

А. В. Руденко, С. П. Пасечніков, М. В. Мітченко, О. М. Бавіна, В. В. Третяк

Державна установа “Інститут урології НАМН України”, 04053 Київ

ІНФОРМАТИВНІСТЬ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ У ЖІНОК

(Представлено акад. НАМН України А. М. Романенко)

У 246 хворих на гострий неускладнений піелонефрит (ГНП) застосовано комплексне дослідження біологічного матеріалу із сечових та статевих шляхів до початку антимікробної терапії. Встановлена висока сумарна інфікованість сечових (91,9 %) та статевих шляхів (84,5 %) класичними бактеріями (КБ) та молікутами (*M. hominis* та/або *Ureaplasma spp.*). Збіг інфікованості сечових та статевих шляхів в більшій мірі спостерігався при виявленні молікутів (65,8 %). КБ виявлялися частіше у сечових шляхах, ніж у статевих (67,5 % проти 37,0 %); молікути — в однаковій мірі (в 69,5 % та 67,5 %). В сечових шляхах молікути частіше знаходилися в асоціації з бактеріями (45,1 %), а в статевих — у монокультури (44,7 %). Серед молікутів превалювали уреоплазми як у сечових (63,8 %), так і в статевих шляхах (62,7 %). Частота детекції ДНК уреоплазм показала триразову перевагу *U. parvum* над *U. urealyticum*. Діагностичний рівень IgG-антитіл до мікоплазм та уреоплазм документовано у 54,5 % хворих. Інфікованість сечових та статевих шляхів мікстинфекцією КБ та молікутами обтяжувало перебіг ГНП у 86,3 % хворих. Застосування запропонованої схеми лікування хворих за наявності інфікування молікутами (додаткове призначення доксицикліну, препарату Біоспорин та імуноглобулінів людини проти мікоплазм та уреоплазм) підвищувало ефективність лікування до 82,4 %. Клінічний ефект реалізувався у зменшенні частоти рецидивів інфекцій сечових шляхів (в середньому від 1,16 до 0,35 за рік).

Ключові слова: гострий неускладнений піелонефрит, мікробіологічна та серологічна діагностика, класичні бактерії, молікути, лікування.

Неускладнені інфекції сечових шляхів (ІСШ), у тому числі гострий неускладнений піелонефрит (ГНП), є одними із найпоширеніших у жінок репродуктивного віку [11]. Проблема їх рецидивуючого перебігу залишається актуальною і не вирішеною, незважаючи на сучасні знання з етіології, патогенезу та лікування хворих на дану патологію. Не менше ніж 25 % жінок демонструють мінімум один рецидив ІСШ протягом 6 місяців після першого епізоду захворювання [8, 10].

Інфекційно-запальний процес у нирці може виникати при порушенні уродинаміки та ниркового кровообігу, а також як наслідок зниження імунної реактивності організму [6]. Етіологічними чинниками ГНП найчастіше є умовно-патогенні мікроорганізми [7, 10]. Відомо також, що із сечі хворих на ГНП виділяють, крім “класичних бактерій” (КБ) та грибів [9], молікути — *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.*, які тропні до слизових оболонок як статевих, так і сечових шляхів [5]. Останні відріз-

Лабораторія мікробіології, вірусології та мікології

А. В. Руденко — зав. лабораторії, д.б.н., професор

О. М. Бавіна — н.с., к.б.н.

В. В. Третяк — бактеріолог

Відділ запальних захворювань

С. П. Пасечніков — зав. відділу, д.м.н., професор

М. В. Мітченко — с.н.с., к.м.н. (kulibasukr@ukr.net)

© А. В. Руденко, С. П. Пасечніков, М. В. Мітченко, О. М. Бавіна, В. В. Третяк, 2017.

няються від КБ відсутністю клітинної оболонки та здатністю до внутрішньоклітинного паразитування, що є характерним для вірусів. Але традиційно мікробіологічна діагностика ГНП проводиться з визначенням лише класичних бактерій [11].

Мета дослідження — з'ясувати питому вагу інфікованості біоматеріалу із сечових та статевих шляхів збудниками різного таксономічного положення у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, визначити їх вплив на клінічний перебіг захворювання для подальшого обґрунтування персоналізованої антибактеріальної терапії із впливом на всі джерела інфекції.

