Державна установа «Інститут урології Національної

академії медичних наук України»

**Мітченко Микола Вікторович**

УДК 616.61-002.3-036.11-02-092-08-055.2

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

**ХВОРИХНА ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ**

**(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.06 – урологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державній установі «Інститут урології НАМН України».

**Наукові консультанти**:

доктор медичних наук,професор,**Пасєчніков Сергій Петрович,**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

МОЗ України, завідувачкафедри урології;

 доктор біологічних наук,професор **Руденко Адель Вікторівна,**

ДУ «Інститут урології НАМН України», завідувачка лабораторії мікробіології, вірусології та мікології.

**Офіційні опоненти**:

доктор медичних наук, професор **Стусь Віктор Петрович,**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**,**

 завідувач кафедри урології;

 доктор медичних наук,професор **Головко Сергій Вікторович**,

Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України,начальник клініки урології;

доктор медичних наук, професор **Венцківська Ірина Борисівна,**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства і гінекології №1

Захист відбудеться «\_08\_\_\_»\_\_вересня\_\_2020 р.о «\_13-00\_» годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при ДУ «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут урології НАМН України»за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-а.

Автореферат розісланий «\_07\_»\_\_серпня\_\_ 2020 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

к. мед. н., с. н. с. Л.М.Старцева

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Актуальність інфекцій сечових шляхів (ІСШ), у тому числі гострого неускладненого пієлонефриту (ГНП), як медико-соціальної проблеми у жінок репродуктивного віку, визначається не тільки значною поширеністю, а й труднощами етіологічної діагностики, а відтак і ефективного лікування. Залишається недостатньо вивченим питання щодо джерел та шляхів інфікування сечових шляхів і нирок (Пасєчніков С.П. та співавт., 2013; JohnsonJ.R. etal., 2018).

Особливі труднощі виникають, коли ГНП у хворих перебігає на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза (ХЗХОМТ) і має рецидивуючий перебіг (Старущенко Т. Є., 2015; Дубоссарская З. М. и др., 2017). У більшості жінок із захворюваннями, зумовленими інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), у біоматеріалі зі статевих шляхів і у сечі виявляють схожі мікроорганізми, тропні до слизових оболонок як сечових, так і статевих шляхів (Анфілова М. Р., 2016; Котова Г. С. и др., 2018; BakaS. etal., 2009). Отже, відсутність санації статевих шляхів унеможливлює ефективне лікування хворих на сечові інфекції і становить загрозу повторного висхідного інфікування сечових шляхів, що вимагає зміни тактики лікування цієї категорії хворих (HowittB. E., 2019; GeerlingsS. E., 2016).

Чинниками ГНП найчастіше виступають класичні бактерії родини *Enterobacteriaceae*, насамперед – *E.coli* (до 70-95%)(HeytensS. etal., 2017;WileyE. etal., 2019). Причиною ІСШ зазвичай є не один, а кілька збудників, наприклад, спостерігається часте поєднання класичної *E.coli* з внутрішньоклітинними або протозойними інфекціями, особливо у жінок раннього репродуктивного віку (AverbeckM.A. etal., 2018). Разом із тим, у 15-20% хворих не вдається виявити бактеріальний збудник. Це пов'язано з можливою участю атипових збудників – бактерій, що не мають клітинної стінки – молікутів. Віднесеним до молікутів *Mycoplasmahominis* та *Ureaplasmaspp.* притаманні властивості як бактерій, так і вірусів, а також внутрішньоклітинний паразитизм (FoschiC. etal., 2018; TrachtenbergS., 2005). Крім того, А. В. Руденко (1985) вперше довела, що *M.hominis* викликає запальні захворювання не тільки статевих органів у жінок і чоловіків, а й виступає чинником запального процесу в нирках.

На даний час не існує чіткого алгоритму мікробіологічної діагностики ГНП, участь молікутів у патогенезі запальних захворювань сечових і статевих шляхів залишається достеменно не вивченою, що не дозволяє виробити єдині рекомендації стосовно лікування запальних захворювань геніталій та сечових шляхів, зумовлених цими збудниками, і становить загрозу повторного висхідного інфікування сечових шляхів.

Проблема рецидивуючого перебігу ІСШ також залишається актуальною і не вирішеною, що не може задовольнити урологів і вимагає прийняття дієвих рішень. Причин існує декілька: не встановлено спектр можливих етіологічних чинників запального процесу, суттєве зниження імунного (насамперед – локального) захисту макроорганізму, й головне, що для атипових збудників не вивчено імунопатогенез, що не дозволяє застосувати етіотропну та адекватну імунотропну й патогенетичну терапію (Колесник Н.А. та ін., 2011;BrubakerL. etal., 2018).

Вивчення стану місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у клінічних умовах довело наявність суттєвих порушень останнього, що слід вважати одним із найважливіших патогенетичних ланцюгів розвитку та рецидивування ГНП (FahrbachK. M. etal., 2013; O'BrienV. P. etal., 2015).Виходячи із сучасного уявлення щодо патогенезу рецидивуючих ІСШ на тлі ХЗХОМТ за інфікування ІПСШ, як інфекцій з хронічним перебігом і схильністю до персистенції, очевидною стає необхідність імунотропного лікування, як компонента комплексної терапії (TsaganosT. etal., 2016).

Запобігти імуносупресії, до якої часто призводить використання антибіотиків, можна застосуванням пробіотиків, що не тільки нівелює шкідливий вплив антибактеріальних засобів на мікрофлору кишечнику та піхви, а й нормалізує показники імунного статусу. Місцеве застосування пробіотиків здатне відновлювати біоценоз піхви, стимулювати синтез секреторних IgA та IgM слизових оболонок (Венцьківська І. Б. та ін., 2017).

Не викликає сумніву, що вирішення проблеми інфекційно-запальних захворювань як сечової, так і статевої систем у жінок репродуктивного віку знаходиться у площині об'єднання зусиль усіх зацікавлених спеціалістів – урологів, гінекологів, мікробіологів та імунологів. У зв’язку з цим розробка чіткого, науково обґрунтованого алгоритму мікробіологічної й імунологічної діагностики та персоніфікованого протирецидивного лікування хворих на ГНП на тлі ХЗХОМТ залишається однією з актуальних проблем в урологічній і гінекологічній практиці, має важливе соціальне значення, а дослідження, спрямовані на вивчення взаємозв'язку інфікування збудниками різної таксономічної належності сечостатевих шляхів і рецидивного перебігу ІСШ, своєчасні та необхідні, що й стало обґрунтуванням обраної теми дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України» і є фрагментом планових науково-дослідних робіт: номери державної реєстрації 0107U000764 та 0111U002100. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол № 1 від 28.02.2020 р.).

**Мета дослідження**: підвищити ефективність лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит шляхом удосконалення мікробіологічної діагностики, вивчення особливостей патогенезу захворювання залежно від біологічних властивостей збудників і факторів мукозального імунітету, розробки й апробації персоніфікованої схеми лікування хворих із впливом на всі джерела інфекції та стан імунітету.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити інфікованість біоматеріалу із сечових та статевих шляхів збудниками різної таксономічної належності у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит із використанням запропонованого комплексу методів мікробіологічної діагностики.

2. Вивчити стан специфічного гуморального імунітету у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит за допомогою серологічних методів дослідження.

3. Дослідити стан клітинних факторів імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит.

4. Вивчити стан гуморальних факторів місцевого імунітету у сечі та змивах із піхви хворих на гострий неускладнений пієлонефрит.

5. З´ясувати можливість розвитку аутоімунних реакцій(протиниркові аутоантитіла) у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит за наявності збудників різної таксономічної належності.

6. Визначити особливості клінічного перебігу гострого неускладненого пієлонефриту залежно від таксономічної належності збудників запального процесу.

7. Створити експериментальні моделі пієлонефриту та запального процесу матки на лабораторних тваринах за допомогою клінічних ізолятів *Ureaplasmaparvum*і вивчити особливості розвитку запального процесу нирок, матки та віддалених органів.

8. Обґрунтувати, розробити та оцінити ефективність запропонованої схеми лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит і супутні хронічні запальні хвороби органів малого таза за наявності інфікування класичними бактеріями й молікутами сечових і статевих шляхів.

*Об’єкт дослідження*: гострий неускладнений пієлонефрит у хворих на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза та інфікування сечових і статевих шляхів молікутами (*Mycoplasmahominis* та *Ureaplasmaspp.).*

*Предмет дослідження*: видовий спектр інфекційних збудників ГНП на тлі ХЗХОМТ; клінічний перебіг та стан факторів мукозального імунітету залежно від таксономічної належності збудників захворювання; запальний процес нирок і матки у кролиць, зумовлений клінічним ізолятом *Ureaplasmaparvum*в умовах експерименту; ефективність та безпечність застосування запропонованої схеми лікування хворих на ГНП із санацією сечових і статевих шляхів від молікутів (*Mycoplasmahominis* та *Ureaplasmaspp.*).

**Методи дослідження: к**лінічні (загально-клінічний, біохімічний, ультразвуковий), мікробіологічні (культуральний, культурально-ферментативний, молекулярно-генетичний), серологічні, імунологічні, гістологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше експериментально доведено, що при моделюванні пієлонефриту незалежно від способу локального введення клінічного ізоляту *U.parvum*лабораторним тваринам (у сечовід або тканину матки),як у статевих, так і в сечових шляхах розвивається первинно хронічний запальний процес, відмінний від бактеріального. Констатовано генералізовану уреаплазменну інфекцію (легені, печінка, щитоподібна залоза та ін.), яка супроводжувалася дисемінацією збудника у віддалені органи й розвитком системного патологічного процесу, що було підтверджено суттєвим підвищенням титрів специфічних антитіл до уреаплазм та біохімічними змінами показників крові.

Розширено дані щодо видового спектра збудників гострого неускладненого пієлонефриту на тлі ХЗХОМТ. Доведено, що важкий перебіг ГНП у хворих зумовлено інфікуванням сечових і статевих шляхів класичними бактеріями в асоціації з молікутами (*M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp.*), які ідентифіковано у двох третин обстежених пацієнток.

Встановлено одночасне інфікування сечових і статевих шляхів*M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*. у хворих на ГНП та супутні ХЗХОМТ, що підтвердило наявність джерела інфекції у статевих шляхах.

Доведено, щоу хворих на ГНП відбувається формування специфічного імунітету (діагностичний рівень IgG-антитіл у сироватці крові) стосовно молікутіводночасно зіндикацією*M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*.у сечових і статевих шляхах, що свідчить про їх причетність до розвитку запального процесу.

Встановлено суттєво підвищені рівні гуморальних факторів мукозального імунітету в сечі (лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази, С3-компонента комплементу, sIgA, IgA, IgМ, IgG, ФНП-α, інтерлейкіну-10) саме у хворих на ГНП, сечові шляхи яких інфіковані молікутами (монокультура). Виявлено одночасне підвищення титрів протиниркових аутоантитіл та діагностичні рівні IgG-антитіл до молікутів у сироватці крові.

Вперше доведено, що ГНП на тлі супутніх ХЗХОМТ за наявності інфікування *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*. сечових і статевих шляхів хворих зумовлює рецидивуючий перебіг пієлонефриту, що обґрунтовує застосування додаткової персоніфікованої терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано у хворих на ГНП до початку емпіричної антибактеріальної терапії, одночасно з урологічним, проводити гінекологічне обстеження для встановлення супутніх ХЗХОМТ і відбору біологічного матеріалу із статевих шляхів для проведення культурального, культурально-ферментативного, молекулярно-генетичного та серологічного досліджень.

Висока частота збігу результатів культурально-ферментативного методу та полімеразної ланцюгової реакції (до 93,3%) у дослідженні щодо індикації *M.hominis* і *Ureaplasma spp.* у біологічному матеріалі від хворих на гострий неускладнений пієлонефрит дозволяє використовувати їх результати в клінічних умовах незалежно від методу, яким проведено ідентифікацію молікутів.

Розроблений алгоритм обстеження хворих на гострий неускладнений пієлонефрит з обов’язковим визначенням інфікування статевих шляхів дозволив встановити, що після стандартного урологічного лікування майже 70% хворих потребують додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових і статевих шляхів молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Доведено після клінічної апробації ефективність запропонованої схеми лікування хворих на ГНП із супутніми ХЗХОМТ за наявності інфікування класичними бактеріями і молікутами (*M.hominis*та*Ureaplasmaspp*.) сечових і статевих шляхів. Запропоновано застосування, крім базового лікування, додаткової антибактеріальної терапії доксицикліном, специфічної імунотерапії імуноглобулінами людини проти мікоплазм і уреаплазм, пробіотику Біоспорин перорально й інтравагінально, Лактобактерину інтравагінально.

Клінічний ефект запропонованої схеми лікування реалізувався у профілактиці рецидивування інфекцій сечових шляхів. Результат лікування за даними мікробіологічного дослідження характеризувався ерадикацією бактерій, мікоплазм й уреаплазм із сечових і статевих шляхів.Інтравагінальне введення пробіотиків у комплексній терапії хворих на гострий неускладнений пієлонефрит на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза забезпечило відновлення мікробіоценозу та стану місцевого імунітету слизової оболонки піхви жінок.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачеві належить вибір теми роботи. Спільно з науковими консультантами визначено напрями і дизайн досліджень, обґрунтування мети, завдань і способів їх вирішення. Автором самостійно виконано пошук та аналіз наукової літератури; здійснено набір матеріалу й формування клінічних груп, проведено лікування хворих (базове та за запропонованим методом); оформлення первинної документації; створено комп’ютерні бази одержаних даних, здійснено статистичну обробку, проведено аналіз та наукове трактування результатів проведеної роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Також автор брав участь у проведенні експерименту, оформленні протоколів. Самостійно написана й оформлена дисертація та автореферат. У наукових публікаціях, заявках на запропоновані винаходи, що виконано із співавторами, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: власноруч виконані статистична обробка і оформлення статей. Дисертантом не використовувалися результати та ідеї співавторів публікацій. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконано автором особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали та основні положення дисертаційної роботи представлено та обговорено на наук.-практ. конференціях: конгресі «Всесвітній день нирки в Україні» (Київ, 13 березня 2008), Українській науково-практичній конф. з міжнар. участю «Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології» (Київ, 21-22 квітня 2010), ДУ «Інститут урології НАМН України» (Київ, 25 травня 2010 та 18 квітня 2014), European Academy of Allergy and Immunology 29-th EAACI Congress (London, 5-9 June 2010), конгресах Асоціації урологів України (Одеса, 16-18 вересня 2010; Трускавець, 17-18 жовтня 2013; Київ, 18-20 червня 2015; 21-23 квітня 2016; 15-17 червня 2017; 14-16 червня 2018; 13-15 червня 2019), IV Національному конгресі «Людина та ліки – Україна» (Київ, 23-25 березня 2011 та 21-22 березня 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації» (Київ, 12-13 квітня 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні аспекти технологій в урології» (Київ, 22-23 березня 2012), ІІ конгрессе нефрологов новых независимых государств (Алмати, Казахстан, 25-27 апреля 2012), науково-практичних конференціях сексологів та андрологів України «Фармакотерапія в сексології, андрології і урології» (Київ, 20-21 вересня 2012) і «Актуальні питання сучасної сексології та андрології» (Київ, 19-20 травня 2016 та 17-18 травня 2018), II та ІІІ міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 18-20 квітня 2013 та 14-16 жовтня 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Передовые решения в науке и практике: научные гипотезы, новизна и апробация» (Москва, 15 серпня 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Новітні технології в урології та андрології» (Київ, 19-20 вересня 2013), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікуванні в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 8-9 жовтня 2015; 2-3 жовтня 2018; 3-4 жовтня 2019), V міжнародному медичному конгресі «Роль сучасних лабораторних методів в діагностиці інфекційних хвороб та ускладнень» (Київ, 19-21 квітня 2016), III international scientific conference «Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century» (Kyiv, 19-20 Арril 2018), Всеукраїнській Таврійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, лікування дерматозів і інфекцій, що передаються статевим шляхом» (Херсон, 7-8 червня 2018), симпозіумі з міжнародною участю «Урогенітальні інфекції. Міждисциплінарний підхід» (Київ, 2-3 листопада 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним «Читанням» пам’яті акад. Л.В.Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (Київ, 10-11 жовтня 2019).

