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, накопичуючись у піхві, забезпечують створення пасивного середовища, активуючи умовно-патогенну флору і реалізацію агресивних властивостей збудників.

Дефекти ендометрія, а також рефлюкс менструальної крові зумовлюють поширення аеробних і анаеробних бактерій у верхні відділи сечової системи і генітального тракту [41]. До того ж, як було відзначено А. Graziotti, «менструація – це генітальний прояв системного ендокринного і локального запального процесу у супроводі складних взаємодій статевих стероїдів, цитокінів, задіяних у чітко скоординовані процеси деградації, регенерації та репарації функціонального шару ендометрія» [42]. Поява менструації зумовлена різким зниженням рівнів гормонів – естрогенів, прогестерону за умов регресії жовтого тіла. Доведено, що зниження рівнів прогестерону – тригер, задіяний у механізмах запуску деградації/відторгнення і, паралельно, процесів подальшої репарації функціонального шару ендометрія [43, 44].

Участь естрогенів у патогенезі ІСШ є загально визнаною, хоча основні механізми ще повністю не з'ясовані [45]. У той самий час як естрогени підтримують захисні механізми ерадикації бактеріальних збудників із сечових шляхів, їхній дисбаланс є фактором ризику виникнення інфекційно-запальних захворювань у жінок [46]. Стає зрозумілим високий ризик виникнення ІСШ при низькому рівні естрогену. Естроген не тільки впливає на розвиток та диференціацію жіночої репродуктивної системи, а й діє також на тканини інших систем [47, 48]. Сильний патогенетичний механізм, що впливає на уродинаміку верхніх сечових шляхів у жінок молодого та середнього віку, а отже здатний виконати роль як загального, так і місцевого фактора у патогенезі гострого пієлонефриту, – порушення балансу статевих гормонів. Циклічні зміни рівня останніх постійно відбуваються в організмі жінки репродуктивного віку.

Перелік ключових фізіологічних процесів репродуктивної системи жінки визначають як запальний компонент, а саме: дозрівання фолікула, овуляція, імплантація, вагітність, пологи, відходження плаценти і менструація. Ці приклади запалення ніяк не пов'язані з будь-яким інфекційним процесом. Є докази, що за таких умов лейкоцитам притаманна частково регуляторна роль [49]. На різних фазах фізіологічного менструального циклу прослідковуються специфічні і послідовні зміни різних форм лейкоцитів.

Отже, визнання механізмів місцевого імунного захисту та гормональних факторів оваріально-менструального циклу в генезі запальних захворювань сечостатевої системи загалом та ІСШ зокрема є безсумнівним. Але дані щодо використання показників місцевого імунітету у диференціальній і топічній діагностиці ІСШ є поодинокими й суперечливими, а порозуміння щодо взаємозалежності між періодом оваріально-менструального циклу та вищезазначеними показниками у доступній нам літературі відсутні. Саме тому важливого значення набуває подальше вивчення топічної та етіологічної залежності стану місцевого імунітету у хворих з ІСШ.

Мета дослідження: вивчення показників імунітету у жінок репродуктивного віку з гострим неускладненим пієлонефритом (ГНП) у поєднанні із запальними хворобами органів малого таза з урахуванням періоду і тривалості менструального циклу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне мікробіологічне обстеження та досліджено фактори, що характеризують стан місцевого імунітету, у 90 жінок репродуктивного віку, у тому числі:

- у 30 пацієнок (І група) – із ХЗЗОМТ;
- у 30 пацієнок (ІІ група) – із ГНП, поєднаним із ХЗЗОМТ: у 14 пацієнок (ІІА підгрупа) з ГНП та ХЗЗОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 20-го до 5-го дня оваріально-менструального циклу (ОМЦ), та 16 жінок (ІІБ підгрупа) – з ГНП та ХЗЗОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 6-го до 19-го дня ОМЦ.

Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було обстежено 30 клінічно здорових жінок, які були включені у контрольну групу.

Урологічне обстеження проводили відповідно до протоколу ведення хворих на гострий пієлонефрит, затвердженого наказом МОЗ України [50], та протоколів Європейської асоціації урологів [51]. Під час обстеження ураховували періоди ОМЦ, урологічний та гінекологічний анамнез. Гінекологічний діагноз формувався згідно із заключенням гінеколога. Огляд проводили протягом перших двох днів перебування хворих у стаціонарі. Середнє значення тривалості ОМЦ в обстежених жінок становило 28 днів.

