

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

Н.М. Степанова

Інститут нефрології, Київ

Резюме. Результати проведеного дослідження свідчать, що клініко-лабораторні прояви хронічного пієлонефриту залежить, у тому числі, і від кількості збудників захворювання. Визначення у сечі хворого асоціації бактеріальних збудників є прогностично несприятливим фактором та свідчить про більшу активність запального процесу, насамперед, за рахунок взаємного посилення їх патогенних властивостей.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, клініко-лабораторні прояви, збудники.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Н.М. Степанова

Резюме. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что клинико-лабораторные проявления хронического пиелонефрита зависят, в том числе, и от количества возбудителей заболевания. Определение в моче больного ассоциации бактериальных возбудителей является прогностически неблагоприятным фактором и свидетельствует о большей активности воспалительного процесса, прежде всего, за счет взаимного усиления их патогенных свойств.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, клинико-лабораторные проявления, возбудители.

CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES IN CASES OF MIXT-ETHIOLOGY PYELONEPHRITIS

N.M. Stepanova

Summary. Clinical and laboratory dates, in cases of mixt-ethiology chronic pyelonephritis, depend and from quantity of ethiology factors. Detecting of bacterial pathogens in association in urine are adversely factor, that due to higher activity of inflammation, firstly, thanks to synergic pathogenic features.

Key words: chronic pyelonephritis, clinical and laboratory dates, pathogens.

Адреса для листування:

Степанова Наталя Михайлівна
04050, Київ, вул. Дегтярівська, 17в
Інститут нефрології АМН України

ВСТУП

Хронічний пієлонефрит (ХП) є однією з центральних проблем нефрології, але не тільки тому, що це найпоширеніше захворювання нирок у людини. Актуальність проблеми зумовлена, насамперед, значною зміною за останні десятиріччя традиційного уявлення про етіологію та патогенез цього захворювання.

Значно збільшилась (у 2–2,5 разу) кількість пацієнтів із латентним перебігом захворювання, надзвичайно складно досягти повної ремісії та вилікувати пацієнтів навіть з малосимптомними формами недуги. Неефективність терапії хворих на ХП пов'язана, насамперед, з розвитком поліантибіотикорезистентності етіопатогенів, наявністю L-форм бактерій або реінфікуванням іншим мікроорганізмом [6, 8, 12, 13]. Загалом, за даними різних авторів, серед збудників ХП переважає грамнегативна флора, яку виявляють у 80% хворих [2, 3, 7]. Друге місце посідають *Proteus mirabilis* — у 14–16% випадків [5, 10], *Enterococci* — у 21% [1] та *Klebsiella pneumoniae* — у 12–15% [9, 11].

На сьогодні загальновизнаною є думка, що ХП, як правило, викликається одним збудником. Полімікробні (мікст) інфекції можуть виникати за

наявності чужорідних тіл (катетер, конкременти), нейрогенного сечового міхура, фістул між сечовим, травним та/або генітальним трактами. Якщо перелічені ознаки відсутні, то виділення двох, чи більше, видів мікроорганізмів розцінюють як контамінацію [10]. Проте у багатьох випадках неуспішного ХП в сечі хворих визначають асоціації збудників коліморфної флори. Слід відмітити, що N. Tsuchimori та співавтори ще в 1994 р. визначили достовірне взаємне посилення патогенності такого сполучення [13].

Причиною формування мікст-інфекцій може бути неефективність антибактеріальної терапії. Помилки при виборі антибіотика, його дози і режиму прийому, недбалість пацієнта в процесі лікування — все це призводить лише до стихання гостроти проявів симптомів та хронізації запального процесу. Подальше реінфікування формує асоціацію мікроорганізмів, що, у свою чергу, ймовірно, збільшує патогенність кожного зі збудників. Але, на цю пору, нема переконливих даних щодо впливу бактерій на перебіг ХП за умов наявності мікст-інфекції у хворих.

Мета роботи — визначення впливу мікст-інфекції на клініко-лабораторні прояви ХП.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження включили 65 хворих на ХП без порушення функції нирок, серед яких було 58 (89,2%) жінок та 7 (10,8%) чоловіків. Вік хворих коливався від 17 до 63 років, в середньому — $38,7 \pm 2,0$ року (табл. 1).

