

## ВПЛИВ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ НА СТАН ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ, У ПОЄДНАННІ З ЗАПАЛЬНИМИ ХВОРОБАМИ ГЕНІТАЛІЙ

А.В. Руденко<sup>2</sup>, С.П. Пасечніков<sup>1,2</sup>, О.В. Ромащенко<sup>2</sup>, П.О. Самчук<sup>1</sup>, Л.Ф. Яковенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup> ДУ «Інститут урології НАМН України»

<sup>3</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

**Вступ.** В останні роки приділяється особлива увага взаємозв'язку запальних процесів органів статеві та сечової систем у жінок репродуктивного віку. Захворювання однієї системи нерідко призводять до патологічних змін з боку іншої [1, 2].

Частота хронічних запальних хвороб органів малого таза (ХЗХОМТ) за останні роки має чітку тенденцію до зростання серед жінок різних вікових груп, особливо репродуктивного віку, незважаючи на значне збільшення арсеналу лікарських засобів, методів діагностики, способів лікування [3, 4].

Відзначається підвищення частоти випадків поєднаних форм запальних захворювань органів сечової і статеві систем у жінок репродуктивного віку [5, 6].

Слід зазначити, що етіологія і патогенез ХЗХОМТ і гострого пієлонефриту мають спільні риси, оскільки статеві органи і органи сечової системи в процесі ембріогенезу розвиваються з єдиного зародкового листка (мезодерми), вони мають тісний анатомо-фізіологічний зв'язок, загальне кровопостачання і лімфатичну систему. Сечовипускальний канал, сечовий міхур і сечоводи, як і органи репродуктивної системи, є органами-мішенями щодо дії статевих гормонів [7–10].

Незважаючи на досягнення у вивченні етіології і патогенезу, в розробці нових методів діагностики та терапії, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) залишаються групою найпоширеніших захворювань, які у світі щорічно вражають 150 мільйонів людей [11–13]. Хоча інфікуватися можуть як чоловіки, так і жінки, ІСШ традиційно вважаються хворобою жінок, серед яких 50% страждають впродовж усього життя [12, 17, 18]. Більше ніж у 25% пацієнток інфекція рецидивує протягом 6 місяців [12, 14, 19]. Антибактеріальні препарати є неоптималь-

ними, оскільки поширеність мультирезистентних уропатогенів зростає, а лікування антибіотиками при гострій інфекції не перешкоджає виникненню рецидивів [12, 15, 16]. В Україні у 2015 році захворюваність на гострі інфекції нирок серед дорослих становила 595 787 (1695,2 на 100 000 населення). Темп приросту захворюваності на пієлонефрит серед дорослих з роками зростає. Так, якщо у 2010 році він становив 1461,2 на 100 000 населення, то у 2015 вже 1544,1 на 100 000 населення [20].

Хронічні запальні захворювання статевих органів, обумовлені захворюваннями, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), як свідчать дані різних авторів, діагностують у 38–42% пацієнток, що звернулися за гінекологічною допомогою [21–24]. При цьому у 66,7% хворих як в біоматеріалі з статевих шляхів, так і в сечі виявляють ідентичні мікроорганізми [22, 25, 26]. Причиною ІСШ в цілому, і пієлонефриту зокрема, все частіше є не один, а декілька збудників – число випадків поєднання класичної кишкової палички з протозойними або ж внутрішньоклітинними інфекціями зростає, особливо у жінок раннього репродуктивного віку. У даному випадку слід виділити передумови щодо виникнення запальних захворювань сечової системи з урахуванням особливостей гормонального гомеостазу, а також стану місцевого та системного імунітету.

Природні коливання імунного стану протягом оваріально-менструального циклу (ОМЦ) є складними, але критичними для розуміння детермінант здоров'я жінок. Імунна система повинна підтримувати процеси під час менструації, включаючи стимуляцію ендометрію матки шляхом збільшення лейкоцитів, що призводять до локального фізіологічного запального процесу та підвищення антитіл у репродуктивному

тракті, потенційно підтримуючи мікробіом піхви під час зміни рН, пов'язаної з менструальними кровотечами. Однак овуляція вимагає іншого комплексу імунних дій, включаючи зменшення запальних процесів, особливо стосовно ендометрію [27–30].