За віком обстежених пацієнок розподілили таким чином: І група – 30,4±3,5 року; ІІ група – 31,6±4,2 року; контрольна група – 30,2±4,8 року.

Критерії включення пацієнок у дослідження:

- жіноча стать;
- репродуктивний вік;
- хворі з ХЗЗОМТ;
- хворі з ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ;
- здатність пацієнтки до адекватної співпраці під час дослідження.

Критерії виключення пацієнок із дослідження:

- наявність ускладненого пієлонефриту;
- вагітність;
- цукровий діабет;
- наявність онкологічних та інфекційних захворювань;
- не підписана інформована згода або невиконання протоколу дослідження.

Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали методом стандартних дисків. Кількісні показники мікробного навантаження у досліджуваному матеріалі визначали, урахувавши наступні градації: «вагома бактеріурія» – $\geq 10^5$ колонієутворювальних одиниць в 1 мл сечі (КУО/мл) та «порогова бактеріурія» – 10^2 – 10^4 КУО/мл.

Для оцінювання стану місцевого імунітету жінок досліджували змиви з каналу шийки матки, шийки матки та сечівника, у яких визначали рівні sIgA, IgA, IgG, лактоферину, лізоциму, комплементу. Рівень sIgA, IgA, IgM та IgG визначали методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini [52]. Активність лізоциму (мурамідози) оцінювали біологічним методом з використанням препарату добової культури *Micrococcus lysodeicticus*. Рівень комплементу визначали гемолітичним методом, лактоферину – за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи. Оцінювання клітинної ланки імунітету проводили за допомогою моноклональних антитіл до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD22 та CD119^r. Уміст IgA, IgG, IgM визначали за Mancini, імунних комплексів у сироватці – за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем.

Кількість фагоцитуючих клітин та поглинаючу активність визначали за їхньою здатністю поглинати частинки латексу [53].

О.Н. Земсков (1995) запропонував універсальний метод виявлення імунних порушень за формулою: (показник кон-

Видовий спектр збудників, виділених із сечі хворих із гострими інфекціями сечостатевої системи

Вид збудника	Кількість виділених штамів	
	Абс. число	%
<i>Esherichia coli</i>	16	53,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6,7
<i>Klebsiella</i> spp.	2	6,7
<i>Proteus</i> spp.	3	10,0
<i>Enterobacterspp.</i>	1	3,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	10,0
<i>Enterococcus</i> spp.	2	6,7
<i>Streptococcus</i> spp.	1	3,3
Усього	30	100,0

Таблиця 2

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих з гострим неускладненим пієлонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	Контроль, n=30	I група, n=30	II група, n=30
T-лімфоцити, %, абс. число, кл/мкл	52,3±5,8 1115±438	48,7±15,4 798,1±71,3	54,7±1,8 1007,6±84,8
T-теофілінрез., %, абс.число	33,1±2,4 655±67,1	28,5±2,2* 533,6±47,1	33,2±2,3 597,2±54,1
T-теофілінчутл., %, абс. число	16,1±1,2 322,1±86,5	19,3±1,5 355,1±16,2	23,0±1,54* 415,1±32,8
Tх/Тс	1,8±0,21	1,35±0,16	1,42±0,15
B-лімфоцити, %, абс. число	22,2±5,9 474,0±53,6	22,4±1,65 415,2±42,3	25,6±2,1 475,3±33,0
IgG	11,3±3,01	11,4±0,54	11,32±0,49
IgA	1,35±0,22	1,52±0,15	1,85±0,25**
IgM	0,97±0,22	1,42±0,16*	1,68±0,27**
Імунні комплекси	0,075±0,01	0,07±0,008	0,072±0,01
Показник фагоцитозу, %	63,0±11,7	66,5±2,8	56,3±4,48
Фагоцитарний індекс, ум.од.	6,3±1,1	5,6±0,25	6,1±0,33

Примітки: * – різниця статистично достовірна у I групі порівняно з контрольною групою (p<0,05);

** – різниця статистично достовірна у II групі порівняно з контрольною групою (p<0,001).

кретного хворого/показник, прийнятий за норму, – 1) × 100. Якщо розрахована величина має знак «мінус», у пацієнта визначається імунна недостатність, якщо знак «плюс» – гіперфункція імунної системи. Якщо отримана величина знаходиться у межах інтервалу від 1 до 33%, то це відповідає першому ступеню імунних порушень, від 34 до 66% – другому, більше 66% – третьому.