Обстежувані та методи. Комплексна мікробіологічна діагностика виконана у 246 хворих на ГНП жінок. Застосовано кілька методів визначення етіологічного чинника захворювання: культуральний (ідентифікації КБ), культурально-ферментативний (виявлення мікоплазм та уреоплазм), молекулярно-генетичний (ампліфікація ДНК молекул шляхом полімеразно-ланцюгової реакції, ПЛР) та серологічний (визначення в сироватці крові рівня специфічних IgG до інфекційних збудників). Застосовано новий підхід до визначення джерел інфікованості біологічного матеріалу, що досліджувався. Так, до початку антибактеріальної терапії жінки були обстежені гінекологом і, крім забору середньої порції сечі, проводили відбір матеріалу із зіскрібків слизової сечівника, цервікального каналу (ЦК) та мазків або змивів із піхви [4]. Кількісне визначення бактерій виконували шляхом посіву біологічного матеріалу на тверді поживні середовища — агарі: кров'яний, м'ясо-пептонний, жовточно-сольовий, Ендо або Левіна, Сабуро за Родманом; ідентифікацію виділених бактерій проводили за *Bergey's* [2]. Визначення молекул (*Ureaplasma spp.*, *M. hominis*) проводили одночасно культурально-ферментативним методом (за допомогою тест-систем фірми "Biomerieux" (Франція) та за методом ПЛР з використанням праймерів та обладнання фірм "ДНК-технологія", "Біоком" та "Амплісенс" (Росія). Серологічне дослідження сироватки крові включало визначення рівня специфічних IgG-антитіл до *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* з використанням тест-систем для імуоферментного аналізу ("Orgenics", Ізраїль) згідно інструкції до тест-систем. Нижчою межою щодо позитивної реакції вважались титри IgG-антитіл для молекул (*M. hominis* та *U. urealyticum*) > 1:5.

Для зручності оцінки клінічної картини гострого інфекційно-запального процесу в нирках застосовано розподіл на три варіанти клінічного перебігу (ВКП) захворювання: легкий ($n = 105$), середньої тяжкості ($n = 90$) та тяжкий ($n = 52$).

Одночасно оцінювали лейкоцитарний показник гемограми, що є добутком рівня лейкоцитів крові та питомої ваги незрілих форм нейтрофілів. Лейкоцитарний показник, який перевищив 120 у.о., відповідає гнійній стадії гострого пієлонефриту [1].

Жінки були розподілені на три групи в залежності від інфікованості сечових шляхів та схеми лікування: у пацієток 1 групи ($n = 34$) та 2 групи ($n=31$) в сечових шляхах були виявлені молікути в монокультурі та в асоціації з КБ, у противагу хворим 3 групи ($n = 28$), в сечових шляхах яких були виявлені лише КБ.

Отримані дані опрацьовані статистично за допомогою програми "STATISTICA, версія 6.1" з використанням t -критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження 1227 зразків різного біологічного матеріалу від 246 хворих на ГНП було виділено й ідентифіковано інфекційні збудники у 198 (80,5 ± 2,5) % хворих із сечі, у 184 (75,1 ± 2,8) % — із зіскрібків слизової оболонки сечівника, у 166 (67,8 ± 3,0) % — із ЦК та у 116 (47,3 ± 3,2) % — із мазків/змивів з піхви. Загалом у сечових шляхах (сеча та зіскрібки слизової оболонки сечівника) збудники виявлені у 220 (89,4 ± 2,0) % хворих: КБ та молікути у монокультурі зустрічались практично з однаковою частотою — у 71 (28,9 ± 2,9) % та 54 (21,9 ± 2,6) % хворих, асоціації цих збудників були у 95 (38,6 ± 3,1) % обстежених. У статевих шляхах (зіскрібки слизової цервікального каналу та мазок або змивів із піхви): збудники виявлено у 192 хворих (78,0 ± 2,6) %: частіше виявлялися молікути у монокультурі (37,0 ± 3,1) %, $n = 91$, рівень їх виявлення достовірно перевищував такий у сечових шляхах. Частота виявлення КБ у монокультурі та в асоціаціях з молікутами достовірно була меншою (17,9 ± 2,4) %, $n = 44$ та (19,10 ± 2,5) %, $n = 47$, ніж у сечових шляхах. Отже, в сечових та статевих шляхах КБ виявлено у 166 (67,5 ± 3,6) % та 91 (37,0 ± 5,1) %, $P < 0,05$ обстежених жінок, молікути — у 149 (60,5 ± 4,0) % та 138 (56,1 ± 4,2) %, відповідно. Гриби, в основному роду *Candida spp.*, у сечових шляхах виявлялися лише в асоціації з іншими збудниками у 17 хворих ($n = 16$), а в статевих шляхах — виявлялися як у монокультурі у 10 (4,0 ± 1,6) % хворих, так і в асоціаціях у 34 (13,8 ± 2,2) % жінок.