**Впровадження результатів дослідження.** Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси на кафедрі урології НМУ ім. О.О. Богомольця, НМАПО ім. П.Л. Шупика; у клінічну практику Київської міської клінічної лікарні №3; Олександрівської клінічної лікарні м. Києва; Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова»; клініки урології Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України, м.Київ; обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського ПОР, Закарпатської обласної клінічної лікарні, Черкаської обласної лікарні, КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» ДОР; ДНУ «НПУ профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 48 наукових праць (3 самостійно), із них: 22 у фахових наукових виданнях, 9 статей,17 тез. Одержано 2 патенти.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена державною мовою на 344 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділів з описом власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та 11 додатків. Робота ілюстрована 64 рисунками, 54 таблицями, з яких 8 знаходяться у додатках. Список використаних джерел містить 414 найменувань, із них 208 кирилицею та 206 латиницею.

 **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи дослідження.**Дослідження проводилося у відділі запальних захворювань (клінічна база – Олександрівська клінічна лікарня м. Києва) і лабораторії мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМН України». Експериментальний фрагмент виконано спільно з лабораторією патоморфології та клінічною лабораторією ДУ «Інститут урології НАМН України». У дослідження залучено 246 хворих на ГНП та 23 клінічно здорові жінки репродуктивного віку. Експериментальну частину дослідження виконано на 32 лабораторних тваринах (рис. 1).

Середній вік обстежених хворих становив 25,6±2,8 роки. Переважна більшість хворих на ГНП (85,0%) – це жінки віком 18-30 років, що відповідає молодому, найбільш сексуально активному віку.

Хворі жінки були госпіталізовані за невідкладними показаннями. ГНП діагностували згідно протоколу ведення хворих на ГП, затвердженого Наказом МОЗ України № 604 від 06.12.2004 р. та міжнародним рекомендаціям з лікування інфекцій сечових шляхів. Проведено: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, гематологічний й біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, дослідження біологічного матеріалу (мікробіологічне, молекулярно-генетичне, імунологічне). Додатково хворих обстежено гінекологом. Апаратні дослідження включали УЗД й інфузійну урографію з виконанням заключного знімка в положенні стоячи.

Здорові жінки (n=23)

(референтна група)

Лабораторні тварини (n=32)

Хворі на ГНП(n=246)

2006-2013 роки

Базове лікування хворих на ГНП в урологічному стаціонарі (n=246))

Вибірка хворих для проспективного дослідження (n=93)

**Група А** (дослідна)

n=34

запропоноване за власним патентом

лікування

**проведено**

**Група С** (порівняння)

n=28

запропоноване за власним патентом лікування

**не проводилося**

**Група В** (порівняння)

n=31

запропоноване за власним патентом лікування

**не проводилося**

**Контрольне обстеження** – огляд уролога, гінеколога, мікробіологічна діагностика, імунологічні дослідження

**Спостереження упродовж 1 року**

Оцінка рецидивування ІСШ (n=93)

Рис. 1 Дизайн дослідження

*Критеріями включення* пацієнток у дослідження був гострий неускладнений пієлонефрит, репродуктивний вік жінки (18-49 років), підписання хворою інформованої згоди на участь у дослідженні.

*Критеріями виключення* стали –менструація, вагітність, онкологічні та інфекційні захворювання, важкі супутні захворювання у стадії декомпенсації, клінічні прояви дисбіозу кишечнику, прийом антимікробних препаратів протягом останнього місяця (системно чи інтравагінально), алергічні реакції або антибіотик-асоційована діарея щодо цефалоспоринових і фторхінолонових препаратів, невиконання протоколу дослідження, ускладнення перебігу ГНП уросепсисом, ескалація антибактеріальної терапії (зміна препарату, збільшення дози), клінічно значимі відхилення лабораторних показників.

З урахуванням анамнезу захворювання хворих розподілено на три групи:I групу (n=109) склали пацієнтки, що вперше захворіли на ГНП, II групу (n=51) – з уперше діагностованим ГНП та хронічним рецидивуючим циститом, III групу (n=86) – з рецидивуючим ГНП. Виділено три варіанти клінічного перебігу (ВКП) захворювання: легкий (n=105), середньої важкості (n=90) та важкий (n=51).За результатами мікробіологічної діагностики хворих розподілено на чотири групи: до 1 групиувійшли 55жінки, в сечових шляхах яких визначали тільки КБ; у 2 групу – 111 хворих, в яких ідентифіковано бактерії разом із молікутами; у третю – 60 жінок із наявністю тільки молікутів.У 20 пацієнток 4 групи вищевказані збудники не виокремлено.

Згідно з оглядом гінеколога більшість пацієнток (54,9%) відзначали мінімум два з наступних симптомів: появу або зміну вагінальних виділень, неприємний запах із статевих органів, свербіж, дискомфорт у піхві під час чи після статевого акту (диспареунія). Анамнестично в усіх хворих підтверджено наступні фактори ризику ІПСШ: відсутність бар’єрної контрацепції, новий сексуальний партнер за останні три місяці, незаміжня, молодий сексуально активний вік (вік 85% обстежених пацієнток становив до30 років). Проаналізовано наявність супутніх хронічних запальних хвороб органів малого таза (ХЗХОМТ) у обстежених хворих на ГНП (рис. 2). Від одного до чотирьох супутніх ХЗХОМТ на момент госпіталізації встановлено у 211 (85,8%) обстежених. Домінували кольпіт, ерозія шийки матки (ЕШМ)та хронічний сальпінгіт.



Рис. 2 Частота супутніх ХЗХОМТ у хворих на ГНП (n=246)

Для підвищення ефективності мікробіологічної діагностики застосовано комплекс сучасних методів визначення етіологічного чинника захворювання: культуральний (для ідентифікації класичних бактерій), культурально-ферментативний (для виявлення мікоплазм і уреаплазм), молекулярно-генетичний (для ампліфікації ДНК молікутів у полімеразній ланцюговій реакції, ПЛР),серологічний (для визначення рівня специфічних IgG до ймовірних збудників).Крім забору середньої порції сечі до початку антимікробної терапії гінеколог проводив відбір проб зіскрібків слизової оболонки сечівника (ЗСОС), зіскрібків слизової оболонки цервікального каналу (ЗСОЦК) та змивів із піхви.

З метою кількісного визначення бактерій і грибів одержаний матеріал (сеча, ЗСОС,ЗСОЦК, змиви з піхви) висівали на тверді поживні середовища – агари: кров’яний, м’ясо-пептонний, жовточно-сольовий, Ендо або Левіна, Сабуро за Родоманом. Розраховували показник мікробного числа кожного з видів бактерій та виділяли чисті культури за наявності асоціацій. Ідентифікацію виділених бактерій і грибів здійснювали за Bergey’s, чутливість бактерій до антибіотиків та грибів до антимікотиків визначали із використанням стандартних комерційних дисків,просочених антибіотиком (Покровский В.И., 2010).Молікути (*M.hominis* та *Ureaplasmaspp*.) виокремлювали культурально-ферментативним методом (КФМ) за допомогою тест-систем МycoplasmaIST 2 фірми BioМerieux (Франція). Специфічні нуклеотидні послідовності ДНК *Ureaplasmaurealyticum/parvum*,*М.hominis*,*C.trachomatis*,вірусу простого герпесу 1/2 (ВПГ ½) та цитомегаловірусу(ЦМВ) визначали за методом ПЛРіз використанням праймерів та обладнанняфірм ДНК-технологія, Біоком та Амплісенс (Росія) згідно з інструкцією виробника.

Серологічне дослідженнясироватки кровівиконано у235 хворих на ГНПта 8 жінок референтної групиізвстановленням рівня специфічних IgG-антитіл до ВПГ ½, ЦМВ, *C.trachomatis,Ureaplasmaspp., М.hominis* за використання тест-систем для імуноферментного аналізу (ІФА) (Сalbiotech, Німеччина; DRG, США; Orgenics, Ізраїль; Вектор-Бест, Росія).Оптичну щільність визначали за допомогою імуноферментного аналізатораStatFax 2100 (США).

Імунологічні дослідження виконано 138 хворимна ГНП упродовж першої доби після потрапляння до стаціонару та 23 клінічно здоровим жінкам. Функціональний стан фагоцитуючих клітин уЗСОС та ЗСОЦКоцінювався запоказником фагоцитозу (ПФ) та фагоцитарним числом (ФЧ) (Федосеева В.И., 1993); показником інтенсивності внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму нейтрофілів (Нф) та моноцитів (Мц) у реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнта активації (К.акт.), який відповідає їх резервним можливостям і визначається як співвідношення між спонтанним та індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) НСТ-тестами (ParkB.H., 1968).

За методом ІФА у сечі та змивах із піхви визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G, лактоферину (ЛФ) та секреторного IgА (sIgA) (Вектор-Бест, Росія); концентрацію С3-компонента комплементу (С3) (Полігност, Росія), секреторного компонента (SC) (Цитокін, Росія), фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) (Procon, Росія), лізоциму, мієлопероксидази (МПО) та β-дефензину-2 людини (hВD-2) (Immunodiagnostik, Німеччина), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та ІЛ-15 (Invitrogen, Канада).

Для уніфікації одержаних результатів щодо гуморальних факторів у змивах із піхви використовували розрахунок встановленоїконцентрації на 1 мг білка в рідині. Концентрацію білка визначали за методикою Бредфорд (Скоупс Р.К., 1985). Імунологічне обстеження хворих груп А, В, С у проспективному дослідженні проводилося двічі: при госпіталізації хворих до урологічного стаціонару та одночасно з контрольною мікробіологічною діагностикою при оцінці результатів проведеного лікування (через 4-6 тижнів після закінчення застосування антибіотиків).

Ступінь аутосенсибілізації організму хворих на ГНП оцінювали за рівнем аутоантитіл (а-АТ) класу IgGдо мембранного антигену паренхіми нирки КiМ-05-40 (аніонного білка мембранної фракції нирок із молекулярною масою 40 кД), які визначализ використанням ІФА-тест-систем ЭЛИ-Нефро-Тест (Иммункулус, Росія).

Для поглибленого розгляду проблеми і з’ясування сутності та особливостей хвороби експериментальні дослідження проведено на 32 кролицях породи Шиншила масою 2,5 кг віком 5 місяців. З цією метою здійснено моделювання пієлонефриту за Пратом (PratV., 1958). У другій моделі викликано запальний процес матки. Для інфікування тварин використано два штами *U.parvum*, виділених із сечі та зіскрібків цервікального каналу хворих на ГНП, за умов підвищеного рівня IgG-антитіл до уреаплазми в сироватці крові за даними ІФА. Біовари уреаплазм визначали методом ПЛР. Штами пройшли в лабораторії не більше трьох пасажів. Титри уреаплазм становили.105 КУО у інфікуючій дозі.

При створенні моделі пієлонефриту (I експериментальна група – 10 тварин) застосовано техніку оперативного втручання під загальною анестезією (тіопентал натрію внутрішньовенно у дозі 30 мг/кг): проводили правобічну люмботомію, виділяли правий сечовід і під нього підводили шовкову нитку, обидва кінці якої виводили на шкіру через м’язи спини й зав’язували для створення тимчасового перегибу сечоводу. Після закінчення цієї процедури у сечовід вище місця перегибу вводили 0,5 мл суспензії *U.parvum* і зашивали рану. Через 24 години лігатуру на шкірі пересікали й витягували. Пасаж сечі після зняття лігатури відновлювався.Моделювання запального процесу матки у кролиць (ІІ експериментальна група – 10 тварин) проводили інтраопераційним введенням 0,5 мл суспензії *U.parvum* у правий ріг матки під аналогічною загальною анестезією.У 8 кролиць груп порівняння під час операції замість інфекту застосовано 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl. Чотири неінфіковані тварини склали контрольну групу і спостерігалися без проведення оперативного втручання.За тваринами наглядали упродовж 90 діб із проведенням дослідження зразків крові для вивчення динаміки біохімічних показників (на 18, 30, 40, 50, 60, 90 добу). Серологічні дослідження виконували за допомогою реакції нейтралізації за стандартною методикою із застосуванням антигену *U.parvum*. Щомісяця проводили посіви сечі, використовуючи культуральний метод дослідження, щоб виключити наявність класичних бактерій, та культурально-ферментативий метод – для ідентифікації уреаплазм.Тварин виводили з експерименту шляхом внутрішньовенного введення летальних доз тіопенталу натрію. Для гістологічних досліджень тканину нирок та інших органів фіксували у 10% нейтральному формаліні протягом 48 годин, після чого зневоджували у висхідній батареї етанолу і заливали парафіном. Для гістологічних досліджень виконували зрізи з парафінових блоків на санному мікротомі товщиною 5 мкм й фарбували гематоксилін-еозином.

В урологічному стаціонарі процес лікування всіх хворих на ГНПрозпочинався після забору біоматеріалу із сечових і статевих шляхів і передбачав тільки базову допомогу згідно з протоколом ведення хворих на ГП, затвердженого Наказом МОЗ України № 604 від 06.12.2004 р., таміжнародними рекомендаціямищодо лікування ІСШ: антибіотики, спазмолітики, нестероїдні протизапальні засоби, за показаннями – дезінтоксикаційна терапія.

Усі хворі, відповідно до протоколу ведення хворих на ГП,отримували невідкладну «стартову» антибактеріальну терапію (АБТ), яка призначалася емпірично, тобто ґрунтувалася на знаннях етіологічної характеристики найбільш вірогідних збудників та їх регіональної антибіотикочутливості.Для лікування хворих на ГНП жінок обрано цефтриаксон.Одночасно застосовувався фторхінолоновий препарат ципрофлоксацин. Цефтриаксонпацієнтки одержуваливнутрішньовенно або внутрішньом’язово, по 2,0 г на добу упродовж7 діб за легкого перебігу та 10 діб – за середньої важкості й важкому ВКП. Ципрофлоксацин застосовувався перорально по 1,0 г на добу упродовж 14 діб. Таким чином, перші 7-10 діб АБТ була комбінованою, надалі – монотерапією. У всіх 246 пацієнток консервативна антимікробна терапія мала успіх. Жодна із пацієнток не вимагала оперативного втручання.

Згідно з результатами мікробіологічної діагностики, проведеної під час потрапляння до урологічного стаціонару, після регресу проявів гострого пієлонефриту, виписки та повної реалізації базової антимікробної терапії, призначеної урологом, за показаннями проводилося призначене гінекологом амбулаторне лікування супутніх ХЗХОМТ за наявності інфікування сечових і статевих шляхів бактеріями й молікутами за запропонованою схемою.

*Критеріями включення* пацієнток у подальше проспективне дослідження стали документоване інфікування сечових шляхів молікутами або класичними бактеріями. *Критеріями виключення* – алергічні реакції або антибіотик-асоційована діарея щодо тетрациклінових препаратів, невиконання протоколу дослідження.

У проспективній частині дослідження взяли участь 93 пацієнтки. Для запобігання рецидивуванню гострого пієлонефриту запропоновано удосконалену схему лікування хворих на ГНП, перебіг якого відбувався за наявності ХЗХОМТ. Так, 34 пацієнтки (при виявленні молікутів) одержували додатковозапропоноване за власним патентом амбулаторне лікування у гінеколога і склали дослідну групу А. Інші хворі, які не отримували специфічного гінекологічного лікування, були розподілені на дві групи порівняння: 31 пацієнтка, сечові шляхи яких інфіковано молікутами (група В) та 28 пацієнток, у сечових шляхах яких молікути не виявлено (група С). Стаціонарне урологічне лікування пацієнток, що увійшли до груп спостереження А, В, С, відповідало тактиці лікування хворих загальної вибірки.