Був використаний метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених хворих у певній модифікації [54]. Спочатку за кожним показником виділили пацієнтів, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунними змінами вираховували їхній ступінь, вважаючи більш коректним виділяти ступінь імунних змін, ніж ступінь імунних порушень.

У цілому проведено імунологічне обстеження хворих включало дослідження 15 імунологічних показників з подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значущості, який визначали за формулою А.Д. Гореліка та В.А. Скрипкіна:

$$K=2(\sigma_1^2+\sigma_2^2)/(M_1+M_2)^2,$$

де σ_1 та σ_2 – середнє квадратичне відхилення,

M_1 та M_2 – середня арифметична величина показника.

Чим менша величина K, тим більшою мірою даний показник відрізняється від заданого рівня норми.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час мікробіологічного дослідження у зразках сечі пацієнтів II групи у 100% хворих у першій та другій порції сечі показники мікробного числа знаходились у межах вагової бактеріурії. Було виявлено бактерії різних таксономічних груп. У 53,3% обстежених переважно ідентифікували *E. coli*, *Staphylococcus* spp. (10,0%), *Proteus* spp. (10,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,7%), *Klebsiella* spp. (6,7%), *Enterococcus* spp. (6,7%), *Enterobacter* spp. (3,3%), *Streptococcus* spp. (3,3%) (табл. 1).

Дані аналізу результатів мікробіологічного дослідження матеріалу зі статевих шляхів та сечівника у жінок контрольної групи засвідчили, що серед мікроорганізмів, які колонізували статеві органи жінок даної групи, виявляли: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* spp., гриби роду *Candida* у монокультурі з низьким мікробним числом.

Під час бактеріологічного дослідження сечі жінок контрольної групи у першій порції сечі (98%) мікроорганізми були відсутні, крім одного випадку, а саме: у першій порції сечі у 3,3% жінок ідентифікували *E. coli* з низьким мікробним числом.

Аналізуючи показники мікробного числа у зразках сечі хворих I групи, слід зазначити, що у першій порції сечі 73% хворих спостерігалась вагова бактеріурія. У другій порції сечі цих самих хворих ваговому бактеріурію відзначали рідше (10%). Певною мірою такі зміни можна пояснити наявністю

Таблиця 3

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих з гострим неускладненим пілонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	I група, n=30	II група, n=30	p
T-лімфоцити, %, абс. число, кл/мкл	48,7±15,4 798,1±71,3	54,7±1,8 1007,6±84,8	p>0,05
T-теофілінрез., %, абс. число	28,5±2,2* 533,6±47,1	33,2±2,3 597,2±54,1	p>0,05
T-теофілінчутл., %, абс.число	21,3±1,5 355,1±16,2	23,0±1,54 415,1±32,8	p>0,05
Tх/Тс	1,35±0,16	1,42±0,15	p>0,05
B-лімфоцити, %, абс. число	22,4±1,65 415,2±42,3	25,6±2,1 475,3±33,0	p>0,05
IgG	11,4±0,54	11,32±0,49	p>0,05
IgA	1,52±0,15	1,85±0,25*	p<0,001
IgM	1,42±0,16	1,68±0,27*	p<0,001
Імунні комплекси	0,07±0,008	0,072±0,01	p>0,05
Показник фагоцитозу, %	66,5±2,8	56,3±4,48	p>0,05
Фагоцитарний індекс, ум.од.	5,6±0,25	6,1±0,33	p>0,05

Таблиця 4

Показники місцевого імунітету у хворих з гострим неускладненим пілонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого тазу у різні дні ОМЦ, %

Показник	IIA підгрупа, n=14	IIB підгрупа, n=16	p
sIgA	1,4±0,41	4,1±1,2	p<0,05
IgG	11,75±0,74	10,95±0,65	p>0,05
IgA	2,92±0,44	1,43±0,22	p<0,01
IgM	1,44±0,22	2,01±0,28	p>0,05