За даними культурального та культурально-ферментативного методів основними представниками виділених збудників були *Escherichia coli* та *Ureaplasma spp.* (табл. 1, 2). Детальний аналіз спектра мікроорганізмів у різному біологічному матеріалі показав, що КБ, і в першу чергу *E. coli*, виявлялися з найбільшою частотою у зразках сечі,

Таблиця 1

Кількість хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, у біологічному матеріалі яких культуральним методом виявлені класичні бактерії та гриби

| Збудник | Сеча (n = 246) | | Зіскрібки із слизової сечівника (n = 245) | | Зіскрібки із слизової цервікал. каналу (n = 245) | | Мазок/змив із піхви (n = 245) | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------|-------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|
| | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m |
| Бактерії, у т. ч. | 150 | 61,0 ± 3,1 | 68 | (27,8 ± 2,9)* | 41 | (16,7 ± 2,4)* | 87 | (35,5 ± 1,3)*# |
| <i>Escherichia coli</i> | 103 | 41,9 ± 3,1 | 48 | (19,6 ± 2,5)* | 20 | (8,2 ± 1,8)* | 53 | (21,6 ± 2,6)*# |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 7 | 2,8 ± 1,0 | 7 | 2,8 ± 1,0 | 11 | 4,5 ± 1,3 | 22 | (9,0 ± 1,8)*# |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 3 | 1,2 ± 0,7 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 2 | 0,8 ± 0,6 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2 | 0,8 ± 0,5 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 3 | 1,2 ± 0,7 | 0 | 0 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 |
| <i>Acinetobacter spp</i> | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0 | 0 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 0 | 0 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 3 | 1,2 ± 0,7 | 3 | 1,2 ± 0,7 |
| <i>Streptococcus α-haemolyticus</i> | 0 | 0 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 | 1 | 0,4 ± 0,4 |
| <i>Streptococcus β-haemolyticus</i> | 1 | 0,4 ± 0,4 | 3 | 1,2 ± 0,7 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 5 | 2,0 ± 0,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 6 | 2,4 ± 1,0 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 6 | 2,4 ± 1,0 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 15 | 6,1 ± 1,5 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 0 | 0 | 4 | 1,6 ± 0,8 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 1 | 0,4 ± 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 1,6 ± 0,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 0,8 ± 0,5 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Гриби, у т. ч. | 10 | 4,0 ± 1,2 | 14 | 5,7 ± 1,5 | 13 | 5,3 ± 1,4 | 45 | (18,4 ± 2,5)*#α |
| <i>Candida spp.</i> | 10 | 4,0 ± 1,2 | 13 | 5,3 ± 1,4 | 12 | 4,9 ± 1,4 | 44 | (18,0 ± 2,4)*#α |
| <i>Aspergillus niger</i> | 0 | 0 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 1 | 0,4 ± 0,4 |

Примітки: тут і в табл. 2, 3: P < 0,05 у порівнянні з сечею (*); зі скрібками із слизової сечівника (#) та цервікального каналу (α).

Таблиця 2

Кількість хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, у біологічному матеріалі яких культурально-ферментативним методом виявлені молікути

| Збудник | Сеча (n = 244) | | Зіскрібки із слизової сечівника (n = 244) | | Зіскрібки із слиз. цервікал. каналу (n = 243) | | Мазок/змив із піхви (n = 47) | |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|---------------|
| | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m | абс. | %, M ± m |
| Молікути, у т.ч. | 120 | 49,2 ± 3,2 | 146 | 59,8 ± 3,1* | 138 | 56,8 ± 3,2 | 16 | 34,0 ± 3,0*#α |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 3 | 1,2 ± 0,7 | 2 | 0,8 ± 0,6 | 1 | 0,4 ± 0,4 | 0 | 0 |
| <i>Ureaplasma spp.</i> | 87 | 35,7 ± 3,1 | 93 | 38,1 ± 3,1 | 98 | 40,4 ± 3,1 | 11 | 23,4 ± 2,7*#α |
| <i>M. hominis</i> + <i>Ureaplasma spp.</i> | 30 | 12,3 ± 2,1 | 51 | 20,9 ± 2,6* | 39 | 16,0 ± 2,4 | 5 | 10,6 ± 2,0 |

ентерококи — в мазках або змивах з піхви. Помітну частку в сечі становив також *S. epidermidis*, частота виявлення інших бактерій не перевищувала 2,4 %. Молікути частіше або з однаковою частотою виявлялися у зіскрібках із слизових оболонок сечівника та ЦК обстежених. *Ureaplasma spp.* переважно визначалася у монокультури і майже з однаковою частотою як в сечі, так і в слизових

оболонках сечівника та ЦК. *M. hominis* в різному біологічному матеріалі зустрічалася в основному разом з уреоплазмою.