Після виписки зі стаціонару та закінчення терапії, призначеної урологом, за наявності супутнього запального процесу геніталій, зумовленого мікоплазмами та уреаплазмами, призначали доксициклін по 0,1 г (у першу добу – 0,2 г) перорально, два рази на добу, упродовж 9 діб. Антибіотикотерапія інфекції, що зумовлена мікоплазмами та/або уреаплазмами, проводилася згідно з вітчизняним протоколом ведення хворих (наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р.) із застосуванням доксицикліну. Одночасно з курсом доксицикліну призначали антимікотик флуконазол по 50 мг на добу перорально, упродовж 9 діб. Після курсу доксицикліну хворі одержували специфічну імунотерапію рідкими імуноглобулінами людини проти мікоплазм та уреаплазм (Уреаплазма-імун, Мікоплазма-імун) по 3,0 мл внутрішньом’язово, через кожні 48 годин, усього 7 ін’єкцій. Одночасно з імуноглобулінами призначали перорально та інтравагінально пробіотик Біоспорин.За характеристикою препарату, одна лікувальна доза сухої речовини препарату містить 1-10х109 живих мікробних клітин, серед яких: *Bacillus subtilis* – 1-8х109 та *Bacillus licheniformis* – 0,1-2х109, яку розводили у 3 мл фізіологічного розчину. Біоспорин використовували по одній лікувальній дозі перорально, 2 рази на добу за 30-40 хвилин до їжі, упродовж 10 діб. Інтравагінально застосовували Біоспорин шляхом введення тампонів, змочених у розчині, або зрошень по 2 лікувальні дози, 1 раз на добу на ніч, упродовж 10 діб (експозиція – 6-12 год). Закінчували курс лікування призначенням Лактобактерину (відразу після Біоспорину) інтравагінально через введення тампонів, змочених у розчині, по одній лікувальній дозі, 1 раз на добу на ніч, або у вигляді зрошень, протягом 5 діб, з експозицією 6-12 год (розводили у 3,0 мл фізіологічного розчину). До складу Лактобактерину входять живі штами лактобактерій (*Lactobacillusfermentum або Lactobacillusplantarum*). Одна доза містить не менше 2,0х109 КУО лактобактерій. Спосіб лікування запатентовано.

З метою оцінки мікробіологічної ефективності антибактеріальної терапії, яку призначали у стаціонарі хворим на ГНП, та надалі додаткового амбулаторного лікування за наявності супутніхХЗХОМТ, зумовлених молікутами, через 4-6 тижнів після закінчення курсу терапії за запропонованою схемою відбулося контрольне обстеження. Останнє однаковою мірою стосувалося йобох груп порівняння В і С після базової антибактеріальної терапії. Здійснено повторні мікробіологічні дослідження,проведеновивчення стану місцевого імунітету.Оцінка безпечності терапії визначалася за кількістю побічних ефектів: алергії, антибіотик-асоційованої діареї, гемодинамічних і неврологічних відхилень. Надалі пацієнтки спостерігалися урологом амбулаторно упродовж року. Клінічну ефективність лікування за запропонованою схемою оцінювали на фінальному візиті через 12 місяців шляхом опитування,за кількістю рецидивів ІСШ у хворих, у тому числі – ГНП, протягом усього періоду спостереження. Додаткові проміжні візити в клініку проводилися за необхідністю і вимогою пацієнток – при рецидивуванні пієлонефриту або циститу.

Статистична обробка результатів проведена із застосуванням методів параметричного і непараметричного аналізуіз залученням програми Statistica 12.Використовували критерії: Шапіро-Уілка, Колмогорова-Смірноваз поправкою Ліллієфорса (для визначення нормальності розподілення даних). Загальну характеристику хворих здійснювали методами описової статистики –розраховували середню арифметичну (М), стандартну помилку середнього значення (m), медіану (*Ме*), нижній та верхній квартилі (25%-75%). Для якісних даних виконували розрахунок абсолютного числа пацієнток із розподілу останніх у відсотках (%).

Для виявлення статистичної значущості відмінностей між показниками незалежних груп використали непарний[*t-*критерій Ст´юдента](http://medstatistic.ru/theory/tpars.html), *Н*-критерій Краскела-Уолліса та *U*-критерій Манна-Уітні. Порівняння номінальних даних відбувалося із залученням таблиць спряженості з обчисленням непараметричного критерію хі-квадрат (χ2) Пірсона з наведенням числа ступенів свободи (df).За порівняння зв’язаних вибірок із непараметричним розподілом кількісних показників використали Т-критерій Уілкоксона; для аналізу номінальних показників двох залежних виборок («до-після лікування») – тест хі-квадрат за методом МакНемара (McNemar) із поправкоюЕдвардса.Для всіх процедур вважали статистично значущим рівень p<0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

За одержаними результатами мікробіологічного дослідження біологічного матеріалу від 246 хворих на ГНП класичні бактерії у сечових шляхах виявляли у 67,5% випадків, устатевих – у 37,0% (p<0,05), основним представником КБ була *E.coli* – у 46,7% та 21,9% випадків, відповідно.З найбільшою частотою КБ спостерігали у зразках сечі (59,3%), насамперед*E.coli*(41,9%), у мазках/змивах з піхви зростала частка ентерококів (до 10%) та грибів роду *Candidaspp*. Останні в сечових шляхах знаходилися тільки в асоціації з іншими збудниками, устатевих – виділені як у монокультурі (4,0%), так і в асоціаціях (13,8%).

Частота виявлення КБ залежно від анамнезу була вищою у сечі хворих усіх груп, що порівнювалися (коливання відбувалися в межах 51,0% - 62,8% випадків, в інших зразках – не більше 14,8-38,0%); при зростанні важкості перебігу –поступово підвищуваласяу сечі – від 35,2% у пацієнток із легким ВКП, до 80,3% – у хворих із важким перебігом, частіше в монокультурі (у 38,1 та 40,7% хворих).

Молікути (*M.hominis* та *Ureaplasmaspp.*) в сечових і статевих шляхах за методом КФМ виділено у 60,5% та 56,5% хворих, частіше*Ureaplasmaspp.* – у 60,1 та 56,1%. Але застосування додатково методу ПЛР виявилозбільшення інфікованості сечових і статевих шляхів за рахунок підвищення детекції молікутів, зокрема *M.hominis.* Частота ампліфікації ДНК молікутів відзначена у68,3 та 66,6% випадків у сечових і статевих шляхах, відповідно. У 3 рази частіше виявлявся біовар *U.parvum*, ніж біовар *U.urealyticum*:у сечових шляхах в 50,4% випадків проти 17,0%, у статевих – 46,7% проти 15,6%. Частотадетекції ДНК *U.parvum*у сечі (61,2%) достовірно перебільшувала таку в ЗСОСіЗМОЦК (49,1% та 46,7%). ДНК *U.urealyticum*ампліфіковано орієнтовно на однаковому рівніу сечі та зіскрібках із сечівника і цервікального каналу (у 10,1; 15,6 і 15,6% випадків, відповідно). Уреаплазми спостерігали у сечових і статевих шляхах у 61,1% та 57,8% жінок, а в монокультурі – у 35,7 та 37,3% хворих. Майже третина хворих жінок були інфіковані *M.hominis*: збудник визначено у сечових (32,6%; на однаковому рівні у сечі та ЗСОС – у 26,4 і 29,5% випадків) та статевих (у ЗСОЦК у29,3%) шляхах хворих. ДНК*M.hominis*частіше ідентифікувалив асоціації з *U.parvum* та/або *U.urealyticum*на однаковому рівніу сечових і статевих шляхах (25,9 і 20,4%). Серед молікутів ДНК обох біоварів уреаплазм визначали майже в 2 рази частіше в сечових і статевих шляхах, ніж мікоплазм (61,6% та 57,7%, відповідно).

Порівняльний аналіз залежно від ВКП засвідчив поступове збільшення частоти індикації молікутів у хворих від легкого перебігудо важкого: *М.hominis* у сечі в 2 рази (від 18,6%), у ЗСОС – у 2,3 раза (від 20,2%), у ЗСОЦК– у 2,7 раза (від 18,9%);*U.urealyticum*– відповідно у 2,6, 4,9 та 3,5 раза й*U.parvum–*у1,1, 1,7 та 1,3 раза.

Отже, застосування двох методів (КФМ та ПЛР) значно збільшилозагальний показник інфікованості сечових і статевих шляхів хворих на ГНП до 91,9% та 84,5%, в основному, за рахунок молікутів. Одночасне виявлення молікутів у сечових і статевих шляхах констатували у 66,7% випадків із 246 хворих, а серед жінок, інфікованих молікутами (n=174),у 93,2%.Частота виявлення молікутів за двома методами зросла як у сечових (69,5%), так і у статевих (67,5%) шляхах, а кількість хворих, у яких виокремлювали тільки КБ, зменшилася до 22,4 та 14,2%, відповідно (табл. 1). Молікути частіше спостерігали у сечових шляхах в асоціації з бактеріями (45,1%); у статевих – у монокультурі (44,7%). Серед молікутів превалювали уреаплазми: 63,8% випадків у сечових та 62,7% – у статевих шляхах обстежених жінок, мікоплазми у сечових шляхах траплялися у 35,8% хворих, у статевих – у 31,7%.

Роль молікутів у перебігу запального процесу у нирках підтверджено завдяки результатам серологічної діагностики, яку проведено у 235 пацієнтокшляхом визначення діагностично значущих титрів специфічних антитіл у сироватці крові хворих жінок. Варто зауважити, що діагностичний рівень специфічних антитіл до ВПГ, ЦМВ,*C.trachomatis, M.hominis*та *Ureaplasmaspp.* у сироватці крові відзначено у 84,7% пацієнток, хоча найчастіше діагностичні титри IgG-антитіл виявляли до представників молікутів (54,5%) із рівною частотою до мікоплазм та уреаплазм (по 37,0%). Підвищений рівень IgG-антитіл до ВПГ, ЦМВта *C.trachomatis*спостерігалиу 29,7%, 33,5% та 19,9% хворих.

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГНП за наявності бактерій та молікутіву біологічному матеріалі із сечових і статевих шляхів за поєднаними даними КФМ та ПЛР

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Збудник | Сечові шляхи | Статеві шляхи |
| абс. | % ±m | абс. | % ±m |
| Бактерії (монокультура) | 55 | 22,4 ± 2,6 • | 35 | 14,2 ± 2,2 • \* # |
| Бактерії + молікути | 111 | 45,1 ± 3,2 \*♦ | 56 | 22,8 ± 2,7 ♦\* # |
| Молікути (монокультура) | 60 | 24,4 ± 2,7 • | 110 | 44,7 ± 3,2•♦# |
| Збудники не виявлено | 20 | 8,1 ± 1,7 •♦\* | 45 | 18,3 ± 2,5 \* # |

Примітка: p< 0,05 порівняно з хворими, в яких виявлені молікути в асоціації

з бактеріями (•), молікути у монокультурі (\*), бактерії у монокультурі (♦), порівняно з сечовими шляхами (#).

У більшості хворих на ГНП формування специфічного імунітету до молікутів підтверджувалося наявністю згаданих збудників у сечових і статевих шляхах у 40,9% та 39,6%, відповідно(рис. 3).



Рис. 3. Розподіл хворих на ГНП за наявністю специфічних IgG-антитіл до молікутів на тлі виявлення збудниківза двома методами у сечових і статевих шляхах (n=235)

Іноді молікути виявляли усечових і статевих шляхах на тлі відсутності підвищених титрів специфічних антитіл (у 27,6 та 26,8% випадків), що вказувало на можливе недавнє інфікування цими збудниками. Одночасно у 13,6%та 14,9% пацієнток,серопозитивних до молікутів, ці збудники були відсутні у дослідженому біоматеріалі, що свідчить про позитивний ефект лікування хворих в анамнезі.

Підвищений рівень IgG-антитіл до *Ureaplasmaspp.* у сироватці крові хворих на ГНП одночасно з виявленням їх у сечових і статевих шляхах спостерігався у 94,2% та 89,8% випадків; до*M.hominis* – лише у 46,4% та 43,5%. Тим самим доведено високий ступінь інфікованості сечових і статевих шляхів у хворих на ГНП цими збудниками, що підкреслює наявність джерела інфекції у статевих шляхах. Значне підвищеннятитрів специфічних антитіл до певного мікроорганізма означає, що він є не коменсалом, а збудником, тобто за допомогою серологічних досліджень отримали підтвердження ролі молікутів у запальному процесі.

За порівняння результатів щодо рівня специфічних антитіл у хворих на ГНП залежно від анамнезу захворювання та ВКП суттєвих відмінностей між групами не встановлено.Найбільшою була кількість пацієнток, серопозитивних тільки до молікутів, у групі з рецидивуючим ГНП (65,8% проти 52,4% і 41,2% у І та ІІ груп); залежно від ВКП спостерігалося зростання числа хворих із важким ВКП та підвищеним рівнем антитіл до молікутів (до 64,6%).

Зіставлення інфікованості сечових шляхів з даними анамнезу не виявило міжгрупових статистичних відмінностей серед хворих (χ2=5,26; df=6; p=0,511), проте встановлено існування взаємозв’язку між частотою виявлення збудників різної таксономічної належності у сечових шляхах та групами з різним ВКП (χ2=108,05; df=6; p<0,001) (табл 2).

Таблиця 2

Інфікованість сечових і статевих шляхів у хворих на ГНП (n=246) залежно віданамнезу захворювання та варіанта клінічного перебігу (%)

|  |  |
| --- | --- |
| Збудник | Хворі на ГНП  |
| анамнез захворювання | варіант клінічного перебігу |
| І група(n=109) | ІІ група(n=51) | ІІІ група(n=86) | легкий(n=105) | серед. важк. (n=90) | важкий(n=51) |
| сечові шляхи |
| Бактерії (монокультура) | 22,9 | 21,6 | 22,1 | 33,3 | 18,9 ∇\* | 5,9∇ |
| Бактерії +молікути | 44,9 | 43,1 | 46,5 | 8,6 | 64,5∇\* | 86,3∇ |
| Молікути (монокультура) | 25,7 | 19,6 | 25,6 | 42,9 | 12,2 ∇ | 7,8∇ |
| Бактерії та молікутине виявлено | 6,5 | 15,7 | 5,8 | 15,2 | 4,4 ∇ | 0 ∇ |
| статеві шляхи |
| Бактерії (монокультура) | 15,6 | 11,8 | 14,0 | 22,8 | 10,0 ∇ | 3,9 ∇ |
| Бактерії +молікути | 23,8 | 19,6 | 23,3 | 11,4 | 27,8 ∇ | 37,3 ∇ |
| Молікути (монокультура) | 45,9 | 41,2 | 45,3 | 41,0 | 47,8 | 47,0 |
| Бактерії та молікутине виявлено | 14,7 | 27,4 | 17,4 | 24,8 | 14,4 | 11,8 |

Примітка. p<0,05 порівняно з хворими з легким (∇) та важким ВКП (\*).

Достовірне збільшення частоти виявлення асоціацій бактерій імолікутів спостерігалося у хворих із перебігом середньої важкості та важким відносно хворих із легким ВКП. Наявність КБ у монокультурі у сечових шляхах хворих на ГНП майже унеможливлювало важкий перебіг захворювання (лише 5,9% випадків). У пацієнток з легким ВКП частіше відзначалася наявність у сечових шляхах бактерій і молікутів у монокультурі, або ж повна відсутність вищезгаданих збудників. Статистичнозначуща різниця встановлена між частотою виявлення КБ і молікутів у статевих шляхах за порівняння груп хворих із різним ВКП (χ2=26,96; df=6; p<0,001), у групах хворих із різним анамнезом хвороби зв’язок був відсутній (χ2 =3,99; df=6; p=0,678). Молікути частіше спостерігали в монокультурі за аналізу щодо анамнезу та ВКП ГНП. Посилення важкості перебігу відзначали за зростання частоти виявлення асоціацій КБ та молікутів.

Важливою стала оцінка окремих клінічних симптомів і лабораторних показників. Дизуричні прояви документовано у 167 пацієнток (67,9%) (рис. 4). Встановлено взаємозв’язок між дизурією і ВКП (χ2=10,73; df=2; p=0,005) та анамнезом захворювання (χ2=8,47; df=2; p=0,014). Дизурія частіше траплялася у хворих із легким ВКП ГНП і у хворих ІІ групи. Залежності частоти дизурії від таксономічної належності збудників згідно з визначеними групами хворих на ГНП не встановлено (χ2 =4,26; df=3; p=0,235).