У межах гуморальної імунної системи існує безліч антитіл, активність яких відповідає середовищам місцевих ділянок, в яких вони переважно експресуються. Сеча в нормі має бактеріостатичну властивість, що обумовлено низьким значенням рН (<6,5), високою концентрацією сечовини, а також осмолярністю. Крім того, сеча може містити неспецифічні інгібітори росту бактерій різної природи та специфічні імуноглобуліни класу А (IgA), G (IgG) [31]. Імуноглобулін А (IgA) виявляється в секретах сечостатевого тракту, діє шляхом блокування входження патогена в епітелій та формує «захист першої лінії» [32].

sIgA є димерним комплексом IgA, що синтезується плазматичними клітинами, і секреторного компонента SC, який приєднується до молекули IgA в процесі її транспортування від базальної до апікальної поверхні епітеліоциту і забезпечує стабільність sIgA та його стійкість до протеолізу. Його основними функціями є пряма взаємодія зі збудниками інфекційного генезу, блокування їх адгезії на епітеліальні клітини слизової оболонки та антибактеріальна функція [33].

На відміну від IgA, імуноглобулін G (IgG) – найбільш поширений імуноглобулін, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів [34]. Клітини, що синтезують IgG, знаходяться у стромі. Крім того, відмічено їх накопичення вздовж базальної мембрани та між клітинами

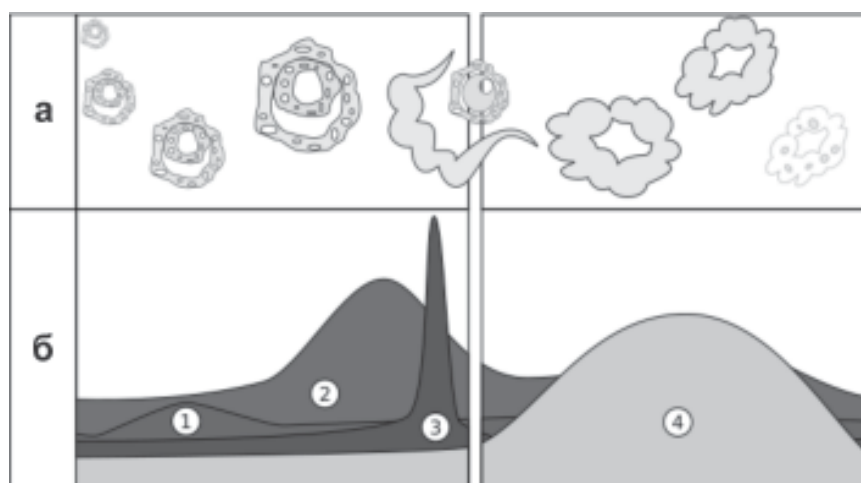
циліндричного епітелію. Оскільки IgG здатен подолати плацентарний бар'єр, йому властива провідна роль у захисті від інфекцій на ранніх етапах життя новонародженого. Вважається, що IgG, який визначається у сечі, є одним з основних маркерів у діагностиці ІСШ [35]. Слід зазначити, що рівень імуноглобулінів у жіночих статевих секретах буде змінюватись залежно від стадії захворювання, ступеня запального процесу, періоду менструального циклу та виду збудника.

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

Слизові оболонки сечовивідних шляхів, піхви, шийки матки заселені популяціями різних мікроорганізмів, які перебувають у постійному антагонізмі або синергізмі між собою. Колонізаційна резистентність піхви і слизових оболонок сечовивідних шляхів забезпечує стабільність природного мікробіоценозу, попереджає заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовнопатогенної мікрофлори [25].

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

Естроген сприяє активному росту і дозріванню багатошарового плоского епітелію, збагаченого глікогеном. Під впливом естрогенів слизова пробка каналу шийки матки насичується бактерицидними ензимами і здатна виконувати



**Рис. 1.** Зміни під час циклу: а – дозрівання фолікула; б – зміна рівня гормонів: 1 – фолікулостимулюючий гормон; 2 – естроген; 3 – лютеїнізуючий гормон; 4 – прогестерон

функцію бар'єра, своєрідного фільтра, що перешкоджає поширенню патогенних збудників (специфічної або неспецифічної інфекції) у верхні відділи уrogenітального тракту і генералізації запального процесу. Аналогічно естрогенам, проліферативний вплив на епітелій піхви надають андрогени.