Молекулярно-генетичним дослідження (МГД) біологічного матеріалу встановлено високий ступінь ампліфікації ДНК молікутів як в сечових, так і в статевих шляхах (68,3 % та 66,6 %, відповідно) (табл. 3). За допомогою ПЛР проведена розшифров-

Таблиця 3

Кількість хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, у біологічному матеріалі яких молекулярно-генетичним дослідженням (ПЛР) виявлена ДНК молікутів

| Збудник | Усього (n = 224) | Сеча (n = 129) | Зіскрібки із слиз. сечівника (n = 224) | Зіскрібки із слиз. церв. каналу (n = 225) |
|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | абс. %, M ± m | абс. %, M ± m | абс. %, M ± m | абс. %, M ± m |
| Молікути, у т. ч. | 153 68,3 ± 3,1 | 96 74,4 ± 3,8 | 148 66,1 ± 3,2 | 150 66,6 ± 3,1 |
| <i>M. hominis</i> | 73 32,6 ± 3,1 | 34 26,4 ± 3,8 | 66 29,5 ± 3,0 | 66 29,3 ± 3,0 |
| <i>U. urealyticum</i> | 38 17,0 ± 2,5 | 13 10,1 ± 2,6 | 35 15,6 ± 2,4 | 35 15,6 ± 2,4 |
| <i>U. parvum</i> | 113 50,4 ± 3,3 | 79 61,2 ± 4,3 | 110 (49,1 ± 3,3)* | 105 (46,7 ± 3,3)* |

ка уреоплазм до виду *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Продемонстровано домінування ДНК біовару *U. parvum*, який зустрічався у три рази частіше ніж *U. urealyticum* у сечових шляхах (50,4 % проти 17,0 %) та в статевих шляхах (46,7 % проти 15,6 %). В сечі хворих біовар *U. parvum* превалував порівняно зі скрібками слизових сечівника та ЦК. Майже третина жінок були інфіковані *M. hominis*: збудник виявлено як у сечових у 73 (32,6 %), так і в статевих шляхах у 66 (29,3 %) хворих.

Аналіз даних МГД показав, що ДНК *M. hominis* була ампліфікована в сечових шляхах в асоціації як з *U. parvum*, так і з *U. urealyticum* у 58 (25,9 ± 2,9) % жінок і лише у 15 (6,7 ± 1,7) % цей збудник виявлявся в монокультурі, в статевих — в асоціації з уреоплазмами у 46 (20,4 ± 2,7) % хворих і у 20 (8,9 ± 1,9) % — у монокультурі. Уреоплазми виявлялися в сечових шляхах у 138 (61,1 ± 3,2) % хворих та у статевих — у 130 (57,8 ± 3,3) % жінок: в монокультурі зустрічались у 80 (35,7 ± 3,2) % жінок в сечових шляхах і у 84 (37,3 ± 3,2) % — у статевих. Серед молікутів за методом ПЛР ДНК уреоплазм визначалася частіше ніж мікоплазм в 1,9 рази в сечових шляхах та в 2,0 рази — в статевих. Істотних відмінностей при аналізі розподілу різних видів молікутів та їх асоціацій у сечових і статевих шляхах не виявлено. Достовірна різниця встановлена лише при аналізі частоти виявлення монокультури *U. parvum* в зразках сечі — в 1,5 рази частіше, ніж в зіскрібках слизової сечівника та ЦК.

Отже, комплексна мікробіологічна діагностика із застосуванням культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного досліджень біологічного матеріалу значно збільшила показник інфікованості молікутами хворих на ГНП і становила (91,9 ± 4,0) % у сечових шляхах (226 хворих) та (84,5 ± 2,3) % — в статевих (208 обстежених). Збіг інфікованості молікутами сечових і статевих шляхів констатували у 162 (65,8 ± 3,0) % хворих, а у 12

(4,9 ± 1,3) % встановлено відсутність збудників як в сечових, так і в статевих шляхах.

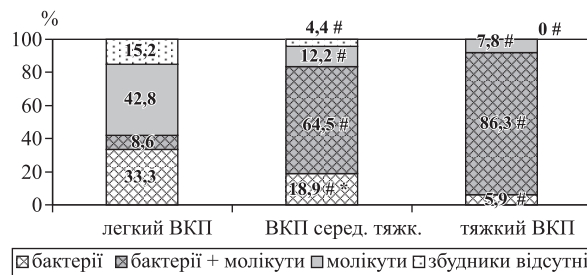
Завдяки даним серологічної діагностики, яку проведено у 235 пацієток, була підтверджена роль молікутів у перебігу запального процесу шляхом визначення діагностично значущих титрів специфічних антитіл у сироватці крові обстежених жінок. Високий (діагностичний) рівень IgG-антитіл до молікутів виявлено у 128 хворих (54,5 ± 3,2) %, випадки серологічного підтвердження інфекції, зумовленої уреоплазмами або мікоплазмами, були однаковими — по (37,0 ± 1,4) % (n = 87). У 46 хворих (19,6 ± 2,6) % діагностичні рівні специфічних IgG-антитіл виявилися одночасно до *M. hominis* та *Ureaplasma spp.*