Таблиця 5

Імунологічні показники у хворих з гострим неускладненим пілонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	ХЗЗОМТ		ХЗЗОМТ+ГНП	
	↑	↓	↑	↓
T-лімфоцити, %, абс. число	- -	8,2(II) 8,3 (III)	- -	- 8,3 (II)
T-теофілінрез., %, абс. число	- -	16,2(II) 32,3 (III)	=- 8,3 (II)	24(II) 32,3 (II)
T-теофілінчутл., %, абс.число	16,2 (8,1-II; 8,1-III) 16,8 (II)	- -	41,8 (II) 41,8 (24,1-II; 17,7-III)	- 8,3
Tх/Тс	-	7,4 (II)	-	32,3 (II)
B-лімфоцити, %, абс. число	16,4 (II) 16,5 (II)	7,4 (II) 26(II)	33,2 (II) 8,5 (II)	8,5 (II)
IgG	7,4 (II) 16,3 (II)	- 7,8(II)	16,6 (8,3-II; 8,3-III) 7,3 (II)	16,8(II) -
IgA	30,2 (15,1-II; 15,1-III)	-	65,6 (32,6-II; 32,6-III)	-
IgM				
Імунні комплекси	8,2 (II)	8,2 (II)	23 (II)	30,2 (25,0-II,5,3-III)
Показник фагоцитозу	-	-	-	-
Фагоцитарний індекс	-	-	-	-

Примітка: ↑ – підвищені показники, ↓ – знижені показники.

маніфестуючого джерела інфекції безпосередньо у статевих шляхах та початковим етапом її поширення на сечові шляхи.

Було досліджено показники клітинної, гуморальної ланки імунітету у хворих із ГНП, а також у поєднанні даного захворювання із ХЗЗОМТ (табл. 2, 3).

Ці результати імунологічних досліджень за середніми значеннями засвідчили, що у хворих всіх обстежених груп зареєстровано статистично достовірні зміни. У 28,5±2,2% жінок з ХЗЗОМТ відповідно до 33,1±2,4% контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок з ГНП у поєднанні

з ХЗЗОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння ($23,0 \pm 1,54\%$ і $16,1 \pm 1,2\%$ відповідно). Порівняно з контрольною групою жінок відзначено достовірне підвищення рівня IgM у хворих із ХЗЗОМТ ($1,42 \pm 0,16\%$ і $0,97 \pm 0,22\%$ відповідно) та IgM і IgA у хворих з ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ ($1,68 \pm 0,27\%$ і $0,97 \pm 0,22\%$ та $1,85 \pm 0,25\%$ і $1,35 \pm 0,22\%$ відповідно). Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету хворих жінок, який залежить від біологічних властивостей збудників.

У хворих з ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ відзначається достовірно частіше підвищення рівня IgM та IgA, ніж у жінок з ХЗЗОМТ ($p < 0,001$), що свідчить про вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано тяжчий перебіг захворювання.

Як відомо, протекторні властивості стосовно бактеріальної інфекції відзначаються не лише особливостями мікробіоценозу слизових оболонок уrogenіталій, а й активністю продукції секреторних імуноглобулінів. Чим нижче рівень цього показника, тим швидше відбувається процес адгезії бактерій на епітеліальних клітинах і розвиток інфекційно-запального процесу.

Були визначені рівні імуноглобулінів різних класів у змивах зі слизової оболонки каналу шийки матки у жінок репродуктивного віку ПА та ПБ підгруп (табл. 4).

У період з 20-го до 5-го дня ОМЦ у $1,4 \pm 0,41\%$ жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ порівняно з $4,1 \pm 1,2\%$ жінок з 6-го до 19-го дня ОМЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, зумовлену тяжким перебігом захворювання.

Отже, стає очевидним той факт, що за наявності ХЗЗОМТ у період з 20-го до 5-го дня ОМЦ достовірно прогнозується несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається у період з 6-го до 19-го дня ОМЦ вірогідно перебігає значно легше.