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

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками з властивою їм високою антагоністичною здатністю, що дозволяє попереджати активне розмноження умовнопатогенної флори. Продуктом життєдіяльності лактобацил є  $\alpha$ -оксіпропіонова молочна кислота, що забезпечує кисле середовище вмісту піхви. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим і інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів.

Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту [37]. У жінок репродуктивного віку грампозитивні лактобацили є домінуючими бактеріями вмісту піхви, складаючи 95–98% біотопу. Безпосередньо в піхву і слизової оболонки сечівника здорових жінок виділено 9 видів лактобактерій аеробного і анаеробного походження, титр яких досягає  $10^8$ – $10^9$  КУО/мл. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах до продукції перекису водню і антибіотикоподібних речовин перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій і зростання умовно патогенних мікроорганізмів, кількість яких у здорових жінок репродуктивного віку на 2–5 порядків нижче, ніж домінуючої групи лактобацил [38].

Серед умовно патогенних мікроорганізмів найбільш часто виявляють непатогенні грампозитивні корінебактерії і коагулазонегативні стафілококи. Здатність до локальної продукції каталази сприяє виживанню корінебактерій у перекисному середовищі, створеної лактобацила-

ми. У популяції облігатно-анаеробних бактерій заслуговує на увагу група бактероїдів і пептострептококів, що визначаються в низьких титрах у 55% здорових жінок репродуктивного віку (ЖРВ) [39]. Важливим симбіонтом лактобацил є ще один представник групи Dunderlein, що належить до роду Bifidobacterium. Саме ці грампозитивні аспорогенні анаероби активно впливають на процеси бродіння глікогену з наступним утворенням пропіонової і оцтової кислот, ефективно пригнічуючи зростання потенційних патогенів (гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл, грибів, а також інших умовно патогенних мікроорганізмів) [40, 41].

Крім того, для пропіоновокислих бактерій властиві антиоксидантні, антимутагенні, антивірусні, антиканцерогенні, імуностимулюючі і вітаміносинтезуючі властивості.

Запальні захворювання статевих органів, частота яких залишається значною в гінекологічній патології, тісно пов'язані з дисбіотичними порушеннями у вагінальному біотопі, що сприяє висхідній транслокації інфекційних мікроорганізмів в органи верхніх відділів як статевої, так і сечовидільної систем. Як було зазначено вище, для мікробіоценозу статевих і сечовивідних шляхів характерна циклічність, обумовлена функціональною активністю яєчників. Ризик загострення запальних захворювань органів сечостатевої системи зростає з 20-го по 5-й дні менструального циклу. Безпосередньо цей період перед менструацією і протягом менструації слід виділяти як критичний, що сприяє поширенню інфекції в верхні відділи статевих органів, сечовипускальний канал, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, накопичуючись у піхві, забезпечують створення пасивного середовища, активуючи умовно патогенну флору і реалізацію агресивних властивостей збудників.

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

лельно, процесів подальшої репарації функціонального шару ендометрія [44,45].

Участь естрогенів у патогенезі ІСШ є загально визнаною, хоча основні механізми ще повністю не з'ясовані [46]. У той самий час, як естрогени підтримують захисні механізми ерадикації бактеріальних збудників із сечових шляхів, їх дисбаланс є фактором ризику виникнення інфекційно-запальних захворювань у жінок [47]. Стає зрозумілим високий ризик виникнення ІСШ при низькому рівні естрогену. Естроген не тільки впливає на розвиток та диференціацію жіночої репродуктивної системи, а й діє також на тканини інших систем [48,49]. Сильний патогенетичний механізм, що впливає на уродинаміку верхніх сечових шляхів у жінок молодого та середнього віку, а отже здатний виконати роль як загального, так і місцевого фактора в патогенезі гострого пієлонефриту, – порушення балансу статевих гормонів. Циклічні зміни рівня останніх постійно відбуваються в організмі жінки репродуктивного віку.