Слід відзначити, що напруженість специфічного імунітету до молікутів при наявності їх у сечових та статевих шляхах сягала найбільшого відсотка, відповідно, у 96 (40,9 ± 3,2) % та 93 (39,6 ± 3,9) % хворих на ГНП. У незначній кількості пацієток — у 32 жінок (13,6 ± 2,2) % в сечових шляхах та у 35 пацієток (14,9 ± 2,3) % в статевих шляхах — за відсутності у біологічному матеріалі молікутів були виявлені анамнестичні антитіла (IgG) в діагностичних титрах. Майже у кожній п'ятій хворій (17,9 ± 2,5) %, n = 42 за даними дослідження біоматеріалу з сечових шляхів і у (18,7 ± 2,5) %, n = 44 із статевих шляхів відсутність в сироватці крові специфічних IgG-антитіл до молікутів відповідала негативним результатам мікробіологічної діагностики. У кожній четвертій хворій у сечових шляхах — n = 65 (27,6 ± 2,9) % та у статевих шляхах — n = 63 (26,8 ± 2,9) % ці збудники виявлялися на фоні відсутності анамнестичних IgG-антитіл до них у сироватці крові, що може свідчити про недавній термін інфікування (до 3 міс).

Отже, доведена висока ступінь інфікованості та подібність за таксономічним положенням збудників в сечових шляхах та геніталіях жінок, хворих

на ГНП. Напруженість специфічного імунітету майже з однаковою інтенсивністю формується незалежно від локалізації мікоплазмової та уреоплазмової інфекції в сечових або статевих шляхах. Значне підвищення титрів специфічних антитіл до певного мікроорганізму означає, що він є не коменсалом, а збудником, тобто за допомогою серологічних досліджень отримали підтвердження ролі молікутів у запальному процесі нирок та статевих шляхів.

З точки зору доказовості важливо було проаналізувати особливості перебігу ГНП у обстежених жінок за наявності збудників різної таксономічної належності (рисунок). Оцінка інфікованості хворих з різним перебігом захворювання встановила істотне збільшення питомої ваги асоціацій бактерій з молікутами від 8,6 % до 86,3 % при зростанні ступеню важкості перебігу запального процесу з інтенсивними та тривалими клінічними проявами останнього. Навпаки, для пацієнток з легким перебігом було характерним виділення з біоматеріалу сечових шляхів бактерій і молікутів в монокультури — 33,3 % та 42,8 %, а мікстинфекція спостерігалась як виключення — у 8,6 %.



Інфікованість сечових шляхів хворих на гострий неускладнений пієлонефрит ($n = 246$) та її вплив на варіант клінічного перебігу (ВКП). # — $P < 0,05$ порівняно з хворими з легким ВКП, * — $P < 0,05$ порівняно з хворими з тяжким ВКП.

Важливі клінічні результати отримано при розгляді лейкоцитарного показника (ЛП) гемограми. Найбільша кількість випадків з високим ЛП (вище 120 у.о.), що відповідає гнійній стадії гострого пієлонефриту, спостерігалась серед хворих з мікстинфекцією — $(27,0 \pm 4,2) \%$, проти $(10,9 \pm 4,2) \%$ інфікованих тільки КБ.

Таким чином, оскільки лікування жінок, хворих на ГНП, згідно протоколу МОЗ України не враховує високий ступінь інфікованості мікоплазмами та уреоплазмами сечових та статевих шляхів хворих, подальша персистенція цих збудників може бути причинним фактором рецидивного перебігу пієлонефриту. Результати мікробіологічних досліджень обґрунтовують необхідність розробки

та впровадження додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів.

Отримані результати клініко-мікробіологічних досліджень дозволили запропонувати алгоритм мікробіологічної діагностики щодо виявлення етіологічних чинників ГНП, розробити і впровадити новий підхід до лікування: персоналізовану антимікробну терапію із впливом на всі джерела інфекції в сечових та статевих шляхах.