 Рис. 4 Частота дизурії у хворих на ГНП(n=246) залежно від ВКП, анамнезу захворювання та результатів мікробіологічної діагностики

p<0,05 порівняно з хворими із легким ВКП (#); з хворими ІІ групи (^)

Інфікованість сечових шляхів мікст-інфекцією КБ та молікутів обтяжувала перебіг хвороби і в подальшому зумовлювала значно інтенсивніші й триваліші клінічні прояви захворювання.

Найбільша частота масивної лейкоцитурії (понад 100 лейкоцитів у полі зору) визначалася у хворих із мікст-інфекцією КБ і молікутів у сечових шляхах (55,9% випадків), а також із важким перебігом ГНП (60,8%) та з супутнім хронічним циститом (55,8%). Найбільшим був і абсолютний показник лейкоцитурії у хворих із мікст-інфекцією (106,0 лейкоцитів у полі зору). Інфікування сечових шляхів тільки молікутами достовірно частіше супроводжувалося невисоким рівнем лейкоцитурії, порівняно з інфікуванням КБ та асоціацією бактерій і молікутів (26,7% проти 10,9% та 9,9%, відповідно).

У групі хворих із мікст-інфекцією частіше виявлявся показник лейкоцитозу вище за 12,1 та 15,1х109/л – у 21,6% та 17,2% випадка, відповідно. У двох третин хворих цієї групи (30 із 46 хворих) лейкоцитарний показник крові перевищив 120 умов. од.Угрупі з мікст-інфекцією встановлено найбільшу частку хворих, в яких швидкість зсідання еритроцитів перевищувала 31 мм/год (31,6%) та найбільше абсолютне значення показника (24,1±1,3 мм/год).

Інфікування хворих мікст-інфекцією КБ і молікутів призводило до суттєвого зростання питомої ваги хворих із високими показниками гіпертермії 39,0оі вище (64,0% випадків) та тривалістю останньої понад три доби (86,5%, що достовірно порівняно до хворих 1, 3, 4 груп – 30,9%, 68,4% та 35,0%).

Гінекологічне обстеження хворих на ГНП показало наявність у більшості жінок (85,6% випадків) супутніхХЗХОМТ. Загострення хронічного сальпінгіту найчастіше (41,9%) мало місце за умови рецидивуючого перебігу ГНП, ерозія шийки матки – у хворих із легким ВКП (59,0% випадків). Статистичних відмінностей між частотою ХЗХОМТ залежно результатів МД не встановлено.

Показники мукозального імунітетуу хворих на ГНП досліджено залежно від анамнезу захворювання, ВКП гострого пієлонефриту та результатів мікробіологічної діагностики.Гострий запальний процес у нирках супроводжувався вираженою нейтрофільною реакцією у ЗСОС та ЗСОЦК. НейтрофілиЗСОС характеризувалисянедостатнім фагоцитозом в умовах інфікування (ПФ у межах норми або незначно підвищений),їхня поглинальна здатність була суттєво зниженою – в 1,4-1,7 раза (окрім хворих 4 групи) (табл. 3). Показник фагоцитозу Нф ЗСОЦК достовірно перевищував контроль тільки у хворих ІІ групи та із ВКП середньої важкості (табл. 4). Моноцити ЗСОС і ЗСОЦК, навпаки, характеризувалися підвищенням фагоцитозу відносно контролю, більшою мірою (у понад 2 рази) у хворих із рецидивуючим пієлонефритом, із важким ВКПта мікст-інфекцією у сечових і статевих шляхах на тлі зниженої або в межах норми поглинальної здатності.

Найбільша метаболічна активність визначена у НфЗСОС(перевищення контролю становило понад 60%) і достовірна різниця встановлена відносно референтних величин увсіх порівняльних групах хворих на ГНП (табл. 3). Нейтрофілам ЗСОЦК, а також моноцитам слизових оболонок був притаманний підвищений кисневозалежний метаболізм (табл. 4), проте меншою мірою, ніж Нф сечівника. Резервні можливості Нф та Мц, що визначали за різницею індукованого і спонтанного НСТ-тестів, були пониженими відносно референтних величин, більшою мірою – для Нф ЗСОС (відхилення від контролю становили в різних групаххворих 16,4%–26,2%). Зміни фагоцитарної й бактерицидної активності Нф і Мц відзначалисяоднаковою спрямованістю у сечових і статевих шляхах жінок за наявності однакового спектра збудників.

Дослідження гуморальних факторів у сечі хворих на ГНП виявило значне підвищеннярівня С3-компонента комплементу, ЛФ, лізоциму та МПО відносно показників групи здорових жінок, більшою мірою у пацієнток ІІ групи (табл. 5). Найменші величини медіан для ЛФ, лізоциму та МПО зафіксовано у хворих із важким

Таблиця 3

Функціональний стан нейтрофілів і моноцитів, виділених із ЗСОС, у хворих на ГНП (n=112) залежно від

анамнезу захворювання, ВКП та результатів мікробіологічної діагностики (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групахворих | Моноцити | Нейтрофіли |
| ПФ, % | ФЧ,умов. од. | сНСТ, % | іНСТ, % | К.акт. | ПФ, % | ФЧ,умов. од. | сНСТ, % | іНСТ, % | К.акт. |
| Референтна група (n=8) | 32,5±1,6 | 3,63±0,23 | 32,5±2,3 | 40,3±1,4 | 1,24±0,10 | 46,6±4,5 | 5,27±0,32 | 42,2±1,3 | 51,7±2,4 | 1,22±0,03 |
| залежно анамнезу ГНП |
| І група (n=50) | 51,7±4,0 \* # | 2,87±0,20\* # | 41,7±7,3 | 42,5±6,9 | 1,02±0,18 | 43,0±3,2 | 3,30±0,21\* | 74,2±3,0\* | 69,7±3,3\* | 0,94±0,07\* |
| ІІ група (n=25) | 62,7±5,5\* | 3,84±0,75 | 53,2±8,4\* | 55,0±8,7 | 1,03±0,11 | 47,2±2,9 | 3,78±0,34\* | 72,4±5,3\* | 73,8±5,6\* | 1,02±0,06\* |
| ІІІ група(n=37) | 75,0±3,8\* | 3,98±0,37 | 41,7±6,1 | 38,2±6,3 | 0,93±0,17 | 48,6±3,6 | 3,67±0,26\* | 68,9±5,0\* | 67,2±4,1\* | 0,98±0,06\* |
| залежно варіанту клінічного перебігу |
| Легкий (n=48) | 60,8±4,2\* | 3,50±0,43 | 49,8±6,3\* | 50,7±6,6 | 1,02±0,10 | 46,4±3,1 | 3,73±0,21\* | 74,4±3,4\* | 69,6±3,5\* | 0,94±0,04\* |
| Серед. важк.(n=40) | 61,2±5,7\* | 3,10±0,33 | 38,6±8,1 | 37,3±7,4 | 0,97±0,20 | 44,6±3,3 | 3,45±0,26\* | 67,2±4,7\* | 66,6±4,0\* | 0,99±0,09\* |
| Важкий (n=24) | 72,6±5,1\* | 4,28±0,56 | 45,7±6,3 | 43,6±7,7 | 0,96±0,10\* | 45,0±4,5 | 3,08±0,30\* | 75,4±4,4\* | 75,3±4,9\* | 1,00±0,10\* |
| залежно мікробіологічної діагностики |
| 1 група (n=26) | 59,9±9,8\* | 3,29±0,38 | 40,0±13,0 | 40,8±11,7 | 1,02±0,29 | 52,3±4,2 | 3,82±0,29\*♦ | 72,7±4,9\* | 65,1±5,4\* | 0,90±0,07\* |
| 2 група (n=46) | 70,6±4,3\* | 3,88±0,46 | 39,3±5,5 | 38,5±6,1 | 0,98±0,17 | 41,7±3,3 | 3,05±0,23\*  | 72,7±3,9\* | 74,0±3,3\* | 1,02±0,08\* |
| 3 група (n=29) | 59,7±3,4\*♦ | 3,23±0,30 | 52,7±8,3\* | 50,9±8,2 | 0,96±0,13 | 42,6±3,3 | 3,61±0,26\* | 70,0±4,6\* | 66,9±4,7\* | 0,96±0,05\* |
| 4 група (n=11) | 59,6±7,8\* | 3,68±1,05 | 51,0±10,8 | 51,5±11,5 | 1,01±0,09 | 53,4±6,1 | 4,35±0,48♦ | 74,4±8,0\* | 71,7±6,6\* | 0,96±0,08\* |

Примітка.p< 0,05 порівняно до: здорових донорів (\*); хворих групи ІІІ (#);хворих 2 групи (♦).

Таблиця 4

Функціональний стан нейтрофілів і моноцитів, виділених із ЗСОЦК,у хворих на ГНП (n=48) залежно від

анамнезу захворювання, ВКП та результатів мікробіологічної діагностики (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групахворих | Моноцити | Нейтрофіли |
| ПФ, % | ФЧ,умов. од. | сНСТ, % | іНСТ, % | Какт. | ПФ, % | ФЧ,умов. од. | сНСТ, % | іНСТ, % | Какт. |
| Референтна група (n=8) | 32,1±1,6 | 3,66±0,20 | 32,7±2,2 | 39,8±1,4 | 1,22±0,09 | 45,7±4,0 | 5,14±0,32 | 41,0±1,7 | 50,8±2,1 | 1,24±0,02 |
| залежно анамнезу ГНП |
| І група(n=17) | 53,4±3,8 \* | 2,77±0,24\* # | 50,0±4,6 \* | 57,4±7,4 \* | 1,15±0,17 | 53,0±5,7 | 3,77±0,41\* | 55,9±6,9**Ϫ** | 54,8±6,4**Ϫ** | 0,98±0,10\* |
| ІІ група (n=11) | 55,6±9,2 \* | 2,31±0,44\* # | 49,3±12,6 | 56,1±11,5 | 1,14±0,46 | 61,8±6,7\* # | 3,97±0,62 | 78,0±5,8\* | 78,7±8,1\* | 1,01±0,10\* |
| ІІІ група (n=20) | 67,4±7,4\* | 4,15±0,61 | 42,2±9,9 | 40,4±8,2 | 0,96±0,14 | 42,4±6,9 | 2,89±0,27 \* | 53,0±8,1 **Ϫ** | 59,1±9,1 | 1,12±0,15 |
| залежно варіанту клінічного перебігу |
| Легкий (n=23) | 45,1±5,4\* | 2,17±0,18\* | 39,8±6,7 | 39,8±6,7 | 1,00±0,26 | 49,1±4,8 | 3,39±0,37\* | 55,6±5,8\* | 55,3±6,6 | 0,99±0,07\* |
| Серед.важк.(n=13) | 68,5±6,9\* ∇ | 3,46±0,61 | 65,5±9,1 \* ∇ | 53,3±6,8 | 0,80±0,05\* • | 62,1±7,2 \*  | 3,40±0,42\* | 71,4±6,8\* | 73,1±6,5\* ∇ | 1,02±0,20 |
| Важкий (n=12) | 73,4±4,7\* ∇ | 4,49±0,64∇ | 46,3±8,4 | 52,0±10,2 | 1,20±0,10 | 45,2±8,8 | 3,87±0,58 | 56,8±12,5 | 62,8±11,9 | 1,10±0,20 |
| залежно мікробіологічної діагностики |
| 1 група (n=6) | 63,5±11,8\* | 2,72±0,58 | 44,0±7,6 | 50,0±8,7 | 1,13±0,25 | 48,6±5,1♦ | 3,22±0,83\* | 58,6±11,3 | 53,2±10,6 | 0,91±0,08\* |
| 2 група (n=15) | 72,2±7,8\* | 4,15±0,71 | 51,2±7,7 \* | 52,5±7,2 | 1,02±0,09 | 49,9±8,9 | 3,39±0,61\* | 68,4±8,6 \* | 64,8±8,9 | 0,94±0,18 |
| 3 група (n=20) | 57,8±7,4\* | 2,85±0,45 | 42,5±12,0 | 47,8±14,2 | 1,12±0,41 | 48,5±10,6 | 3,68±0,56 \* | 60,0±11,1\* | 67,5±11,9 | 1,12±0,16 |
| 4 група (n=7) | 51,2±9,6\* | 3,00±0,93 | 45,0±14,7\* | 46,0±16,0 | 1,02±0,10 | 66,0±3,1\* | 3,70±0,12 \* | 45,8±14,6 | 48,5±15,0 | 1,06±0,16 |

Примітка. p<0,05 порівняно до здорових донорів (\*); хворих групи II (**Ϫ**) та ІІІ (#); хворих із легким ВКП (∇); з важким ВКП (•);

хворих 4 групи (♦).

Таблиця 5

Вміст гуморальних факторів імунітету у сечі хворих на ГНПзалежно від анамнезу захворювання, ВКП,

результатів мікробіологічної діагностики (*Me*)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показ-ники, на 1 мл | Здо-рові жінки (n=23 | Хворі на ГНП |
| залежно анамнезу | залежно ВКП | залежно мікробіологічної діагностики |
| І група (n=29) | ІІ група (n=14) | ІІІ група (n=21) | легкий (n=22) | середньої важкості(n=32) | важкий (n=10) | 1 група(n=17) | 2 група(n=28) | 3 група(n=17) | 4 група(n=2) |
| C3, нг | 5,0 | 23,0 \* | 42,0 \* | 22,8 \* | 31,0 \* | 22,5 \* | 32,8 \* | 19,8 \* | 27,0 \* | 40,0 \* | 22,0; 325,0 **а** |
| ЛФ, нг | 0 | 85,0 \* | 137,0 \* | 50,0 \* | 114,5 \* | 90,0 \* | 31,0 \* | 78,0 \* | 49,2 \* | 124,0 \* | 175,0; 1280,0 **а** |
| Лізоцим,нг | 1,15 | 39,5 \* | 43,4 \* | 23,6 \* | 40,3 \* | 63,0 \* | 14,8 \* | 34,0 \* | 41,5 \* | 72,8 \* | нд |
| МПО, нг | 0 | 24,0  | 38,0 \* | 28,0 \* | 49,0 \* | 41,0 \* | 25,0 \* | 25,0 \* | 31,0 \* | 49,0 \* | нд |
| sIgA, мкг | 0,03 | 0,50 \* | 0,68 \* | 0,32 \* | 0,50 \* | 0,50 \* | 1,10 \* | 0,50 \* | 0,41 \* | 0,60 \*  | 0,20; 0,30 |
| SC, мкг | 0,16 | 0,37 \* | 0,41 | 0,42 \* | 0,34 \* | 0,50 \* | 0,43  | 0,34 | 0,60 \*  | 0,46 \* | 0,36; 0,55 |
| IgA, мкг | 1,75 | 7,88 \* | 3,85 | 3,72 \* | 4,30 \* | 4,15 \* | 4,60  | 3,0 | 5,40 \* | 9,5 \* | 4,1 **а** |
| IgM, мкг | 0 | 0,50 \* | 0,45 | 0,52 | 0,85 \* | 0,40 | 0,45  | 0,40 \* | 0,45 \* | 1,25 \* | 0,25 **а** |
| IgG, мкг | 2,0 | 12,2 \* | 2,5  | 16,5 \* | 17,5  | 10,0 \* | 10,9  | 3,5 | 12,2 \*  | 25,0 \* | 20,0 **а** |
| ФНП-α,пг | 17,5 | 93,0 \* | 131,0 \* | 118,0 \* | 77,5 \* | 128,0 \* | 102,0 \* | 94,0 \* | 122,0 \* | 125,0 \* | 3,5; 59,0 **а** |
| ІЛ-10, пг | 37,0 | 40,0  | 70,0 | 82,0  | 86,0  | 51,0 | 70,0 | 61,0 | 67,0 | 86,5 | нд |
| ІЛ-15, пг | 41,2 | 27,0  | 36,3 | 31,5 | 23,4 | 32,6 | 35,2 | 30,0 | 32,6 | 29,2 | нд |
| Примітки: 1. \*- р<0,05 порівняно до групи здорових жінок (за критерієм Манні-Уітні); 2. а – абсолютні значення;  3. нд - не досліджувалося. |

ВКП, що свідчить про недостатню імунологічну реакцію для захисту організму під час розвитку запального процесу або про їх виснаження у хворих із важким ВКП.За аналізу залежно результатів МДзасвідченодостовірнепідвищення рівнів С3, ЛФ, лізоциму, MПO відносно референтних показників у хворих усіх груп,найбільше – у хворих 3 групи (моноінфекція молікутів), меншою мірою – у хворих із виявленими у сечових шляхах КБ, які виступають мішенями для дії вищезгаданих білків. Варто зауважити, що зменшення їх концентрації може бути наслідком активного споживання для знищення збудників.Рівень основного носія специфічної противірусної та антибактеріальної активності секретів sIgA достовірно перевищував референтне значення більшою мірою у хворих І і ІІ груп (у 16,7 та 22,7 раза), із важким ВКП (у 36,7 раза)та хворих 3 групи (у 20 разів). Підвищеним відносно контролю була концентрація секреторного компоненту, який полегшує транспорт IgA через епітелій і підвищує стійкість IgA до дії протеолітичних ферментів. Про наявність загострення інфекційно-запального процесу свідчили підвищені рівніIgM, IgА, IgGу сечі (Булатова А.В, 2010), що спостерігалися в окремих групах хворих на ГНП, найбільші рівні імуноглобулінів відзначено у сечі хворих 3 групи з моноінфекцією молікутів.