Перелік ключових фізіологічних процесів репродуктивної системи жінки визначають як запальний компонент, а саме: дозрівання фолікула, овуляція, імплантація, вагітність, пологи, відходження плаценти і менструація. Ці приклади запалення ніяк не пов'язані з будь-яким інфекційним процесом. Є докази, що за таких умов лейкоцитам притаманна частково регуляторна роль [50]. На різних фазах фізіологічного менструального циклу прослідковуються специфічні і послідовні зміни різних форм лейкоцитів.

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

**Мета дослідження:** вивчити показники імунітету у жінок репродуктивного віку з гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними хворобами органів малого таза з урахуванням періоду і тривалості менструального циклу.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було проведено комплексне мікробіологічне об-

стеження та досліджено фактори, що характеризують стан місцевого імунітету у 90 жінок репродуктивного віку, у тому числі 30 (І група) – із хронічними запальними хворобами органів малого таза; 30 (ІІ група) – із гострим неускладненим пієлонефритом (ГНП), поєднаних з ХЗХОМТ: 14 пацієнток з ГНП та ХЗХОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 20-го по 5-й день ОМЦ (ІА підгрупа), та 16 жінок (ІБ підгрупа) – з ГНП та ХЗХОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 6-го по 19-й день. Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було обстежено 30 клінічно здорових жінок, яких ми включили до контрольної групи.

Урологічне обстеження проводилось відповідно до протоколу ведення хворих на гострий пієлонефрит, затвердженого Наказом МОЗ України [51], та протоколів Європейської асоціації урологів [52]. При обстеженні враховувались періоди ОМЦ, урологічний та гінекологічний анамнез. Гінекологічний діагноз формувався згідно з висновком гінеколога. Огляд проводився протягом перших двох днів перебування хворих у стаціонарі. Середнє значення тривалості ОМЦ у досліджуваних жінок склало 28 днів.

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

Критерії включення пацієнтів: жіноча стать; репродуктивний вік; хворі з ХЗХОМТ; хворі з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ; здатність пацієнтки до адекватної співпраці під час дослідження.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: наявність ускладненого пієлонефриту; вагітність; цукровий діабет; хворі з онкологічними та інфекційними захворюваннями; не підписана інформована згода або не виконання протоколу дослідження.

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

Для дослідження стану місцевого імунітету виконували змиви з цервікального каналу, шийки матки та уретри жінок, у яких визначали рівні sIgA, IgA, IgG, лактоферину, лізоциму, комплементу. Рівень sIgA, Ig класів А, М та G визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini[53]. Активність лізоциму (мураміда-

зи) оцінювали біологічним методом з використанням препарату добової культури *Micrococcus lysodeiaticus*. Рівень комплементу визначали за гемолітичним методом, лактоферину – за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи. Оцінку клітинної ланки імунітету проводили за допомогою моноклональних антитіл до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD22 та CD119<sup>+</sup>. Уміст Ig класів A, G, M визначали за Манчіні, імунних комплексів у сироватці – за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем.

Кількість фагоцитуючих клітин та їх поглинаючу активність визначали за їх здатністю поглинати частинки латексу [54].

О.Н. Земсков (1995) запропонував універсальний метод виявлення імунних порушень за формулою: (показник конкретного хворого/показник, прийнятий за норму – 1)Ч100, якщо розрахована величина має знак «мінус», у пацієнта визначається імунна недостатність, якщо знак «плюс» – гіперфункція імунної системи. Якщо отримана величина лежить в інтервалі від 1 до 33%, то це відповідає першому ступеню імунних порушень, від 34 до 66% – другому, більше 66% – третьому.

Ми використали метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених нами хворих у певній модифікації [55]. Спочатку за кожним показником виділили пацієнтів, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунологічними змінами вираховували ступінь імунних змін, вважаючи більш коректним виділяти ступінь імунологічних змін, ніж ступінь імунологічних порушень.

У цілому проведене нами імунологічне обстеження хворих включало дослідження

15 імунологічних показників з подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значимості, який ми визначали за формулою А.Д. Горелика та В.А. Скрипкина:  $K=2(\Gamma_1^2+\Gamma_2^2)/(M_1+M_2)^2$ , де  $\Gamma_1$  та  $\Gamma_2$  – середнє квадратичне відхилення,  $M_1$  та  $M_2$  – середня арифметична величина показника. Чим менша величина K, тим більшою мірою даний показник відрізняється від заданого рівня норми.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica.