Пацієнтки дослідної 1 групи, інфіковані КБ та молікутами, отримували комплексне лікування за запропонованою схемою, при якому додатково до стандартної емпіричної антибактеріальної терапії (цефтриаксон та ципрофлоксацин), яка була також застосована хворим 2 та 3 груп, призначали запропоновану терапію — доксициклін по 0,1 г перорально 2 рази на добу протягом 9 днів; Біоспорин (“Біофарма”, Україна) після закінчення курсу доксицикліну — інтравігально 2 дози 1 раз на добу, а також перорально по 1 дозі 2 рази на добу протягом 10 днів; специфічну імунотерапію препаратами Уреоплазма-Імун або Мікоплазма-Імун (“Біофарма”, Україна) по 3,0 мл внутрішньом’язево, 1 раз на 2 доби протягом 14 днів. Після курсу Біоспорину призначали Лактобактерин (“Біофарма”, Україна) 1 доза інтравігально 1 раз на добу протягом 5 днів. Амбулаторне лікування у гінеколога за запропонованою схемою пацієнток 1 групи починалося відразу після виписки із стаціонару [3].

Серед критеріїв оцінки ефективності запропонованих схем лікування (класичної та запропонованої) враховувалась відсутність протягом року рецидивів інфекцій сечових шляхів, у тому числі ГНП, що є істотним клінічним критерієм якості медичної допомоги. За даним критерієм та за результатами гінекологічного огляду простежено чіткі відмінності між групами хворих (табл. 4).

Так, майже у 75 % пацієнток 2 групи (КБ + молікути), які лікувалися традиційно, протягом періоду спостереження були рецидиви ІСШ (загострення неускладненого пієлонефриту та/або циститу) у середньому у 1,16 випадків за рік. Відповідні дані для хворих з 3 групи (лише КБ) становили 1,07 випадків за рік. Щодо пацієнток 1 групи (дослідна група хворих, інфікованих КБ та молікутами, пролікованих згідно із запропонованою схемою), то всі рецидиви ІСШ були лише у 6 (17,6 %) хворих з незадовільними результатами лікування запальних захворювань геніталій за даними контрольного лабораторного обстеження та огляду гінеколога. Переважна більшість хворих цієї групи (82,4 %) не виявила жодного рецидиву ІСШ протягом періоду спостереження.

У пацієнток 2 групи частіше виявлялися ознаки гінекологічної патології, ніж у жінок, що от-

Таблиця 4

Кількість хворих на гострий неускладнений пієлонефрит з різними клінічними результатами лікування

| Клінічні критерії | 1 група (n = 34) | 2 група (n = 31) | 3 група (n = 28) |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Рецидивування ІСШ та ГНП: | | | |
| - кількість хворих (абс./% ($M \pm m$)) | 6/17,6 \pm 6,5 | 23/(74,2 \pm 7,8)* | 15/(53,6 \pm 9,5)* |
| - середня кількість випадків рецидивування за рік у групі | 0,35 | 1,16* | 1,07* |
| Наявність супутніх запальних гінекологічних захворювань (абс./% ($M \pm m$)): | | | |
| - кольпіт та/або бак. вагіноз | 13/38,2 \pm 8,3 | 21/(67,7 \pm 8,4)* | 13/46,4 \pm 9,6 |
| - хронічний сальпінгіт у стадії загострення | 4/11,8 \pm 5,5 | 12/(38,7 \pm 8,7)* | 11/(39,3 \pm 9,4)* |
| - ерозія шийки матки | 5/14,7 \pm 6,6 | 8/25,8 \pm 7,8 | 8/28,6 \pm 8,6 |
| - ендocerвіцит | 5/14,7 \pm 6,6 | 6/19,4 \pm 7,1 | 1/3,6 \pm 3,5 |

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

римували додаткове лікування у гінеколога. Варто звернути увагу на інфекційно-запальну патологію статевих шляхів і відзначити, що у хворих 1 групи спостерігалось достовірне зниження випадків захворюваності на кольпіт від (85,3 \pm 6,0) % до (38,2 \pm 8,3) % та ерозію шийки матки (ЕШМ) — від (50,0 \pm 8,5) % до (14,7 \pm 6,6) %. У двох третин хворих 2 групи на момент контрольного обстеження зберігався кольпіт, частими були хронічний сальпінгіт, ЕШМ та ендocerвіцит (без достовірного зниження їх частоти). Дещо кращі відповідні показники встановлено для хворих 3 групи, де була відсутня інфікованість молікутами, — відзначено достовірне зниження кількості жінок, у яких після лікування діагностували сальпінгіт та ЕШМ, що можна пояснити позитивним впливом емпіричної АБТ, проведеної в урологічному стаціонарі, у тому числі, на запальні процеси геніталій, зумовлені неспецифічною бактеріальною інфекцією.

Підсумовуючи, звернемо увагу, що жодна із пацієнок, які приймали Біоспорин та специфічні імуноглобуліни, не мала алергічних реакцій та побічних ефектів.