В аспекті висвітлення проблеми особливу увагу приділено вивченню вмісту цитокінів у сечі, які синтезуються уроепітеліоцитами проксимального відділу тубулярної частини нефрону у відповідь на місцеве запалення, серед яких виступають найбільш значимимиФНП-αта ІЛ-10 (SingerM. etal., 2016; NickavarA. etal., 2016). За порівняння груп хворих залежно анамнезу, ВКП та МД спостерігалося достовірне зростання рівня прозапального цитокіну ФНП-α відносно контролю. Підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, основна функція якого полягає в обмеженні й купуванні запального процесу через пригнічення синтезу ФНП-α (Серебренникова С.Н. із співавт., 2012), реєструвалося меншою мірою у хворих І групи (з ГНПі гострим циститом) та за наявності бактерій (1 і 2 групи), тоді як найбільший рівень ІЛ-10 спостерігався у групі хворих із легким ВКП. Рівень ІЛ-15 у сечі всіх груп хворих був меншим за референтне значення, що, на нашу думку, відображає недостатню функціональну активність клітин, здатних продукувати цей цитокін – моноцитів/макрофагів, дендритних та епітеліальних клітин [DiSabatinoA. etal., 2011].

Дослідження гуморальних факторів імунітету у змивах із піхви виявило численні відхилення їх від референтних величин, хочай меншою мірою, ніж у сечових шляхах (табл. 6). У пацієнток всіх порівнюваних груп зазначено достовірне підвищення рівня МПО, якому притаманна антибактеріальнаактивність, і який разоміз ЛФ формує значно потужнішу бактерицидну систему. Рівень ЛФ у змивах із піхви більшою мірою підвищено у хворих із легким ВКП та з бактеріальною інфекцією у статевих шляхах (1 група).

Рівень С3 комплементу у хворих різних груп знаходився в межах норми, за виключенням хворих ІІІ групи (перевищення в 1,6 раза, p<0,05). Найбільший рівень лізоцимувиявлено у хворих із важким ВКП (у 5,3 раза, p<0,05), у хворих з уперше діагностованим ГП (І та ІІ групи – у 2,6 та 3,9 раза) та у хворих 3 групи за наявності молікутів у статевих шляхах (у 4,6 раза).Лізоцим виявляє синергізм із дефензинами.

Таблиця 6

Вміст гуморальних факторів імунітету в змивах із піхви хворих на ГНПзалежно від анамнезу захворювання, ВКП, результатів мікробіологічної діагностики (*Me*)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники, на 1 мгбілку | Здорові жінки (n=15) | Хворі на ГНП |
| залежно анамнезу | залежно ВКП | залежно мікробіологічної діагностики |
| І група (n=50) | ІІ група (n=28) | ІІІ група (n=43) | легкий (n=50) | сер. важк. (n=47) | важкий (n=24) | 1 група (n=19) | 2 група (n=34) | 3 група (n=49) |  4 група (n=19) |
| C3, мкг | 0,29 | 0,31 | 0,28 | 0,47\* | 0,41 | 0,28 | 0,52 | 0,32 | 0,32 | 0,44 | 0,28 |
| ЛФ, мкг | 10,7 | 9,8 | 7,5 | 10,0 | 12,9 | 7,1• | 8,3 | 13,2 | 8,1 | 9,97 | 7,56 |
| Лізоцим, мкг | 0,86 | 2,27 | 3,38 | 1,52 | 1,52 | 2,04 | 4,57 \*• | 1,83 \* | 1,90 \* | 3,97 \* | - |
| МПО, мкг | 1,7 | 3,58 \* | 6,15 \* | 2,29 \* | 1,02 \* | 6,10 \*• | 6,15 \*  | 4,15 \* | 3,37 \* | 4,17 \* | - |
| hBD-2, мкг | 0,201 | 0,206 | 0,166 | 0,262 | 0,198 | 0,330 | 0,052 | 0,44 | 0,35 | 0,18 | 0,14 |
| sIgA, мкг | 20,4 | 42,6 \* | 49,0 \* | 26,0 | 37,8 \* | 36,1 | 44,4 | 23,0 | 23,7 | 61,3 \***♦**1,2 | 43,9**\*** |
| SC, мкг | 19,0 | 15,9 | 24,4 | 12,4 | 21,4 |  28,6 | 16,9 | 21,4 | 13,0 | 20,2 | 9,2 |
| IgA, мкг | 34,0 | 95,9 \* | 129,0 \* | 84,0 \* | 109,0 \* | 67,0 \* | 91,0 \* | 88,4 \* | 86,5 \* | 133,0 \* | 78,1  |
| IgM, мкг | 3,25 | 9,0 \* | 4,7 | 9,1 \* | 10,2 \* | 7,8  | 6,4  | 13,2 \* | 7,4**♦**1 | 9,2 \* | 7,9  |
| IgG, мкг | 53,9 | 200,5 \* | 132,9 \* | 190,0 \* | 213,8 \* | 134,6 \*• | 157,1 \* | 200,3 \* | 190,0 \* | 197,7 \* | 123,4 |
| ФНП-α, пг | 33,8 | 84,3∇ | 69,9∇ | 36,4 | 46,9 | 59,2 | 110,3 | 34,8 | 39,7 | 72,5 | 57,7 |
|  Примітка: р < 0,05 порівняно до групи здорових жінок (\*); до хворих ІІІ групи(∇); до хворих з легким ВКП(•); до хворих 1 та/або 2 групи (**♦**1,2). |

Найменший рівень β-дефензину-2 зафіксовано у хворих із важким ВКП, що вказує на зниження антимікробної активності вагінального секрету у захисті слизових статевих шляхів від інфекції. Дещо підвищений рівень hВD-2 встановленоу хворих, в яких виділено класичні бактерії в монокультурі та в асоціації (1 і 2 групи), що деякі автори пояснюють активацією епітеліоцитів слизової оболонки бактеріальними чинниками (Будихина А. С., 2008). Вирішальну роль у забезпеченні місцевого імунітету слизової піхви відігравали імуноглобуліни класу IgA та IgG, концентрація яких була підвищена у хворих різнихгруп. Бактеріальна компонента сприяла найзначнішому зростанню (в 4,1 раза) медіани для IgМ (1 група), а наявність моноінфекції молікутами – медіани для IgA (в 3,4 раза). Найбільше підвищення рівня імуноглобулінів зафіксовано у хворих із легким ВКП. У понад два рази підвищення рівня секреторного IgA спостерігалося у хворих з уперше діагностованим гострим запальним процесом у нирках (І та ІІ групи) та у три рази – у хворих 3 групи (моноінфекція молікутами). Найбільше підвищений рівень ФНП-αвідзначено у хворих із важким ВКП таза наявності молікутів (3 група).

Під дією інфекційних збудників антигенні епітопи власних тканин макроорганізму можуть перетворюватисяв аутоантигени [CuccaA. etal., 2018]. У чверті хворих на ГНП (17 із 68 обстежених)встановлено підвищення титру ауто-АТ проти мембранного антигену паренхіми нирки KіM-05-40. Підвищені рівні ауто-АТпроти КіМ-05-40 на тлі діагностичних титрів специфічних IgG-антитіл до інфекційних агентів визначалися у 20,6% випадків (14 із 68 хворих). Серед хворих із встановленою аутоімунною реакцією одночасно спостерігалися діагностичні титри IgG до ВПГ(29,4% випадка), ЦМВ(52,9%), до *C.trachomatis* (23,5%). Патогенність мікоплазм визначається їх здатністю тісно зв'язуватися з мембраною клітини, в результаті чого можливий обмін окремими мембранними компонентами, що викликає синтез антитіл проти власних клітин і розвиток аутоімунного процесу (Немова И. С., 2010). Збіг одночасного підвищення IgG-антитіл до молікутів за наявністю аутоантитіл до антигену нирки становив 47,0% (8 із 17 хворих).

Одержані результати, що вказують на високу інфікованість сечових і статевих шляхів уреаплазмами у хворих на ГНП, стали обґрунтуванням щодо створення експериментальної моделі на кролицях, для інфікування яких використали штами *U.parvum*, виділені із сечі та ЗСОЦК хворих на ГНП на тлі ХЗХОМТ. На 18 добу після інфікування в сироватці крові експериментальних тварин І та ІІ груп з’явилися антитіла до уреаплазм у титрі 1:8, які досягли максимуму на 30 і 40 добу спостереження (1:32 та 1:64) і знизилися тільки на 90 добу (до 1:16).Синтез антитіл до уреаплазм у тварин, яких інфікували *U.parvum*, свідчить, що мав місце розвиток запального процесу, зумовленого уреаплазмами. Біохімічний аналіз крові у піддослідних тварин зафіксував достовірне підвищення відносно контролю рівня креатиніну (160,3 ±15,5 проти 117,6 мкмоль/л) та АЛТ (123,4±25,2 проти 47,8±12,3 Од/л), що свідчить про імунопатологічний конфлікт.

У експериментальних тварин на відміну від тварин групи контролю та порівняння і незалежно від способу інфікування спостерігалася гематогенна дисемінація збудника у різні органи (нирки, матку, печінку, легені, щитоподібну залозу, сердце), що призвело до розвитку генералізованої уреаплазменної інфекції. Гістологічне дослідження констатувало системний запальний процес із лімфоїдно-клітинною інфільтрацією строми, порушення мікроциркуляції з явищами престазу, стазу еритроцитів, початкові прояви склерозу інтерстицію та ангіосклероз, дистрофічні зміни в епітелії канальцевої системи нирки та уротелії сечового міхура (рис. 5, 6).

Рис. 5Коркова речовина нирки тварин з уреаплазменнимпієлонефритом.

Виражені дистрофічні зміни проксимальних канальців до балонної дистрофії та некробіозу епітелію. Строма нирки з вираженою

лімфоїдно-клітинною інфільтрацією та

підвищеним кровонаповненням мікроциркуля-

торного русла. х 100

Рис. 6 Сечовий міхур інфікованої тварини.

Виражені дистрофічні зміни покривного епітелію з явищами десквамації. Різко виражений набряк *Laminapropria*, набряк м’язевого шару, початковий склероз. х 100.

Такі порушення можуть бути сприятливими для бактерій з обмеженим спектром патогенних властивостей і достатнім для ініціації пієлонефриту. У інфікованих кролицьІ групи спостерігалитакож підвищене кровонаповнення (стаз еритроцитів) та явища набряку клітковини, що оточує матку (рис. 7).

Рис. 7Маткатварини за моделювання пієлонефриту

Різке підвищення кровонаповнення та набряк клітковини, що оточує матку. х 400.

У кролиць ІІ групи (введення *U.parvum* у правий ріг матки) спостерігалися зміни, подібні до тих, що описані для тварин І групи:в нирках розвивалися нефрогідроз, особливо збираючих трубочок, дистрофія епітелію проксимальних і дистальних канальців на тлі підвищеного кровонаповнення. Лімфоїдно-клітинна інфільтрація характерна для матки та нирки (рис.8); явища склерозу поширювалися на ендометрій та міометрій.

Рис. 8 Матка інфікованої тварини (ІІ група).

Стінка матки з явищами лімфоїдно-клітинної інфільтрації. х 100.

Зафіксовано зміни у віддалених органах: легенях, печінці, щитоподібній залозі, сердці тварин обох груп.Показовими були зміни в легенях. Лімфоїдно-клітинна периваскулярна та периальвеолярна інфільтрація тканини легень свідчила про розвиток пневмонії. У препаратах печінки також засвідчено лімфоїдно-клітинну інфільтрацію інтерстицію у ділянці тріади, розширення простору Dicce.

Звідси стає цілком зрозуміло, що одержані результати підтверджують висунуту гіпотезу, де «генітальні» молікути можуть бути тригерами ініціації та рецидивування інфекційно-запальних процесів не тільки статевих, а й сечових шляхів (RudenkoA.V. et al., 2020). Їх можна вважати джерелом інфікування як сечового міхура, нирок, так і віддалених органів як висхідним, так і гематогенним шляхом, бути предиктором гострого інфекційно-запального процесу, викликаного класичними бактеріями.

Отримані результати клінічних, мікробіологічних, імунологічних та експериментальних досліджень дозволили зробити припущення, за яким гострий неускладнений бактеріальний пієлонефрит за наявності інфікування молікутами сечових і/або статевих шляхів на тлі ХЗХОМТ (майже 70% обстежених)зумовлює рецидивуючий перебіг пієлонефриту, що науково обґрунтовує необхідність терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів, та корекцію порушень місцевого імунітету сечових і статевих шляхів, що нами виконано й запатентовано (патент України № 109850).

Під впливом стаціонарних лікувальних заходів у всіх групах спостерігалася позитивна динаміка як клінічних, так і лабораторних показників: відзначена відсутність гіпертермії, дизурії, лейкоцитурії, лейкоцитозу, підвищення ШЗЕ. Констатовано, що у хворих усіх трьох груп відповідь на лікування у стаціонарі була близькою за характером позитивних змін.

Запропонована схема лікування, відповідно до принципів доказової медицини, вимагала доведення її доцільності та ефективності. Ключовими і принципово важливими критеріями для прийняття заключного висновку щодо ефективності запропонованої схеми лікування вважали оцінку кількості рецидивів ІСШ, наявність залишкової гінекологічної патології та динаміку показників місцевого мукозального імунітету.

Запропонована схема лікування хворих на ГНП привела до зменшення кількості жінок (до 17,6%) із рецидивуванням інфекцій сечових шляхів упродовж одного року (0,35 випадка на рік). Відповідні показники у хворих групи В при лікуванні за класичною схемою склали 74,2% пацієнток та 1,16 випадка на рік; у хворих групи С відповідно 53,6% та 1,07 випадка. Між дослідною групою і групами порівняння В та Свстановлено статистично значущі відмінності щодо визначення рецидивів ІСШ і ГНП (ч2=20,98, df=1, p=0,001 та ч2=8,85, df=1, p=0,003, відповідно) і середньої кількості випадків рецидивування на рік (ч2=24,0, df=4, p=0,001 та ч2=9,48, df=4, p=0,050).

У хворих дослідної групи спостерігалося суттєве зниження випадків захворюваності на кольпіт, ЕШМ та хронічний сальпінгіт (табл 7). У двох третин хворих групи В після проведеного лікування частими залишалися кольпіт, хронічний сальпінгіт, ендоцервіцит і тільки динаміка ЕШМ була позитивною. У групі С встановлено статистично значуще зниження кількості хворих на ХЗХОМТ, зумовлене ефективною стандартною емпіричною терапією цефалоспориновими і фторхінолоновими антибіотиками, що забезпечило ерадикацію неспецифічної бактеріальної інфекції у статевих шляхах.