Був використаний метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених хворих у певній модифікації. Спочатку за кожним показником виділили пацієнток, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунними змінами вираховували їхній ступінь, вважаючи більш коректним виділяти ступінь імунних змін, ніж ступінь імунних порушень (табл. 5).

Суттєві зміни абсолютного та відносного показників Тх, рівня IgM, імунорегуляторного індексу, відсоткового вмісту Т-супресорів при ХЗЗОМТ та додатково відносного вмісту Тс, рівня IgM, імунорегуляторного індексу при ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ дозволяють стверджувати, що саме ці показники імунітету відіграють важливу роль у патогенезі зазначених захворювань.

Було оцінено 15 імунологічних показників з подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значущості, який розраховували за формулою А.Д. Гореліка та В.А. Скрипкіна.

За результатами даних досліджень, коефіцієнти діагностичної значущості розташувалися у такому порядку:

при ХЗЗГ: Тх (а.ч.) → Тх (%) → IgM → Тх/Тс → Тс (%) → ЦІК → Тлф (а.ч.) → IgA → ФІ → Влф (а.ч.) → Тс (а.ч.) → ПФ → Влф (%) → Тлф (%) → IgG;

Анализ показателей иммунитета у женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза в зависимости от периода менструального цикла

А.В. Руденко, С.П. Пасечников, О.В. Ромащенко, П.А. Самчук, Л.Ф. Яковенко

В статье приведены результаты исследования местного и системного иммунитета у 90 женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза с учетом периода и продолжительности менструального цикла. Полученные результаты позволяют утверждать, что изменения в

при ГНП+ХЗЗГ: Тс (%) → IgM → Тх/Тс → Тх (%) → Тх (а.ч.) → Тс (а.ч.) → ФІ → Влф (%) → ПФ → ЦІК → Тлф (%) → Влф (а.ч.) → IgG → IgA → Тлф (а.ч.).

У цілому отримані результати дають змогу стверджувати, що фактори гормональної регуляції менструального циклу та зміни у місцевому імунітеті відіграють суттєву роль у патогенезі гострого піелонефриту. Саме у зв'язку з цим у згаданий вище критичний період ризику розвитку ГНП максимальні. Це дає можливість повному оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного віку. А саме – у цей період доцільно призначати протирецидивні курси антибактеріальної та імунокорегувальної терапії хворим на ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ. Такий підхід дозволить підвищити ефект протирецидивної терапії та зменшити соціально-економічні витрати, пов'язані з лікуванням та реабілітацією жінок репродуктивного віку.

ВИСНОВКИ

1. У $28,5 \pm 2,2\%$ жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) порівняно із $33,1 \pm 2,4\%$ жінок контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок із гострим неускладненим піелонефритом (ГНП) у поєднанні із ХЗЗОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння ($23,0 \pm 1,54\%$ та $16,1 \pm 1,2\%$ відповідно). Порівняно із контрольною групою відзначено достовірне підвищення рівня IgM у хворих із ХЗЗОМТ ($1,42 \pm 0,16\%$ та $0,97 \pm 0,22\%$ відповідно) та IgM і IgA у хворих із ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ ($1,68 \pm 0,27\%$ і $0,97 \pm 0,22\%$ та $1,85 \pm 0,25\%$ і $1,35 \pm 0,22\%$ відповідно). Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету у хворих жінок, який залежить від біологічних властивостей збудників.

2. У хворих із ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ відзначається достовірно частіше підвищення рівнів IgM та IgA, ніж у жінок із ХЗЗОМТ ($p < 0,001$), що свідчить про вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано більш тяжкий перебіг захворювання.

3. У період з 20-го до 5-го дня ОМЦ у $1,4 \pm 0,41\%$ жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ порівняно з $4,1 \pm 1,2\%$ жінок з 6-го до 19-го дня ОМЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, зумовлену тяжким перебігом захворювання.

4. За наявності ХЗЗОМТ у період з 20-го до 5-го дня ОМЦ достовірно прогнозується несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається з 6-го до 19-го дня ОМЦ вірогідно перебігає значно легше.

5. Суттєві зміни абсолютного та відносного показників Тх, рівня IgM, імунорегуляторного індексу, відсоткового вмісту Т-супресорів при ХЗЗОМТ та додатково відносного вмісту Тс, рівня IgM, імунорегуляторного індексу при ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ дозволяють стверджувати, що саме ці показники імунітету відіграють важливу роль у патогенезі зазначених захворювань.