Таким чином, застосування додаткових методів мікробіологічної діагностики, таких як культурально-ферментативні, молекулярно-генетичні та серологічні дослідження біологічного матеріалу як із сечових, так і з статевих шляхів жінок до початку антимікробної терапії, за наявності супутнього запального процесу геніталій та інфікованості молікутами, збільшило виявлення інфекційних збудників ГНП, що дозволило визначити шлях оптимізації підходів до лікування даних пацієнтів.

Крім клінічної ефективності, застосування запропонованої схеми комплексного лікування хворих на ГНП за наявності інфекції, зумовленої молікутами, забезпечувало соціальний ефект завдяки зменшенню кількості рецидивів ІСШ та, відповідно, частоти звернень до уролога і гінеколога,

відсутності госпіталізацій із втратою працездатності.

Висновки

1. Застосування комплексу культурального, культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного досліджень біологічного матеріалу з сечових та статевих шляхів хворих на гострий неускладнений пієлонефрит дозволило встановити високу інфікованість сечових (91,9 %) та статевих шляхів жінок (84,5 %). Збіг показників інфікованості в більшій мірі спостерігався за наявності молікутів (65,8 %).
2. Доведено, що класичні бактерії виявлялись в 1,8 рази частіше в сечових шляхах хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, ніж в статевих (67,5 % проти 37,0 % випадків). Серед бактерій превалювала кишкова паличка, частіше — в сечових шляхах (46,7 % випадків виявлення проти 22,0 % — у статевих).
3. Встановлено факт існування вогнищ інфікування молікутами (*M. hominis* та/або *Ureaplasma spp.*) сечових та статевих шляхів хворих на гострий неускладнений пієлонефрит у 69,5 % та 67,5 % випадків, відповідно. В сечових шляхах молікути частіше знаходились в асоціації з бактеріями (45,1 % випадків), а в статевих — в монокультурі (44,7 %). Серед молікутів превалювали уреаплазми як в сечових (63,8 %), так і в статевих шляхах (62,7 %). Частота ампліфікації ДНК *U. parvum* достовірно перевищувала *U. urealyticum*: 50,4 % проти 17,0 % випадків — в сечових та 46,7 % проти 15,6 % — в статевих шляхах.
4. Діагностичний рівень специфічних IgG-антитіл до молікутів документовано у 54,5 % хворих на гострий неускладнений пієлонефрит з однаковою частотою для мікоплазм та уреаплазм (по 37,0 %), що свідчить про причетність *M. hominis* та *Ureaplasma spp.* до розвитку запального процесу як в сечових, так і в статевих шляхах.

5. Інфікованість сечових та статевих шляхів мікстинфекцією класичних бактерій та молікутів обтяжує перебіг гострого неускладненого пієлонефриту аж до важкого у 86,3 % хворих.
6. Результати мікробіологічних та серологічних досліджень у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит обґрунтовують необхідність розробки та впровадження додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів в сечових та статевих шляхах.
7. Застосування запропонованої схеми лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит за наявності інфікованості молікутами сечових та статевих шляхів, що включала додаткове призначення доксицикліну, препарату Біоспорин та імуноглобулінів людини проти мікоплазм та уреоплазм, було ефективним у 82,4 % пролікованих жінок. Доведена безпечність запропонованої схеми.
8. Клінічний ефект запропонованої схеми лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та супутні запальні захворювання геніталій, за наявності інфікованості молікутами, достовірно реалізується у зменшенні частоти рецидивування інфекцій сечових шляхів, у тому числі гострого неускладненого пієлонефриту, в середньому з 1,16 у групі порівняння до 0,35 рецидивів на рік — у досліджуваній групі.

Список використаної літератури

1. *Возіанов О. Ф., Пасечніков С. П., Лісовий В. М.* та ін. Новий підхід в диференціальній діагностиці стадій гострого пієлонефриту // *Експериментальна і клінічна медицина*. — 2000. — № 1. — С. 139-142.
2. *Медицинская микробиология* / Под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 1200 с.
3. *Руденко А. В., Пасечніков С. П., Митченко М. В.* Спосіб лікування жінок, хворих на гострий неускладнений та загострення хронічного пієлонефриту. — Патент № 109850, UA, МПК (2015.01) A61K 35/74. — Опубл. 12.10.2015.— Бюл. № 19.
4. *Руденко А. В., Пасечніков С. П., Митченко М. В.* та ін. Особливості перебігу гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку в залежності від таксономічної належності збудників запального процесу // *Урологія*. — 2017. — 21, № 1. — С. 54-61.
5. *Руденко А. В.* Роль *Mycoplasma hominis* в етиології та патогенезі нефрологічних і урологічних захворювань: Автореф. дис. ... докт. біол. наук. — Киев, 1985. — 45 с.
6. *Федорова О. А.* Пиелонефрит (Часть 1) // *Therapia*. — 2016. — № 5. — С. 6-11.
7. *Al-Badr A.* Recurrent urinary tract infections management in women: a review // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* — 2013. — 13. — P. 359-367.
8. *Foxman B.* Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, riskfactors and disease burden // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2014. — 28. — P. 1-13.
9. *O'Brien V. P.* Are you experienced? Understanding bladder in nate immunity in the context of recurrent urinary tract infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2015. — 28. — P. 97-105.
10. *Ortega M., Marco F., Soriano A.* et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteremic acute pyelonephritis in women // *J. Infect.* — 2013. — 66. — P. 193-196.
11. *Schmiemann G., Kniehl E., Gebhardt K.* et al. The diagnosis of urinary tract infection. A systematic review // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — 107. — S. 361-367.