 Таблиця 7Наявність супутніх ХЗХОМТ до / після лікування хворих на ГНП

|  |  |
| --- | --- |
| ХЗХОМТ | Групи хворих (%) |
| група А (n=34)  | група В (n=31) | група С (n=28) |
| Усього, у тому числі: | 97,1 / 38,2 ∇ | 93,6 / 67,7 \* | 92,9 / 46,4 ∇ |
| -кольпіт | 85,3 / 38,2 ∇ | 74,2 / 67,7 \* | 67,9 / 46,4 ∇ |
| -хронічний сальпінгіт | 32,8 / 11,8 ∇ | 45,2 / 38,7 \* | 60,7 / 39,2 \* ∇ |
| -ерозія шийки матки | 50,0 / 14,7 ∇ | 54,8 / 25,8 ∇ | 60,7 / 28,6 ∇ |
| -ендоцервіцит | 32,4 / 14,7 ∇ | 32,3 / 19,4 | 28,6 / 3,6 ∇ |

 Примітки: 1. р<0,05 відносно даних до лікування (∇);

 2. р<0,05 порівняно з хворими групи А (\*).

Стандартне та запропоноване лікування суттєво зменшило інфікування сечових шляхів класичними бактеріями в усіх групах, але найбільше – у хворих дослідної групи (на 47,0% проти 25,8% та 35,7%); інфікування статевих шляхів бактеріальними збудниками залишилося без суттєвих змін у всіх групах (рис. 9).

Лише застосування запропонованої схеми лікування призвело до статистично значущого зменшення інфікування молікутами сечових шляхів на 73,5% і статевих – на 70,6%, у хворих групи В – тільки на 16,1% в обох випадках локалізації (рис. 10).



Рис. 9 Частота виявлення (%) класичних бактерійу сечових (а) та статевих(б) шляхах у хворих на ГНП до та після лікування

(\* –р<0,05 відносно даних до лікування)



Рис. 10 Частота виявлення (%) молікутів у сечових (а) та статевих(б) шляхах

у хворих на ГНП в динаміці лікування (\* – р<0,05 відносно даних до лікування)

Із метою визначення ефективності запропонованої схеми лікування хворих на ГНП проаналізовано стан місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у динаміці лікування. Повторне обстеження після лікування виявило зниження багатьох гуморальних факторів імунітету в сечі хворих усіх трьох груп, більшою мірою в групі А: медіана для ЛФ зменшилася у 16,0 раза, для С3-компоненту комплемента – у 22,8 раза; для ФНП-α – у 2,7 раза (табл. 8). Відзначена нормалізація вмісту імуноглобулінів А, М, G, секреторного IgА та секреторного компонента за рахунок достовірного зниження початково високих показників майже в усіх групах хворих, але в групі 1 відбувалось значно динамічніше поліпшення імунологічних показників. Одержані результати свідчать про зменшення запальної реакції у нирках та сечовивідних шляхах і вказують на адекватність підібраної терапії.

Паралельно спостерігалося зниження деяких початково високих рівнів показників імунітету в змивах із піхви у хворих усіх трьох груп після лікування, що вказує на зменшення активності проявів запального процесу в статевих шляхах (табл. 9). Незначне підвищення рівня IgG у пацієнток дослідної групи можна вважати природною реакцією на дію імуномодулюючих препаратів на противагу пониження рівня IgG у пацієнток груп А і В під впливом антибіотикотерапії. У змивах із піхви хворих, у статевих шляхах яких виявлені тільки класичні бактерії, незначно

Таблиця 8

Гуморальні фактори імунітету у сечі хворих на ГНП до та після лікування (Me, 25%-75%)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники, на 1 мл | Здорові жінки(n=23) | Хворі групи А(n=29) | Хворі групи В(n=24) | Хворі групи С(n=18) |
| до лік. | після лік. | до лік. | після лік. | до лік. | після лік. |
| ЛФ, нг | 00 – 1,0 | 48,010,0 –189,0 | 3,0 \* •1,0 – 4,0 | 98,0 \*18,5 – 253,0 | 9,0 \*•2,4 – 47,0 | 159,0 \*18,5 – 310,0 | 13,5 \*•4,2 – 36,0 |
| IgА, мкг | 1,751,0 – 3,25 | 3,321,75 – 7,80 | 0,82•0,25 – 1,70 | 9,75 \*3,08 – 25,5 | 1,4•0,41 – 3,0 | 3,051,25 – 4,05 | 0,48 \*•0,38 – 1,80 |
| IgМ, мкг | 00 – 0,5 | 0,550 – 1,52 | 0 •0 – 0,04 | 0,82 \*0,18 – 2,02 | 0, 02 •0 – 0,48 | 0,280,12 – 0,68 | 0 0 – 0,45 |
| IgG, мкг | 2,00 – 2,5 | 11,20,2 – 24,5 | 0•0 – 1,5  | 17,25 \*2,3 – 76,2 | 0,25•0 – 2,5 | 3,50,8 – 18,8 | 0 •0 – 0,5 |
| sIgА, мкг | 0,030 – 0,40 | 0,30 \*0,06 – 1,45 | 0 \* •0 – 0,32 | 0,55 \*0,03 – 2,55 | 0 •0 – 0,75 | 0,420,08 – 0,85 | 0,08 •0 – 0,36 |
| С3, нг | 5,01,15 – 11,50 | 22,8 \*9,0 – 138,5 | 1,0 •0 – 7,6 | 33,5 \*8,7 – 76,5 | 1,65•0 – 3,75 | 20,0 \*7,8 – 242,0 | 3,0 •0 – 14,0 |
| SC, мкг | 0,160,04 – 0,32 | 0,63 \*0,20 – 0,90 | 0,10•0,05 – 0,24 | 0,56 \*0,28 – 0,99 | 0,11•0,03 – 0,35 | 0,36 0,14 – 0,55 | 0,20 •0,04 – 0,31 |
| ФНПα, пг | 17,59,8 – 42,0 | 94,0 \*33,5 – 220,0 | 35,0 •21,3 – 68,0 | 122,0 \*56,0 – 290,0 | 45,0 \* •28,0 – 95,0 | 90,0 \*16,0 – 158,0 | 34,019,0 – 53,0 |

 Примітки: 1.р < 0,05 порівняно з групою здорових жінок за критерієм Манна-Уітні (\*);

 2. р < 0,05 порівняно з даними до лікування за критерієм Уілкоксона (•).

 Таблиця 9

Гуморальні фактори імунітету у змивах із піхви хворих на ГНП до та після лікування, (Me, 25%-75%)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники(на 1 мгбілку) | Здорові жінки(n=15) |  Хворі групи А(n=30) |  Хворі групи В (n=23) | Хворі групи С(n=17) |
| до лік. | після лік. | до лік. | після лік. | до лік. | після лік. |
| ЛФ, мкг  | 10,76,5 – 12,1 | 18,74,7 – 39,4 | 11,52,1 – 19,3 | 17,03,8 – 27,5  | 8,73,4 – 22,3 | 12,68,0 – 19,7 | 10,87,3 – 20,8 |
| IgА, мкг | 34,026,3 – 40,5 | 128,1 \*27,9 – 298,5 | 75,5 •22,4 – 150,0 | 251,2 \*91,8 – 328,0 | 103,2 \*•54,3 – 304,4 | 129,8 \*66,1 – 241,2 | 97,2 \*54,0 – 166,0 |
| IgМ, мкг | 3,252,2 – 4,6 | 7,51,8 – 12,5 | 3,80 – 7,9 | 10,2 \*5,6 – 13,1 | 6,92,9 – 11,7 | 12,12,6 – 29,7 | 7,4 •2,7 – 13,2 |
| IgG, мкг | 53,9537,1 – 77,2 | 131,6 \*96,2 – 252,0 | 147,0 \*94,7 – 283,6 | 196,6 \*93,4 – 454,8 | 175,7 \*74,1 – 337,8 | 155,0 \*116,2 – 513,8 | 137,8 \*100,0 – 177,0 |
| sIgА, мкг | 20,411,2 – 27,7 | 32,011,2 – 105,6 | 35,6 \*20,7 – 69,8 | 74,6 \*23,7 – 116,4 | 78,4 \*23,8 – 99,1 | 43,411,2– 59,5 | 25,0 12,7 – 40,0 |
| С3, мкг  | 0,290,19 – 0,40 | 0,400,24 – 0,98 | 0,21 0,11 – 0,61 | 0,490,19 – 1,45 | 0,30•0,09 – 0,66 | 0,360,16 – 0,90 | 0,430,14 – 0,63 |
| SC, мкг | 19,013,0 – 26,5 | 26,2 \*20,9 – 45,5 | 27,716,2 – 35,8 | 24,012,7 – 44,9 | 26,210,4 – 41,3 | 23,614,7 – 40,0 | 25,915,6 – 36,4 |
| ФНПα, пг | 33,823,3 – 174,7 | 161,4 37,8 – 285,0 | 56,1 •30,0 – 119,0 | 165,939,7 – 337,2 | 97,440,3 – 204,0 | 26,417,4 – 77,0 | 94,2 51,7 – 292,6 |

 Примітки: 1.р < 0,05 порівняно з групою здорових жінок за критерієм Манна-Уітні (\*);

 2. р < 0,05 порівняно з даними до лікування за критерієм Уілкоксона (•).

підвищені відносно контролю початкові рівні sIgA, SC, С3 під впливом антибактеріальної терапії майже не змінювалися і водночас спостерігалося підвищення рівня ФНП-α, що підтверджує збереження хронічного запального процесу в геніталіях на тлі зменшення ознак запалення в нирках і сечових шляхах після курсу лікування.

Інтравагінальне введення пробіотику Біоспорин та в наступному Лактобактеріну у хворих на ГНП на тлі ХЗХОМТ за наявності інфікування *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*. може розглядатися як частина комбінованої протирецидивної терапії, сприятиме відновленню мікробіоценозу та стану мукозального імунітету піхви.Протягом періоду спостереження у хворих не виявлено клініко-лабораторних ознак побічних ефектів від проведеного лікування.

Таким чином, результати клінічної апробації запропонованої схеми лікування ГНП свідчать про високий лікувальний потенціал цього методу та перспективу його застосування у клінічній практиці. Особливо доцільний цей метод лікування для наймолодшої групи жінок репродуктивного віку, сексуальна активність яких часто призводить до інфікування молікутами та розвитку ХЗХОМТ.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит шляхом визначення патогенетичної ролі молікутів (*M.hominis*та*Ureaplasmaspp*.) у розвитку та рецидивуванні інфекцій сечових шляхів через удосконалення мікробіологічної діагностики, вивчення клініко-мікробіологічних паралелей, визначення клітинних та гуморальних механізмів імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів, експериментального підтвердження висунутої гіпотези (концепції патогенезу), обґрунтування, розробки та клінічної апробації запропонованої схеми лікування, яка забезпечує клінічний і мікробіологічний результат лікування хворих з урологічною та гінекологічною патологією, що має суттєве значення для урології.

 1. Встановлено, що у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та супутні хронічні запальні хвороби органів малого тазакласичні бактерії виділялися в 1,8 раза частіше у сечових, ніж у статевих шляхах (67,5% проти 37,0% пацієнток, відповідно). Серед бактерій превалювала кишкова паличка (46,7% випадків ідентифікації у сечових та 21,9% – у статевих шляхах). Інфікування сечових і статевих шляхів молікутами становило 69,5% і 67,5% хворих, відповідно, серед яких превалювали уреаплазми (63,8% та 62,7%). Частота ампліфікації ДНК *U.parvum* достовірно переважала *U.urealyticum*: 50,4% проти 17,0% випадків – у сечових та 46,7% проти 15,6% – у статевих шляхах.

2.Доведено, що у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит важкий перебіг захворювання зумовлено інфікуванням сечових і статевих шляхів класичними бактеріями в асоціації з *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp.* (86,3% хворих), а легкий перебіг – молікутами у монокультурі (42,9% випадків).

 3. Встановлена одночасна індикація молікутів у сечових і статевих шляхах у 164 хворих на гострий неускладнений пієлонефрит із 176 інфікованих молікутами (93,2% випадка). Формування специфічного імунітету до молікутів (діагностичний рівень IgG-антитіл у сироватці крові) збігалося з їх одночасним виявленням за двома методами (культурально-ферментативним та молекулярно-генетичним) для *Ureaplasmaspp.* – у 94,2% (сечові шляхи) та 89,8% (статеві шляхи) випадків, для *M.hominis*– у 46,4% та 43,5%, відповідно (серед серопозитивних стосовно молікутів хворих), що доводить їх причетність до розвитку запального процесу як у сечових, так і статевих шляхах.

4. Встановлено, що у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит нейтрофіли слизових сечівника і цервікального каналу характеризувалися недостатнім фагоцитозом та значно пониженою поглинальною здатністю за одночасного збільшення фагоцитарної функції моноцитів: більшою мірою у хворих із рецидивним ГНП, із важким перебігом захворювання та мікст-сінфекцією у сечових і статевих шляхах (у понад 2 рази збільшення). Кісневозалежна метаболічна активність нейтрофілів та моноцитів підвищена більшою мірою у сечових шляхах (на 60,0%) на тлі зниження їх резервних можливостей (переважно у нейтрофілів слизової сечівника).

5. Встановлено, що у сечі всіх груп хворих достовірно зростали рівні лактоферину, лізоциму, С3-компонента комплементу, секреторного IgA та фактора некрозу пухлин-α із найбільшими значеннями у хворих нагострий пієлонефрит та супутній хронічний цистит. За важкого клінічного перебігу захворювання засвідчено найменше зростання відносно референтних значень рівнів лізоциму, мієлопероксидази, лактоферину. Найбільші рівні фактора некрозу пухлин-αвизначено у хворих із перебігом середньої важкості та важким (перевищення за хворих із легким перебігом становило 1,6 та 1,3 раза). Найбільші відхилення рівнів лізоциму, мієлопероксидази, лактоферину, С3-компонента комплементу, IgA, IgМ, IgG, секреторного IgA, ФНП-α зареєстровано за інфікування хворих *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp.*

6. Встановлено, що у змивах із піхви усіх обстежених хворих відзначався підвищений рівень мієлопероксидази, IgA, IgG відносно референтних значень. Найнижчі рівні лізоциму, мієлопероксидази, IgА, секреторного IgA, секреторного компонента, ФНП-α встановлено у хворих із рецидивуючим гострим неускладненим пієлонефритом порівняно до груп із вперше діагностованим гострим пієлонефритом, що недостатньо для захисту від інфекції. Найбільші рівні лізоциму та мієлопероксидази визначено у хворих за важкого перебігу пієлонефриту (у 5,3 та 3,6 раза, відповідно), а вмісту імуноглобулінів А, М, G– у пацієнток із легким перебігом захворювання(у 3,2, 3,1 та 4,0 раза, відповідно). Найбільші величини мієлопероксидази, IgAта секреторного IgA(у 2,4, 3,0 та 3,9 раза, відповідно) виявлено у хворих, статеві шляхи яких інфіковані тільки молікутами, а IgМ (у 4,1 раза) – за наявності моноінфекції класичних бактерій.

7. Зафіксовано підвищення титру аутоантитіл до антигену паренхіми нирки KіM-05-40 у сироватці крові 25,0% обстежених хворих на гострий неускладнений пієлонефрит. Із них 47,0% становили жінки, в яких одночасно визначали підвищені титри IgG-антитіл до молікутів. Підвищений титр аутоантитіл найчастіше виявляли у хворих, у сечових шляхах яких виокремлювали класичні бактерії як у монокультурі (50,0% випадків), так і в асоціації з молікутами (23,5%).

8. Встановлено, що застосування клінічного ізоляту *Ureaplasmaparvum* при створенні експериментальної моделі пієлонефриту у кролиць призводить до розвитку у нирках лімфоїдно-клітинної інфільтрації, порушень мікроциркуляції (стаз, престаз еритроцитів), набряку строми, початкових проявів склерозу інтерстицію та ангіосклерозу, дистрофічних змін в епітелії канальцевої системи нирки та уротелії сечового міхура, а моделювання запального процесу матки призводить до розвитку порушень мікроциркуляції, лімфоїдно-клітинної інфільтрації серед залоз ендометрію, склерозу міометрію.

9. Експериментально доведено, що за умов інфікування статевих органів *U.parvum,* останні виступають постійним джерелом інфікування нирок та сечових шляхів як висхідним, так і гематогенним шляхом. Підтверджено гіпотезу, що «генітальні» молікути причетні до ініціації та перебігу запальних процесів не тільки статевих, а й сечових шляхів.