местном иммунитете играют существенную роль в возникновении острого пиелонефрита, формирующегося на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в период с 20-го по 5-й день менструального цикла, и достоверно прогнозируется неблагоприятное течение острого неосложненного пиелонефрита. Это дает возможность по-новому оценить принципы профилактики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста, а также своевременно и обоснованно назначать противоречивные курсы антибактериальной и иммунокорректирующей терапии. Такой подход позволит повысить эффект противоречивной терапии и уменьшить социально-экономические потери, связанные с лечением и реабилитацией женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, менструальный цикл, иммунитет.

Analysis of immunity indices in women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis in combination with inflammatory diseases of pelvic organs, depending on the period of the menstrual cycle

A.V. Rudenko, S.P. Pasiechnikov, O.V. Romashchenko, P.O. Samchuk, L.F. Yakovenko

In this work we presents the results of the study of local and systemic immunity in 90 women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis in combination with inflammatory diseases of the pelvic organs, including the period and duration of the menstrual cycle. The obtained results allow to say that changes in local immunity play a

significant role in the occurrence of acute pyelonephritis, which forms against the background of chronic pelvic inflammatory diseases in the period from the 20th to the 5th day of the menstrual cycle reliably predicting the adverse course of acute uncomplicated pyelonephritis. This provides an opportunity to re-evaluate the principles of prevention of this disease in women of reproductive age, and also timely and justified to prescribe antirecurrent courses of antibacterial and immunocorrective therapy. This approach will enhance the effect of antirecurrent therapy, and to reduce socio-economic losses associated with the treatment and rehabilitation of women of reproductive age.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, menstrual cycle, immunity.

Сведения об авторах

Руденко Ада Викторовна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Пасечников Сергей Петрович – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Ромашченко Оксана Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: zakon@i.ua
Самчук Павел Александрович – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Яковенко Людмила Федоровна – «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины», 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-11-69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *Int J Antimicrob Agents.* 1994;4:83–88.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, riskfactors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:1–13.
- O'Brien VP, et al. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4.
- O'Brien VP, et al. Are you experienced? Understanding bladder in nate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:97–105.
- Gupta K, et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135:41–50.
- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13:359–367.
- Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014–2015 роки (відомче видання). – К., 2016. – С. 205.
- Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / Науково-методичне видання // За ред. С.П. Пасечнікова. – К: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – С. 626.
- Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E. (2000). Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J.Infect Dis.* 182(4):1177–1182.
- Руденко А.В., Ромашченко О.В. Діагностика запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. – К.: Интермед, 2003. – С. 37–42.
- Ledger W., Witkin S. *Vulvovaginal infection.* Manson Publishin Ltd, 2010. – 127 p.
- Руденко А.В., Ромашченко О.В та ін. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї// ПАГ. – 2003. – № 2. – С. 83–86.
- Лоран О.Б. Современные подходы к диагностике и лечению острого неструктивного пиелонефрита у женщин // О.Б. Лоран, Л.А. Сняжкова, И.В. Косова // Медицинский совет. – 2008. – № 1. – С. 59–63.
- Сняжкова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – С. 34–213.
- Ромашченко О.В. Клініко-мікробіологічна характеристика запальних захворювань органів репродуктивної та сечової системи / О.В. Ромашченко, А.В. Руденко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська, О.Г. Мороз // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 80–83.
- Лебідь Л.О. Запальні захворювання геніталій у жінок з інфекціями сечової системи / Л.О. Лебідь // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // Материалы Пленума Российского общества урологов. – Киров, 2000. – С. 5–29.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. – М.: Медицина, 1985. – С. 26–45.
- Карпенко В.С., Переверзев А.С. Клиническая урология. – К., 1976. – С. 3–18.
- Энебаев И.У., Болюяц Э.С. Клинико-лабораторная диагностика и иммунологические особенности урогенитального хламидиоза, уреоплазмоза и их ассоциации //Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем. – Свердловск, 1989. – С. 39–40.
- Демидов В.Н., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии. – М.: Медицина, 1989. – 112 с.
- Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 4. – С. 107–111.
- Резніченко Г.І. Рациональна терапія вульвовагінітів змішаної етіології та профілактика рецидивів // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 1. – С. 105–106.
- Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Н. Новгород, 1998. – С. 3–89
- Ромашченко О.В., Возіанова С.В., Руденко А.В. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 34–42.
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2001; 55: 701–710.
- Lü FX, Ma Z, Rourke T, Srinivasan S, McChesney M, Miller CJ. Immunoglobulin Concentrations and Antigen-Specific Antibody Levels in Cervicovaginal Lavages of Rhesus Macaques Are Influenced by the Stage of the Menstrual Cycle. *Infect. Immun.* 1999;67:6321–6328.
- Johnson SR, Petzold CR, Galask RP. Qualitative and Quantitative Changes of the Vaginal Microbial Flora During the Menstrual Cycle. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1985;9:1–5.
- Schisterman EF, Mumford SL, Sjaarda LA. Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women. *Epidemiol. Rev.* 2014;36:71–82.
- Fahrback KM, Malykhina O, Stieh DJ, Hope TJ. Differential binding of IgG and IgA to mucus of the female reproductive tract. *PLoS one.* 2013;8:e76176.
- Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2012;12:602–608.
- Abrams ET, Miller EM. The roles of the immune system in women's reproduction: Evolutionary constraints and life history trade-offs. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2011;146:134–154.
- Kwak J, Kwak FM, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Cho DD, Beer AE. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. *Early pregnancy (Online)* 2000;4:154–164.