Одержано 20.05.2017

ІНФОРМАТИВНОСТЬ МІКРОБІОЛОГІЧЕСЬКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ЖЕНЩИН

А. В. Руденко, С. П. Пасечников, Н. В. Митченко, О. Н. Бавина, В. В. Третяк

Государственное учреждение “Институт урологии НАМН Украины”, 04053 Киев

У 246 больных острым неосложненным пиелонефритом (ОМП) проведено комплексное исследование биологического материала из мочевых и половых путей до начала антимикробной терапии. Установлена высокая суммарная инфицированность мочевых (91,9 %) и половых путей (84,5 %) классическими бактериями (КБ) и молликутами (*M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.*). Совпадение инфицированности мочевых и половых путей в большей степени наблюдалось при обнаружении молликутов (65,8 %). КБ выявлялись чаще в мочевых путях, чем в половых (67,5 % против 37,0 %); молликуты — в равной мере (в 69,5 % и 67,5 %). В мочевых путях молликуты чаще находились в ассоциации с бактериями (45,1 %), а в половых — в монокультуре (44,7 %). Среди молликутов прева-

лировали уреоплазмы как в мочевых (63,8 %), так и в половых путях (62,7 %). Частота детекции ДНК уреоплазм показала трехкратное преимущество *U. parvum* над *U. urealyticum*. Диагностический уровень IgG-антител к микоплазме и уреоплазме документировано у 54,5 % больных. Инфицированность мочевых и половых путей микстинфекцией КБ и молликутов отягощало течение ОНП у 86,3 % больных. Применение предложенной схемы лечения больных при наличии инфицированности молликутами (дополнительное назначение доксицилина, препарата Биоспорин и иммуноглобулинов человека против микоплазм и уреоплазм) повышало эффективность лечения до 82,4 %. Клинический эффект реализовался в уменьшении рецидивов инфекций мочевых путей (в среднем с 1,16 до 0,35 в год).

INFORMATION VALUE OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTIC FOR IMPROVING THE TREATMENT EFFICIENCY OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN WOMEN

A. V. Rudenko, S. P. Pasechnikov, M. V. Mitchenko, E. N. Bavina, V. V. Tretiak

State institution "Institute of Urology NAMS Ukraine", 04053 Kyiv

In 246 patients with acute uncomplicated pyelonephritis (AUP), a complex research of biological material from the urinary and genital tracts was conducted before the start of antimicrobial therapy. A high total infection of urinary (91.9 %) and genital tract (84.5 %) by classical bacteria (CB) and mollicutes (*M. hominis* and/or *Ureaplasma spp.*) was determined. The incidence of infection of the urinary and genital tract was more closely observed in the detection of mollicutes (65.8 %). CB were detected more often in the urinary tract than in the genital (67.5 % vs 37.0 %); the mollicutes — equally (69.5 % and 67.5 %). In the urinary tract, the mollicutes were more often associated with bacteria (45.1 %), in the genital — in monoculture (44.7 %). Among mollicutes predominated ureoplasmas both in urinary (63.8 %) and in the genital (62.7 %) tracts. The ureoplasm DNA detection frequency showed a threefold advantage of *U. parvum* over *U. urealyticum*. The diagnostic level of IgG-antibodies to mycoplasma and ureoplasma has been documented in 54.5 %. Infection of the urinary and genital tracts by BC and mollicutes (micstiinfection) led to an increase in the number of patients with severe course of the disease (86.3 %). Infection of the urinary and genital tract with micstiinfection of the BC and mollicutes burdened the course of ONP in 86.3 % of patients. The application of the proposed regimen for the treatment of patients with the presence of infection by mollicutes (additional use of doxycycline, the preparation of biopsporin and human immunoglobulins against mycoplasmas and ureoplasmas) increased the efficiency of treatment to 82.4 %. The clinical effect was realized in reducing relapses of urinary tract infections (an average of 1.16 to 0.35 per year).