**Результати та обговорення.** При мікробіологічному дослідженні у зразках сечі пацієнток ІІ групи у 100% хворих у першій та другій порції сечі показники мікробного числа знаходились у межах вагової бактеріурії. Було виявлено бактерії різних таксономічних груп (табл.1).

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження матеріалу зі статевих шляхів та уретри у жінок контрольної групи показав наявність таких мікроорганізмів як *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.* та грибів роду *Candida* в монокультурі з низьким мікробним числом.

При бактеріологічному дослідженні сечі жінок контрольної групи у першій порції сечі (98%) мікроорганізми були відсутні, крім одного випадку, а саме: в першій порції сечі у 3,3% випадків – *E. Coli* з низьким мікробним числом.

Аналізуючи показники мікробного числа у зразках сечі хворих І групи, слід зазначити, що у першій порції 73% хворих спостерігалась вагома бактеріурія. У другій порції сечі цих хворих вагома бактеріурія відмічалась рідше (10%). Певною мірою такі зміни можна пояснити наявністю маніфестуючого джерела інфекції безпосередньо в геніталіях та початковим етапом його поширення на сечові шляхи.

Таблиця 1

Видовий спектр збудників, виділених із сечі хворих на гострі інфекції сечостатевої системи (ІІ група)

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

Нами досліджено показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих із гострим неускладненим пієлонефритом, а також у хворих із поєднанням даного захворювання з хронічними запальними хворобами органів малого таза (табл. 2).

Отримані результати імунологічних досліджень за середніми значеннями показали, що у хворих обох груп спостерігались статистично достовірні зміни. У 28,5±2,2% жінок з ХЗХОМТ відповідно до 33,1±2,4% контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння (23,0±1,54% та 16,1±1,2% відповідно). У порівнянні з контрольною групою жінок відмічено достовірне підвищення IgM у хворих з ХЗХОМТ (1,42±0,16% та 0,97±0,22% відповідно) та IgM та IgA у хворих з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ (1,68±0,27% та 0,97±0,22%; 1,85±0,25% та 1,35±0,22%) відповідно контролю. Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету хворих жінок, який залежить від біологічних властивостей збудників.

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

Як відомо, протекторні властивості слизових оболонок уrogenіталій стосовно бактеріаль-

ної інфекції визначаються не лише особливостями мікробіоценозу, а й активністю продукції секреторних імуноглобулінів. Чим нижче рівень цього показника, тим швидше відбувається процес адгезії бактерій на епітеліальних клітинах і розвиток інфекційно-запального процесу.

Нами визначені також рівні імуноглобулінів різних класів у змивах із слизової оболонки цервікального каналу у жінок репродуктивного віку ПА та ПБ підгруп (табл. 3).

У період з 20-го по 5-й день ОМЦ у 1,4±0,41% жінок із ГНП та супутніми ХЗХОМТ у порівнянні з 4,1±1,2% жінок з 6-го по 19-й день МЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, обумовлену важким перебігом захворювання.

Таким чином, стає очевидним той факт, що при наявності ХЗХОМТ початок ГНП у період з 20-го по 5-й день ОМЦ достовірно прогнозує несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ вірогідно перебігає у легкий спосіб.

Ми використали метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених нами хворих у певній модифікації [55]. Спочатку за кожним показником виділили пацієнтів, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунологічними змінами вираховували ступінь імунних змін, вважаючи більш коректним виділяти ступінь іму-

Таблиця 2

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих I та II груп

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

Примітка: \* – p<0,05 для I та II груп у порівнянні з контрольною;

\*\* – p<0,001 для II та контрольної груп;

\*\*\* – p<0,001 для II та контрольної груп.

Показники місцевого імунітету  
у хворих з гострим неускладненим пієлонефритом  
у поєднанні з запальними хворобами органів малого таза у різні дні ОМЦ

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

нологічних змін, ніж ступінь імунологічних порушень (табл. 4).