10. Доведено, що незалежно від способу інфікування лабораторних тварин *U.parvum* (у сечовід або матку), розвивається генералізована уреаплазменна інфекція, що викликає імунну відповідь у вигляді підвищення титрів специфічних антитіл до *U.parvum* із максимумом (1:32 та 1:64) на 30-40 добу спостереження та системне запалення у більшості паренхіматозних органів (нирки, матка, печінка, легені, щитоподібна залоза) у вигляді набряку строми, лімфоїдно-клітинної інфільтрації, порушення мікроциркуляції, склеротичних та дистрофічних змін паренхіми органів.

11. Доведено, що гострий неускладнений пієлонефрит на тлі супутніх хронічних запальних хвороб органів малого таза за наявності інфікування *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*. сечових і статевих шляхів зумовлює рецидивуючий перебіг пієлонефриту, що обґрунтовує додатково до стандартного лікування за протоколом застосування терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів.

12. Доведено, що застосування запропонованої схеми лікування,спрямованої на ерадикацію молікутів (додаткова антибактеріальна терапія, специфічна імунотерапія, пробіотики) ефективне у 82,4% хворих на гострий неускладнений пієлонефрит. Клінічний ефект запропонованої схеми лікування реалізувався у зменшенні у 4,2 раза кількості хворих із рецидивуванням інфекцій сечових шляхів (17,6% хворих та 0,35 випадка на рік). Відповідні показники у групі порівняння склали 74,2% хворих та 1,16 випадка на рік. Мікробіологічний результат лікування характеризувавсяерадикацією мікоплазм й уреаплазм із сечових і статевих шляхів на 73,5% та 70,6%, відповідно.

13. Встановлено, що лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит за запропонованою схемою призвело до зменшення рівнів С3-компонента комплементу та лактоферину у сечі (у 22,8 та 16,0 раза) і нормалізації вмісту імуноглобулінів класу А, М, секреторного IgA та секреторного компонента. У змивах із піхвиспостерігалося зниження рівня IgM та ФНП-α відносно початкових величин у 2,0та 2,9 раза.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для констатації супутніх хронічних запальних хвороб органів малого таза у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та встановлення інфікування молікутами (*M.hominis*та*Ureaplasmaspp*.) рекомендується обов’язковий огляд гінеколога із взяттям біологічного матеріалу із статевих шляхів до початку антибактеріальної терапії.

Проведення комплексної мікробіологічної діагностики із застосуванням культурального, культурально-ферментативного, молекулярно-генетичного та серологічного методівдослідження біологічного матеріалу як із сечових, так і статевих шляхів, має бути обов’язковим для кожного хворого на гострий неускладнений пієлонефрит і проведеним невідкладно, до початку антимікробної терапії.

Клінічно значущими у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит вважаються позитивні результати індикації молікутів (*M.hominis*та*Ureaplasmaspp*.) хоча б одним із застосованих методів (культуральне виокремлення збудника з визначенням його чутливості до антибіотиків або ампліфікація його ДНК), у тому числі за відсутності можливості виконання обох методик.

За наявності інфікування молікутами (*M.hominis*та*Ureaplasmaspp*.) сечових та/або статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит крім стандартного лікування рекомендується додавання антибактеріальної терапії доксицикліном, пробіотику Біоспорин перорально й інтравагінально, Лактобактеріну інтравагінально, специфічної імунотерапії імуноглобулінами людини проти мікоплазм і уреаплазм згідно із запропонованою і апробованою схемою.

За відсутності інфікування молікутами хворих на гострий неускладнений пієлонефрит лікування проводиться відповідно до протоколу ведення хворих на гострий пієлонефрит (невідкладна емпірична антибактеріальна терапія з урахуванням регіональної антибіотикочутливості інфекційних збудників).

Контрольне обстеження (фізикальний урологічний і гінекологічний огляд, комплексна мікробіологічна діагностика) рекомендується проводити із залученням гінеколога через 4-6 тижнів після закінчення запропонованої схеми лікування.

Лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, більшість яких становлять жінки віком до 25-30 років переважно з низьким рівнем мотивації й відсутністю знань щодо наслідків і ускладнень рецидивуючих інфекцій сечових шляхів та хронічних запальних хвороб органів малого таза, необхідно проводити з інформуванням важливості та необхідності діагностування і лікування захворювань, зумовлених інфекціями, що передаються статевим шляхом, як у обстеженої пацієнтки, так і у статевого партнера.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ. Стан мукозального імунітету урогенітального тракту у хворих на гострий пієлонефрит за наявності молікутів. *Урологія*. 2009;11(1):16-22. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
2. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Корніліна ОМ, Третяк ВВ. Оцінка ефективності комбінованої терапії жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, за наявності інфікованості молікутами сечових та статевих шляхів. Повідомлення 1. Клініко-мікробіологічні дослідження. *Урологія.* 2017;21(4):13-20.(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, підготовка до друку).
3. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Корніліна ОМ. Оцінка ефективності комбінованої терапії у жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, за наявності інфікованості молікутами сечових та статевих шляхів. Повідомлення 2. Результати дослідження стану місцевого імунітету. *Урологія*. 2018; 22(1):17-23. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, підготовка до друку).
4. Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Мітченко МВ. Стан місцевого імунітету у жінок, хворих на гострий пієлонефрит і супутній запальний процес геніталій залежно від таксономічної належності виявлених інфекційних збудників. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2010;1:19-26. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
5. Возіанов ОФ, Пасєчніков СП, Руденко АВ, Мітченко МВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ. Гострий пієлонефрит у жінок репродуктивного віку. Чинники запального процесу нирок й фактори, що сприяють його розвитку. *Урологія*. 2010;14(3):97-102. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, підготовка до друку).
6. Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Гречаник ОІ, Мітченко МВ. Характеристика аутоімунних реакцій та рівень антитіл до інфекційних збудників у хворих на гострий пієлонефрит. *Урологія*. 2010;14. (Дод, Матеріали з’їзду Асоц. урологів України; 2010 Верес 16-18; Київ):129-34. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
7. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Мітченко МВ, Старосила ДБ. Інформативність результатів мікробіологічних досліджень для удосконалення етіологічної діагностики гострого пієлонефриту. *Лаборатор. діагностика*. 2012;61(3):31-6. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, підготовка до друку).
8. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Корніліна ОМ.Етіологічна діагностика та клінічний статус жінок, хворих на гострий пієлонефрит. *Лаборатор. діагностика*. 2013;66(4):33-8. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, підготовка до друку).
9. Руденко А, Корніліна О, Мітченко М, Пасєчніков С. Стан імунітету сечовивідних шляхів у хворих на гострий пієлонефрит та цистит. *Укр. журн. нефрології та діалізу.* 2014;43(3):56-62. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
10. Руденко АВ, Корніліна ОМ, Мітченко МВ. Стан імунітету сечовидільних шляхів у жінок, хворих на гострий пієлонефрит, в залежності від біологічних властивостей збудників. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2013;4:62-6. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, підготовка до друку).
11. Мітченко МВ, Грицай ВС, Нашеда СВ. Моніторинг видового спектра збудників інфекцій сечових шляхів та їхньої чутливості до антибактеріальних препаратів в урологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва*. Здоровье мужчины*. 2014;50(3):36-40. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз та узагальнення результатів).
12. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ. Обгрунтування етіотропної терапії жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим та загостренням хронічного пієлонефриту та з супутніми інфекційно-запальними процесами статевих шляхів, зумовленими збудниками різного таксономічного положення. *Здоровье женщины*. 2015;97(1):130-6. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, підготовка до друку).
13. Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Самчук ПО. Вплив менструального циклу та інфекційно-запальних процесів геніталій на частоту виникнення гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку. *Урологія.* 2015;19(3):55-9. (Здобувачем здійснено збір клінічного матеріалу, підготовка до друку).
14. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Константинов КК. Особливості перебігу гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку в залежності від таксономічної належності збудників запального процесу. *Урологія*. 2017;21(1):54-62. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, підготовка до друку).
15. Rudenko AV, Pasiechnikov SP, Mitchenko MV, Kornilina EM. Immune- microbiological parallels of urine and genital tracts in women with acute uncomplicated pyelonephritis. *Am J Fundam Appl Exp Res.* 2018;9(2):61-9. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
16. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Корніліна ОМ. Оцінка стану гуморальних факторів місцевого імунітету сечових і статевих шляхів у прогнозі перебігу гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2019;3:60-7. (Здобувачем здійснено: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
17. Rudenko AV, Romanenko AM, Mitchenko MV, Hrytsenko LM. Kidney ureaplasmosis in terms of evidence medicine (experimental study). *Am J Fundam Appl Exp Res.* 2019;12(1):72-9. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, брав участь у проведенні експерименту, оформлення протоколів, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
18. Мітченко МВ. Гострий неускладнений пiєлонефрит. Ефективнiсть етiотропної терапiї хворих за наявностi iнфiкованостi сечових та статевих шляхiв бактерiями й молiкутами. *Урологія.* 2019;23(4):374-82.
19. Rudenko AV, Mitchenko МV, Kornilina EM, Hrytsenko LM. Specific immunity stress and autoimmune reactions in women suffering from acute uncomplicated pyelonephritis. *Am J Fundam Appl Exp Res*. 2019;14(3):48-54. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
20. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Бавіна ОМ, Третяк ВВ. Інформативність мікробіологічної діагностики для підвищення ефективності лікування гострого неускладненого пієлонефриту у жінок. *Журн. Нац. акад. мед. наук України*. 2017;23(3-4):221-8. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, підготовка до друку).
21. Руденко АВ, Корніліна ОМ, Мітченко МВ.Вплив збудників різної таксономічної належності на стан мукозального імунітету піхви у жінок, хворих на пієлонефрит. В: Матеріали Міжнар. конф. Інтернаціоналізація наукового пошуку: перспективи та проблеми; 2013 Груд 28; Київ. Київ: *Центр наук. публікацій*; 2014. Ч. ІІ,7-81. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз результатів, підготовка до друку).
22. Руденко АВ, Ромащенко ОВ, Митченко НВ, Билоголовская ВВ, Яковенко ЛФ, Лебедь ЛА. Оценка клинического развития хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с неосложненнымпиелонефритом. *Здоров’я жінки.* 2019;7:80-4. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
23. Мітченко МВ. Особливості антимікробної терапії хворих на інфекції сечових шляхів із огляду біологічних властивостей чинників. *Сімейна медицина*. 2019;5-6: 138-43.
24. Мітченко МВ. Оцінка хронічних запальних хвороб органів малого таза як фактору ризику гострого неускладненого пієлонефриту. *Здоров’я жінки.* 2019;10:97-100.
25. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Корніліна ОМ. Стан мукозального імунітету сечостатевих шляхів у хворих за різних варіантів клінічного перебігу гострого неускладненого пієлонефриту. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2019;4:35-42. (Здобувачем здійсненоаналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
26. Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Самчук ПО. Вплив фази менструального циклу на частоту виникнення гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку. *Мед. аспекты здоровья женщины.* 2016;6:41-5. (Здобувачем здійснено збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
27. Руденко АВ, Мітченко МВ, Бавіна ОМ, Третяк ВВ. Порівняльна характеристика культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного методів індикації молікутів – Mycoplasma hominis та Ureaplasma spp., ізольованих у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит. *Здоров'я чоловіка.* 2019;4:52-6. doi: https://doi.org/10.30841/2307-5090.4.2019.195269 (Здобувачем здійсненоаналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
28. Rudenko AV, Kornilina EM, Kruglikov VT, Mitchenko NV. Findings of tissue immunity in women with acute pyelonephritis and concomitant inflammatory process of genital organs. *Здоровье мужчины*. 2012; (4/2 Special edition):57. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
29. Руденко АВ, Пасечников СП, Корнилина ЕМ, Митченко НВ. Показатели иммунитета в смывах из вагины женщин детородного возраста с острым пиелонефритом и воспалительными заболеваниями гениталий. В: Васильева МВ, главный редактор. *Передовые решения в науке и практике: научные гипотезы, новизна и апробация результатов исследований*. М.: Планета, 2013:114-22. (Здобувачем здійсненоаналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, узагальнення результатів, підготовка до друку).
30. Руденко АВ, Пасєчніков МП, Мітченко МВ, Бавіна ОМ, Третяк ВВ. Гострий неускладнений пієлонефрит. Нові підходи до діагностики та лікування. *Мед. аспекти здоров'я чоловіка*. 2018;3:29-32.(Здобувачем здійсненопроведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).
31. Rudenko AV, Romanenko AM, Mitchenko MV, Hrytsenko LM, Romaschenko OV. Genital ureaplasmosis (experimental study). *Am J Fundam Appl Exp Res.* 2020;16(1):37-44. (Здобувачем здійсненоаналіз літератури,брав участь у проведенні експерименту, оформлення протоколів,статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
32. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування жінок, хворих на гострий неускладнений та загострення хронічного пієлонефриту. *Патент України* № 109850. 2015 Жовт 12.(Здобувачем здійсненопроведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, узагальнення і підготовка до друку).
33. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування жінок, хворих на гострий неускладнений та загострення хронічного пієлонефриту. *Патент України* № 95818. 2015 Січ 12 (Здобувачем здійсненопроведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

1. Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Руденко АВ. Особливості клінічного перебігу гострого неускладненого пієлонефриту у хворих за наявності збудників запального процесу різної таксономічної належності. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2019 Жовт 3-4; Дніпро. *Урологія.* 2019; 23 (3): 289-90(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

2.Руденко АВ, Романенко АМ, Мітченко МВ, Гриценко ЛМ. Експериментальний уреаплазмоз. Новий погляд на проблему. В: Матеріали конгр. Асоц. урологів України; 2019 Черв 13-15; Київ. *Урологія.* 2019; 23 (2): 187-8(Здобувачем здійсненоаналіз літератури,брав участь у проведенні експерименту, оформлення протоколів,статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

3.Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Мітченко МВ. Показники місцевого імунітету у жінок, хворих на гострий пієлонефрит і супутній запальний процес геніталій. В: Тези доп. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології; 2010 Квіт 21-22; Київ. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2010; (1): 166 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів,підготовка до друку).

4.Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Мітченко МВ. Аутоімунні реакції та рівень антитіл до інфекційних збудників у хворих на гострий пієлонефрит. В: Тези доп. IV Нац. конгр. Людина та ліки – Україна; 2011 Берез 23-25; Київ. Київ; 2011: 104-5 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів,підготовка до друку).

5.Руденко АВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ, Мітченко МВ, Гречаник ОІ. Аутосенсибілізація та рівень специфічних антитіл у хворих із запально-інфекційними процесами різної локалізації. Імунологія та алергологія: наука і практика. В: Тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації; 2011 Квіт 12-13; Київ. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011; (1): 88-9 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів,підготовка до друку).

6.Пасєчніков СП, Руденко АВ, Мітченко МВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ. Перебіг гострого пієлонефриту на тлі запальних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку. В: Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Іноваційні аспекти технологій в урології; 2012 Берез 22-23; Київ. Київ; 2012: 29-30 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

7.Руденко АВ, Корнилина ЕМ, Кругликов ВТ, Митченко НВ. Уровень аутосенсибилизации у больных острым пиелонефритом на фоне высокого уровня IgG-антител к инфекционным возбудителям. В: Сб. тез. ІІ Конгр. нефрологов новых независимых государств; 2012 Апр 25-27; Алматы, Алматы; 2012: 71-2(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

8.Руденко АВ, Корнилина ЕМ, Кругликов ВТ, Степанова НМ, Митченко НВ. Показатели местного иммунитета у женщин с пиелонефритом и сопутствующим воспалительным процессом гениталий. В: Сб. тез. ІІ Конгр. нефрологов новых независимых государств; 2012 Апр 25-27; Алматы, Алматы; 2012: 69-71 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

9.Руденко АВ, Корнилина ЕМ, Кругликов ВТ, Митченко НВ. Показатели местного иммунитета у женщин с острым пиелонефритом и сопутствующим воспалительным процессом половых органов. В: Материалы науч.-практ. конф. сексологов, андрологов и урологов Украины.Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии; 2012 Сент 20-21; Київ. *Здоровье мужчины*. 2012; (2): 194 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

10.Руденко АВ, Пасечников СП, Митченко НВ, Корнилина ЕМ, Третяк ВВ, Мороз ОГ. Новый подход к обследованию и лечению больных с острым пиелонефритом. В: Тези доп. VI Нац. конгр. Людина та ліки – Україна; 2013 Берез 21-22; Київ. Київ; 2013: 54-5 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, узагальнення результатів, підготовка до друку).

11. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Константинов КК., Сірик ІЛ. Оптимізація лікування жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2015 Жовт 8-9; Дніпропетровськ. *Урологія.* 2015; 19 (3): 359 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

12. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Мітченко МВ, Кругліков ВТ, Корніліна ОМ. Інформативність мікробіологічних методів дослідження в діагностиці гострого пієлонефриту. В: Матеріали конф. Новітні технології в урології та андрології; 2013 Верес 19-20; Київ. *Урологія.* 2013; 17 (2): 100 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

13. Руденко АВ, Пасечников СП, Митченко НВ, Корнилина ЕМ. Новый взгляд на механизмы развития острого пиелонефрита у женщин детородного возраста. В: Тези доп. II міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2013 Квіт 16-19; наук.-практ. конф. Нові медичні технології у галузі гематології та трансфузіології; 2013 Квіт 16. Київ; 2013: 42-3 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

14. Пасєчніков СП, Руденко АВ, Мітченко МВ, Корніліна ОМ, Кругліков ВТ. Перебіг гострого пієлонефриту на тлі запальних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інноваційні аспекти технологій в урології, 2012 Берез 22-23 берез. Київ; 2012: 29-30 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення документації,статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

15. Rudenko A, Mitchenko M, Kornilina E, Bavina E. The state of local immunity indices of the genital and urinary tracts in women with acute uncomplicated pyelonephritis.In: Abstract book of III international scientific conference Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century; 2018 Apr 19-20; Kyiv. Kyiv; 2018: 156-7 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації,статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

 *Наукові праці, які додатково відображають наукові результати*

1. Пасечников СП, Митченко НВ, Самчук ПА. Влияние менструального цикла и инфекционно-воспалительных процессов гениталий на частоту возникновения острого неосложненного пиелонефрита у женщин репродуктивного возраста. В: Матеріали конгр. Асоц. урологів України; 2015 Черв 18-20; Київ. *Урологія.* 2015; 19 (2): 108 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

2. Руденко АВ, Романенко АМ, Мітченко МВ, Ромащенко ОВ, Бавіна ОМ, Третяк ВВ. Уреаплазми. Роль в патології людини й тварин. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. щорічним «Читанням» пам’яті акад. Л.В. Громашевського Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2019 Жовт 10-11; Київ. Київ; 2019: 174-6 (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

**АНОТАЦІЯ**

*Мітченко М.В*.Особливості патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит(клініко-експериментальне дослідження). Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «Урологія». – ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2020.

Обстежено і проліковано 246 хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза (ХЗХОМТ). Доведено, що важкий перебіг захворювання зумовлено інфікуванням сечових і статевих шляхів класичними бактеріями в асоціації з молікутами (*M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp.*), які ідентифіковано у двох третин обстежених пацієнток. Встановлено одночасне інфікування сечових і статевих шляхівмолікутами (93,2% випадки серед інфікованих молікутами), що підтвердило наявність джерела інфекції у статевих шляхах.Діагностичний рівень IgG-антитіл до молікутів у сироватці крові збігався з індикацією *Ureaplasmaspp.* у сечових (94,2% випадків) та статевих (89,8%) шляхах, що доводить їх причетність до розвитку запального процесу як у сечових, так і статевих шляхах.Найбільші порушення місцевого імунітету слизових оболонок сечових шляхів зареєстовано за наявності їх інфікування молікутами. Встановлено одночасне підвищення титрів протиниркових аутоантитіл та діагностичні рівні IgG-антитіл до молікутів у сироватці крові у 47,0% випадків. Експериментально доведено, що при моделюванні пієлонефриту незалежно від способу локального введення клінічного ізоляту *U.parvum*лабораторним тваринам (у сечовід або тканину матки),як у статевих, так і в сечових шляхах розвивається первинно хронічний запальний процес, відмінний від бактеріального. Таким чином, ГНП на тлі супутніх ХЗХОМТ за наявності інфікування *M.hominis*та/або*Ureaplasmaspp*. – це початок рецидивуючого перебігу пієлонефриту у майбутньому, що обґрунтовує застосування додаткової антибактеріальної терапії, специфічної імунотерапії та пробіотиків, спрямованих на ерадикацію молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів у жінок репродуктивного віку. Результати апробації запропонованої схеми засвідчили її високий лікувальний потенціал та перспективу застосування у клінічній практиці.

**Ключові слова:** жінки репродуктивного віку,гострий неускладнений пієлонефрит,хронічні запальні хвороби органів малого таза, мікробіологічна та серологічна діагностика, класичні бактерії, молікути, місцевий імунітет сечових та статевих шляхів, протиниркові аутоантитіла, антибактеріальна терапія, специфічна імунотерапія, пробіотики, експериментальний уреаплазменний пієлонефрит та уреаплазмоз матки.

**АННОТАЦИЯ**

*Митченко Н.В.* Особенности патогенеза, диагностики и лечения больных острым неосложненным пиелонефритом (клинико-экспериментальное исследование). Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 «Урология». - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2020.

Обследованы и пролечены 246 больных острым неосложненным пиелонефритом (ОНП) на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ). Доказано, что тяжелое течение заболевания обусловлено инфицированием мочевых и половых путей классическими бактериями в ассоциации с молликутами (*M.hominis* и/или *Ureaplasma spp*.), которые идентифицированы у двух третей обследованных пациенток. Установлено одновременное инфицирование мочевых и половых путей молликутами (93,2% случаев среди инфицированных молликутами), что подтвердило наличие источника инфекции в гениталиях. Повышенный уровень IgG-антител к молликутам в сыворотке крови совпадал с индикацией *Ureaplasmaspp.* в мочевых (94,2%) и половых (89,8%) путях, что доказывает их причастность к развитию воспалительного процесса как в мочевых, так и половых путях. Наибольшие нарушения местного иммунитета слизистых оболочек мочевых путей регистрированы при наличии их инфицирования молликутами. Установлено одновременное повышение титров противопочечных аутоантител и диагностические уровни IgG-антител к молликутам в сыворотке крови в 47,0% случаев. Экспериментально доказано, что при моделировании пиелонефрита независимо от способа локального введения клинического изолята *U.parvum* лабораторным животным (в мочеточник или ткань матки), как в половых, так и в мочевых путях развивается первично хронический воспалительный процесс, который отличается от бактериального. Таким образом, ОНП на фоне сопутствующих ХВЗОМТ при наличии инфицирования *M.hominis* и/или *Ureaplasma spp.* – это начало рецидивирующего течения пиелонефрита в будущем, что обосновывает применение дополнительной антибактериальной терапии, специфической иммунотерапии и пробиотиков, направленных на эрадикацию молликутов, как патогенетического звена развития и рецидивирования инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей у женщин репродуктивного возраста. Результаты апробации предложенной схемы указали на высокий лечебный потенциал и перспективу применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** женщины репродуктивного возраста, острый неосложненный пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, микробиологическая и серологическая диагностика, классические бактерии, молликуты, местный иммунитет мочевых и половых путей, противопочечные аутоантитела, антибактериальная терапия, специфическая иммунотерапия, пробиотики, экспериментальный уреаплазменный пиелонефрит и уреаплазмоз матки.

**ANNOTATION**

*Mitchenko M.V.* Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with acute uncomplicated pyelonephritis(clinical and experimental study). Мanuscript.

Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.06 – Urology. – SI “Institute of Urology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to the study of the role of mollicutes (*M.hominis* and *Ureaplasma spp*.) as a pathogenetic link of development and recurrence of infectious inflammatory diseases; the role of mucosal immunity factors in the formation of recurrent pyelonephritis; experimental modeling of the inflammatory process of the kidneys and uterus caused by *Ureaplasma parvum*; of pathogenetic substantiation, development and evaluation of the effectiveness of the proposed treatment regimen with rehabilitation of both urinary and genital tracts in women of reproductive age with concomitant chronic pelvic inflammatory diseases (CPID), infected with mollicutes.

А complex examination and treatment of 246 women with acute uncomplicated pyelonephritis(AUP)were conducted.A new approach was used to determine the sources of infection in patients - in addition to urine collection, scrapings of the mucous membranes of the urethra and cervical canal (SMU and SMCC), vaginal washings/smears. А set of modern methods of determining the etiological factor of the disease was applied: culture, culture-enzymatic; molecular-genetic (PCR). An analysis of the results of the examination was performed depending on the anamnesis (groups I-III), the variant of the clinical course (VCC – mild, moderate and severe) and microbiological diagnosis (groups 1-4).

A high degree of infection of urinary (91.9% cases) and genital (84.5%) tracts in patients with AUP was found. The molecular infection rates were 66.7%, and with the except for uninfected by mollicutes women, the indicatorincreased to 93.2%. Classical bacteriа (CB), among which *E.coli* predominated, were found 1.8 times more in the urinaryoften (namely in the urine) than in the genital tracts. The frequency of identification of mollicutes in the urinary and genital tracts in patients with AUP was 69.5 and 67.5% of cases, рrimarily *Ureaplasma spp.*– 63.8 and 62.7%. In the urinary tract, mollicutes were more oftenassociated with bacteria (45.1%), in the genital tract – in monoculture (44.7%). The frequency of detection of *U.parvum*was 3 times higher than*U.urealyticum*. 54.5% of patients with AUP were seropositive to mollicutes, with the same frequency to mycoplasmas and ureaplasmas (37.0% each).Among seropositive by mollicutes patients were more often detected a high level of IgG-antibodies to *Ureaplasma spp.*,which coincided with the presence of the pathogen in urinary and genital tract in 92.8% and 89.8% cases, that indicating the involvement mollicutes in the development of the inflammatory process in the urinary tract.

The infection of the urinary tract with mixed infection of CB and mollicutes, which was observed in 86.3% of patients, aggravated the course of pyelonephritis, caused more intense and prolonged clinical manifestations of the latter.

In AUP patients, compared with their anamnesis, VCC and results of microbiological diagnostics, an insufficient phagocytic reaction by the neutrophils of SMU and SMCC and activation of their oxygen-dependent metabolism relative to the parameters of the reference group were established. Monocytesof the mucous membranes in patients were characterized by increased phagocytosis, to a greater extent in patients with recurrent AUP (III group), with severe VCC and mixt-infection in the urinary tract; decreased or within the limits of absorption capacityand increased oxygen-dependent activity, but smaller than in neutrophils. Functional reserve of phagocytes was reduced relative to the reference values, to a greater extent in neutrophils from the urethra mucosa. Changes in phagocytic and bactericidal activity of monocytesand neutrophils had the same directionality in the urinary and genital tracts of patients with the same spectrum of pathogens.

A significant increase in the levels of many humoral factors of immunity of the urinary and genital tracts in patients with AUP has been found. The largest deviations of many indicators –lactoferrin, myeloperoxidase (MPO), C3, lysozyme, sIgA, IgA, IgM, IgG, TNF-α, interleukin-10 – from the control values were registered in patients in the urine of which identified monoculture of mollicutes. In the vaginal washings in patients of all groups was determined significantly increased levels of MPO, IgA, IgG relative to the control parameters. The highest levels of lysozyme, MPO, IgA, sIgA, secretory component, TNF-α were determined in patients with early diagnosed AUP (group I and II); lysozyme and MPO – by severe VCC and the level ofIg A, M, G – in patients with mild VCC. The largest values ​​of the median for MPO, sIgA and IgA were determined in patients whose genital tract was infected exclusively by mollicutes. The median for TNF-α was the highest importance in patients with early diagnosed AUP, with severe VCC and in patients with mollicutes.

In a quarter of patients with AUP, a significant increase of the titer of autoantibodies to the membrane antigen of the parenchyma of kidney (KiM-05-40) in the serum was recorded; in 47.0% cases were simultaneously determined diagnostically significant titers of IgG-antibodies to mollicutes.

An experimental pyelonephritis and inflammation of the uterus were performed on rabbits infected with *U.parvum* strains, obtained from patients with AUP. Generalized ureaplasma infection with hematogenous dissemination of the pathogen in various organs (kidneys, uterus, liver, lungs, thyroid gland) was observed regardless of the method of infection of animals (in the ureter or uterus tissue). Microcirculation disorders, lymphoid-cell infiltration, interstitial sclerosis and angiosclerosis, dystrophic changes in the epithelium of the tubular system of the kidney and the urothelium of the bladder have been recorded.

The obtained results allowed to scientifically substantiate the use of additional antibacterial therapy, specific immunotherapy and probiotics aimed at eradication of mollicutes as a pathogenetic link in the development and recurrence of AUP.

The clinical effect of the proposed treatment regimen for patients with AUP and CPID in the presence of infection by mollicutes in urinaryand genital tracts was realized in reducing the number of patients with UTI one year (0.35 recurrences per year against 1.16 in the comparison group); in patients of the experimental group there was a significant reduction in the incidence of colpitis from 85.3% to 38.2% and cervical erosion from 50.0% to 14.7.The proposed treatment contributed to the largest reduction in the urinary tract infection by classical bacteria (by 47.0%), and by mollicutes – both urinary and genital tracts (by 73.5% and 70.6%).

After treatment of AUP patients, there was an improvement of the status of mucosal immunity of the urinary and genital tracts in all study groups, which showed a decrease of the inflammatory process activity, to a greater extent - in the urinary tract. The greatest decrease in the initial levels was observed in experimental group patients, for example, the medians for lactoferrin and the C3 complement fraction in urine in 16.0 and 22.8 times, and for IgM and TNF-α in vaginal washings – in 2.0 and 2.9 times.

**Key words:** women of reproductive age, acute uncomplicated pyelonephritis, chronic pelvic inflammatory diseases, microbiological and serological diagnostics, classical bacteria, mollicutes, local immunity of urinary and genital tracts, anti-renal autoantibodies, antibacterial therapy, specific immunotherapy, probiotics, experimental ureaplasmic pyelonephritis and ureaplasmosis of the uterus.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АБТ – антибактеріальна терапія;

АЛТ – аланінамінотрансфераза;

ауто-АТ – аутоантитіла;

ВКП – варіант клінічного перебігу;

ВПГ – вірус простого герпесу;

ГНП – гострий неускладнений пієлонефрит;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

ЕШМ – ерозія шийки матки;

ЗСОС – зіскрібок слизової оболонки сечівника;

ЗСОЦК – зіскрібок слизової оболонки цервікального канала;

ІЛ– інтерлейкін;

іНСТ – індукований тест с нітросинім тетразолієм;

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом;

ІСШ – інфекції сечових шляхів;

ІФА- імуноферментний аналіз;

К. акт. – коефіцієнт активації;

КБ – класичні бактерії;

КУО – колонієутворююча одиниця;

КФМ - культурально-ферментативний метод;

ЛФ – лактоферин;

МД – мікробіологічна діагностика;

МПО – мієлопероксидаза;

Мц – моноцити;

НСТ – нітросиній тетразолій;

Нф – нейтрофіли;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;

ПФ - показник фагоцитозу;

С3 – С3-компонент комплементу;

сНСТ – спонтанний тест с нітросинім тетразолієм;

умов. од. – умовні одиниці;

ФНП-α – фактор некроза пухлин α;

ФР – функціональний резерв;

ФЧ – фагоцитарне число;

ХЗХОМТ – хронічні запальні хвороби органів малого таза;

ЦМВ – цитомегаловірус;

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів;

*C. trachomatis – Chlamydiatrachomatis;*

hBD-2 – humanβdefensin 2 (β дефензин 2);

Ig – імуноглобулін;

*M. hominis – Mycoplasmahominis;*

sIgA – секреторний імуноглобулін А;

SC – секреторний компонент;

*U. parvum / urealyticum – Ureaplasmaparvum / urealyticum.*