34. Gundlapalli AV, Scalchunes C, Boyle M, Hill HR. Fertility, Pregnancies and Outcomes Reported by Females with Common Variable Immune Deficiency and Hypogammaglobulinemia: Results from an Internet-Based Survey. *J. Clin. Immunol.* 2015;35:125–134.
35. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology.* 2015.
36. Stamm WE, et al. Management of urogenital infections in adults. *N Engl J Med.* 1993. 329(18): p. 1328–34
37. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // *Здоровье женщины.* – 2002. – № 3 (11).
38. Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1999. – № 4. – С. 107–111.
39. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления микрофлоры / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
40. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека [Текст] / Д.С. Янковский // *Здоровье женщины.* – 2003. – № 4 (16). – С. 145–158.
41. Sadeghi Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. Sexually Transmitted Diseases and sexual function // *Journal of Sexual Medicine.* – 2010. – Vol. 7. – P. 389–413.
42. Graziotti A. Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity // 2012 International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Roma, Italy. – October 7.–12, 2012.
43. Berbic M., et al. Inflammation and endometrial bleeding // *Climacteric.* – 2014. – № 17. – P. 47–53.
44. Гопчук Е.Н., Герасимова Т.В. Менструальный цикл и его связь с системным воспалением // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 3 (109). – С. 99–102.
45. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., and Stamm W.E. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 635–636.
46. Lüthje P., Brauner H., Ramos N.L., Övregaard A., Gläser R., Hirschberg A.L. et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (190ra80).
47. Imamov O., Yakimchuk K., Morani A., Schwend T., Wada-Hiraike O., Razumov S. et al. Estrogen receptor beta-deficient female mice develop a bladder phenotype resembling human interstitial cystitis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2007; 104: 9806–9809.
48. Teng J., Wang Z.Y., Jarrard D.F., and Bjorling D.E. Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008; 15: 351–364.
49. Jilma B, Dimberger E, Löscher I, Rumplmayr A, Hildebrandt J, et al. Menstrual cycle associated changes in blood levels of interleukin 6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein // *The Journal of laboratory and clinical medicine.* – 1997. – № 130. – P. 69.
50. Урологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Пасечнікова С.П. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 432 с.
51. Grabe M. Guidelines EAU: guidelines on urological infections / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, N. Botto [et al.]. – 2016. – 106 p.
52. Mancini G, Carbonara AO & Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235–54, 1965.
53. Киселев В.И. Полимерная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций: Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 16–32.
54. Земсков А.М., Приворотов В.М., Земсков В.М. Коррекция нуклеином натрия вторичной иммунологической недостаточности у больных с хроническим заболеванием внутренних органов: Методические рекомендации. – Воронеж, 1984. – 24 с.

Статья поступила в редакцию 02.02.2018