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

Ми оцінили 15 імунологічних показників із подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значимості, який ми визначали за формулою А.Д. Горелика та В.А. Скрипкина:  $K=2(\Gamma_1^2+\Gamma_2^2)/(M_1+M_2)^2$ , де  $\Gamma_1$  та  $\Gamma_2$  – середнє квадратичне відхилення,  $M_1$  та  $M_2$  – середня арифметична величина показника. Чим менша величина К, тим більшою мірою даний показник відрізняється від заданого рівня норми.

За результатами наших досліджень, коефіцієнти діагностичної значимості розташувалися в такому порядку:

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

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

У цілому отримані результати дають змогу стверджувати, що фактори гормональної регуляції менструального циклу та зміни в місцевому імунітеті відіграють суттєву роль у патогенезі гострого пієлонефриту. Саме в зв'язку з цим у період з 20-го по 5-й день ОМЦ ризику розвитку ГНП максимальні. Це дає можливість по-новому оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного

Таблиця 4

Імунологічні показники у хворих з гострим неускладненим пієлонефритом,  
а також у поєднанні із хронічними запальними хворобами органів малого таза

Показники	ХЗХОМТ		ХЗХОМТ+ГНП	
	↑	↓	↑	↓
Т-лімфоцити, %, абс. число	–	8,2 (II) 8,3 (III)	–	– 8,3 (II)
Т-теофілінрез., %, абс.число	–	16,2 (II) 32,3 (III)	– 8,3 (II)	24 (II) 32,3 (III)
Т-теофілінчутл., %, абс.число	16,2 (8,1–II,8,1–III) 16,8 (II)	– –	41,8 (II) 41,8 (24,1–II,17,7–III)	– 8,3
Тх/Тс	–	7,4 (II)	–	32,3 (II)
В-лімфоцити, %, абс. число	16,4 (II) 16,5 (II)	7,4 (II) 26(II)	33,2 (II) 8,5 (II)	– 8,5 (II)
Імуноглобуліни G	7,4 (II)	–	16,6 (8,3–II,8,3–III)	16,8(II)
A	16,3 (II)	7,8(II)	7,3 (II)	–
M	30,2 (15,1–II,15,1–III)	–	65,6 (32,6–II, 32,6–III)	–
Імунні комплекси	8,2 (II)	8,2 (II)	23 (II)	30,2 (25,0–II,5,3–III)
Показник фагоцитозу	–	–	–	–
Фагоцитарний індекс	–	–	–	–

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

віку. На наш погляд, саме в цей період доцільно назначати протирецидивні курси антибактеріальної та імунокорегуючої терапії хворим на ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ. Подібний підхід дозволить підвищити ефект протирецидивної терапії та зменшити соціально-економічні втрати, пов'язані з лікуванням та реабілітацією жінок репродуктивного віку.

#### Висновки

1. У  $28,5 \pm 2,2\%$  жінок з ХЗХОМТ відповідно до  $33,1 \pm 2,4\%$  контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння ( $23,0 \pm 1,54\%$  та  $16,1 \pm 1,2\%$  відповідно). У порівнянні з контрольною групою жінок відмічено достовірне підвищення IgM у хворих з ХЗХОМТ ( $1,42 \pm 0,16\%$  та  $0,97 \pm 0,22\%$  відповідно) та IgM і IgA у хворих з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ ( $1,68 \pm 0,27\%$  та  $0,97 \pm 0,22\%$ ;  $1,85 \pm 0,25\%$  та  $1,35 \pm 0,22\%$ ) відповідно до контролю. Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету хворих жінок.

2. У хворих з ГНП у поєднанні з ХЗХОМТ відмічається достовірно частіше підвищення IgM

та IgA, ніж у жінок з ХЗХОМТ ( $p < 0,001$ ), що свідчить про вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано важчий перебіг захворювання.

3. У жінок із ГНП та супутніми ХЗХОМТ у період з 20-го по 5-й день ОМЦ у  $1,4 \pm 0,41\%$  у порівнянні з  $4,1 \pm 1,2\%$  жінок з 6-го по 19-й день ОМЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, обумовлену важким перебігом захворювання.

4. За наявності ХЗХОМТ у період з 20-го по 5-й день ОМЦ достовірно прогнозується несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ вірогідно перебігає у легкий спосіб.

5. Найбільші зміни абсолютного та відносного показників Тх, рівню IgM, імунорегуляторного індексу, процентного вмісту Т-супресорів при ХЗХОМТ та додатково відносного вмісту Тс, рівню IgM імунорегуляторного індексу при ГНП в поєднанні з ХЗХОМТ дозволяють стверджувати, що саме ці чинники імунітету відіграють важливу роль у патогенезі зазначених захворювань.

#### Список літератури

1. Руденко А.В., Ромащенко О.В та ін. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї // ПАГ. – 2003. – № 2. – С. 83–86.
2. Лоран О.Б. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин // Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. // Медицинский совет. – 2008. – № 1. – С. 59–63.
3. Руденко А.В., Ромащенко О.В. Диагностика запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2003. – С. 37–42.
4. Ledger W., Witkin S. Vulvovaginal infection. Manson Publishin Ltd, 2010. – 127 p.
5. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. – М.: Медицина, 1985. – С. 26–45.
6. Карпенко В.С., Переверзев А.С. Клиническая урология. – К., 1976. – С. 3–18.
7. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дис. д-ра мед наук. – М., 2002. – С. 34–213.
8. Ромащенко О.В. Клініко-мікробіологічна характеристика запальних захворювань органів репродуктивної та сечової системи / О.В. Ромащенко, А.В. Руденко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська, О.Г. Мороз // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 80–83.
9. Лебідь Л.О. Запальні захворювання геніталій у жінок з інфекціями сечової системи / Л.О. Лебідь // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3.
10. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // Материалы Пленума Российского общества урологов. – Киров, 2000. – С. 5–29.
11. Harding G.K., Ronald A.R. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? // Int. J. Antimicrob. Agents. – 1994;4:83–88.
12. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, riskfactors, and disease burden // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2014;28:1–13.
13. O'Brien V.P. et al. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections // Microbiol. Spectr. – 2016;4.



14. O'Brien V.P. et al. Are you experienced? Understanding bladder in nate immunity in the context of recurrent urinary tract infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2015;28:97–105.
15. Gupta K. et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections // *Ann. Intern. Med.* – 2001;135:41–50.
16. Al-Badr A., Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review // *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* – 2013;13:359–367.
17. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014–2015 роки (відомче видання). – Київ, 2016. – С. 205.
18. Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги. Науково-методичне видання / За ред. С.П. Пасечнікова. – К: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – С. 626.
19. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis.* – 2000;182(4):1177–1182
20. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014–2015 роки (відомче видання). – Київ, 2016. – С. 205.
21. Энебаев И.У., Болюяц Э.С. Клинико-лабораторная диагностика и иммунологические особенности урогенитального хламидиоза, уреоплазмоза и их ассоциации // *Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем.* – Свердловск, 1989. – С. 39–40.
22. Демидов В.Н., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии. – М.: Медицина, 1989. – 112 с.
23. Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1999. – № 4. – С. 107–111.
24. Резніченко Г.І. Рациональна терапія вульвовагінітів змішаної етіології та профілактика рецидивів // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* – 2005. – № 1. – С. 105–106.
25. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Нижний Новгород, 1998. – С. 3–89
26. Ромащенко О.В., Возіанова С.В., Руденко А.В. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – № 6. – С. 34–42.
27. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system // *Clin. Endocrinol.* – 2001;55:701–710.
28. Lu F.X., Ma Z., Rourke T., Srinivasan S., McChesney M., Miller C.J. Immunoglobulin Concentrations and Antigen-Specific Antibody Levels in Cervicovaginal Lavages of Rhesus Macaques Are Influenced by the Stage of the Menstrual Cycle // *Infect. Immun.* – 1999;67:6321–6328.
29. Johnson S.R., Petzold C.R., Galask R.P. Qualitative and Quantitative Changes of the Vaginal Microbial Flora During the Menstrual Cycle. – *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* – 1985;9:1–5.
30. Schisterman E.F., Mumford S.L., Sjaarda L.A. Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women // *Epidemiol. Rev.* – 2014;36:71–82.
31. Fahrbach K.M., Malykhina O., Stieh D.J., Hope T.J. Differential binding of IgG and IgA to mucus of the female reproductive tract // *PloS one.* – 2013;8:e76176.
32. Wang N., Hammarström L. IgA deficiency: what is new? // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* – 2012;12:602–608.
33. Abrams E.T., Miller E.M. The roles of the immune system in women's reproduction: Evolutionary constraints and life history trade-offs // *Am. J. Phys. Anthropol.* – 2011;146:134–154.
34. Kwak J., Kwak F.M., Gilman-Sachs A., Beaman K.D., Cho D.D., Beer A.E. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells // *Early pregnancy (Online).* – 2000;4:154–164.
35. Gundlapalli A.V., Scalchunes C., Boyle M., Hill H.R. Fertility, Pregnancies and Outcomes Reported by Females with Common Variable Immune Deficiency and Hypogammaglobulinemia: Results from an Internet-Based Survey // *J. Clin. Immunol.* – 2015;35:125–134.
36. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract // *Nature Reviews Immunology.* – 2015.
37. Stamm W.E. et al. Management of urinary tract infections in adults // *N. Engl. J. Med.* – 1993;329(18):1328–34.

38. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // *Здоровье женщины*. – 2002. – № 3 (11). – С. 86–91.
39. Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 1999. – № 4. – С. 107–111.
40. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления микрофлоры / Д. С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
41. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д.С. Янковский // *Здоровье женщины*. – 2003. – № 4 (16). – С. 145–158.
42. Sadeghi Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. Sexually Transmitted Diseases and sexual function // *Journal of Sexual Medicine*. – 2010. – Vol. 7. – P. 389–413.
43. Graziotti A. Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity // *2012 International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology and Obstetrics*. – Roma, Italy. – October 7–12, 2012.
44. Verbic M., et al. Inflammation and endometrial bleeding // *Climacteric*. – 2014. – № 17. – P. 47–53.
45. Гончук Е.Н., Герасимова Т.В. Менструальный цикл и его связь с системным воспалением // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3 (109). – С. 99–102.
46. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., and Stamm W.E. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women // *Clin. Infect. Dis.* – 1996;23:635–636
47. L thje P., Brauner H., Ramos N.L., Цвregaard A., Gl dser R., Hirschberg A.L. et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms // *Sci. Transl. Med.* – 2013;5:190–198.
48. Itamov O., Yakimchuk K., Morani A., Schwend T., Wada-Hiraike O., Razumov S. et al. Estrogen receptor beta-deficient female mice develop a bladder phenotype resembling human interstitial cystitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007;104:9806–9809.
49. Teng J., Wang Z.Y., Jarrard D.F., and Bjorling D.E. Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2008;15:351–364.
50. Jilma B., Dirnberger E., Luscher I., Rumplmayr A., Hildebrandt J. et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin\_6, alpha 1acid glycoprotein, and C-reactive protein // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. – 1997. – N 130. – P. 69.
51. Урологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Пасечнікова С.П. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 432 с.
52. Grabe M. Guidelines EAU: guidelines on urological infections / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, N. Botto [et al.]. – 2016. – 106 p.
53. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. – 1965;2:235–54.
54. Киселев В.И. Полимеразная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций: Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 16–32.
55. Земсков А.М., Приворотов В.М., Земсков В.М. Коррекция нуклеином натрия вторичной иммунологической недостаточности у больных с хроническим заболеванием внутренних органов: Методические рекомендации. – Воронеж, 1984. – 24 с.

## Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ НА ОСТРЫЙ НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ, В СОЧЕТАНИИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ГЕНИТАЛИЙ

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

В работе приведены результаты исследования местного и системного иммунитета у 90 женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом в сочетании с воспалительными болезнями органов малого таза с учетом периода и продолжительности менструального цикла.

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

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

## Адреса для листування

П.О. Самчук  
E-mail: inflam@ukr.net

## Summary

THE INFLUENCE OF MENSTRUAL CYCLE ON THE IMMUNE STATUS OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS IN COMBINATION WITH INFLAMMATORY DISEASES OF GENITALS

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

In this work we presents the results of the study of local and systemic immunity in 90 women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis in combination with inflammatory diseases of the pelvic organs, including the period and duration of the menstrual cycle.

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

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