Для визначення значень біохімічних та імунологічних показників крові використовували аналізатори «Vitalab-Flexor» (Нідерланди) и «Cone-Microlit» (Фінляндія), для визначення β_2 -мікроглобуліну — «PR2100-Sanofi» (Франція). Для визначення активності TNF α та IL-1 β вико-

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих за віком та статтю

Вік, роки	Стать				Всього (n=65)	
	чоловіки (n=7)		жінки (n=58)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<20	–	–	6	9,2	6	10,5
20–30	–	–	20	30,8	20	30,8
31–40	–	–	8	12,3	8	12,3
41–50	6	9,2	16	24,6	22	33,8
>50	1	1,5	8	12,3	9	13,8

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були наявність в сечі етіопатогенів ХП за відсутності в крові діагностично-значущих титрів антитіл (IgG) до окремих вірусів та ознак обструкції сечових шляхів.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі оцінки скарг, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного та інструментального методів досліджень нирок. Клініко-лабораторне обстеження включало: клінічний аналіз крові та сечі; біохімічне й імунологічне дослідження крові з визначенням рівня креатиніну, сечовини, неорганічних електролітів, імуноглобулінів класів A, G, M та прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- α) і інтерлейкіну-1 β (IL-1 β). В сечі визначали рівень β_2 -мікроглобуліну, фібриногену та нітритів. Окрім того, вивчали рівень добової протеїнурії.

Мікробіологічне обстеження включало кількісне визначення мікрофлори в 1 мл сечі. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали за Bergey. Крім візуального та мікроскопічного дослідження, виявлені мікроорганізми ідентифікували за допомогою біохімічних тестів. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали методом дисків [3]. Дослідження зішкрябів зі слизових оболонок цервікального каналу, уретри, піхви та сечі включало також виділення *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* й грибів роду *Candida* за стандартними методами [3]. При серологічному дослідженні визначали рівень антитіл до *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii* та *Chlamydia trachomatis*, які проводили за допомогою імуноферментного аналізу [3]. Для виконання роботи використовували тест-системи виробництва «Orgenics» (Ізраїль) та «Вектор-Бест» (Росія). Для обліку результатів використовували імуноферментний аналізатор «Labsystems» (Фінляндія). Детекцію ДНК *Chlamydia trachomatis* в клінічному матеріалі проводили ампліфікаційним методом в полімеразній ланцюговій реакції з використанням праймерів та обладнання виробництва фірм «ДНК-технологія» та «Амплісенс» (Росія).

ристовували тест-системи «Immunotech» та «Diacalone» (Франція).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою одно- та багатфакторного дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel», «Sigma Plot 8.0» та «Statistica»). Визначали середнє значення показників (M), його похибку (m), χ^2 -квдрат (χ^2) та достовірність змін показників (p).

Залежно від виділених збудників хворих розподілили на 2 групи. До складу I групи включили пацієнтів, у яких при бактеріальному дослідженні сечі виявили тільки один вид мікроорганізмів (моно-інфекція), до складу II групи — пацієнтів з наявністю мікст-інфекції, як правило асоціацію *E. coli* з *S. faecalis*, *Proteus spp.*, *S. epidermidis* та *K. pneumoniae* (табл. 2).

За клінічним діагнозом, віком та тривалістю захворювання пацієнти обох груп майже не відрізнялись. Так, неускладнений ХП констатували у 53,3% пацієнтів I групи та 45,7% II групи, а ускладнений ХП — у 46,6 та 54,3% пацієнтів, відповідно ($\chi^2=1,15$, $p=0,28$) (рис. 1). Середній вік хворих I групи склав $37,1 \pm 3,0$ року, II — $39,8 \pm 2,8$ ($\chi^2=104$, $p=1,0$); середня тривалість захворювання — $11,5 \pm 2,4$ та $16,1 \pm 2,6$ року, відповідно ($\chi^2=108$, $p=1,0$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній артеріальний тиск та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих обох груп були у межах норми та статистично між собою не відрізнялись. Так середній артеріальний тиск у хворих I групи склав $106,2 \pm 4,5$ мм рт.ст., у пацієнтів II — $115,28 \pm 4,38$ ($\chi^2=1,15$; $p=0,28$), ШКФ — $124,0 \pm 1,9$ та $122,6 \pm 1,4$ мл/хв., відповідно ($\chi^2=48,7$; $p=0,98$).

Проте, ми визначили вірогідну залежність частоти рецидиву ХП від кількості збудників захворювання ($p=0,021$): середня частота загострення ХП у хворих I групи складала $0,5 \pm 0,2$ разу на рік, а у хворих II — $1,8 \pm 0,2$.

Вміст TNF- α та IL-1 β в сироватці крові хворих обох груп був істотно підвищеним та достовірно відрізнявся (рис. 2 та 3). Так, концентрація TNF- α у хворих II групи дорівнювала $299,0 \pm 27,7$ пг/мл,

Таблиця 2

Частота виявлення збудників у хворих на ХП, %

Вид ХП	Збудник						
	<i>E. coli</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>S. faecalis</i>	<i>Proteus sp.</i>	<i>S. saprophyticus</i>
неускладнений	53,3 (30,0)	16,6 (3,3)	—	—	23,3 (6,6)	— (3,3)	—
ускладнений	57,9 (23,7)	— (5,2)	13,2 (7,9)	2,6 (—)	5,3 (—)	7,9 (2,6)	12,5 (—)

Примітка. В дужках наведена кількість хворих з моно-інфекцією даним збудником.

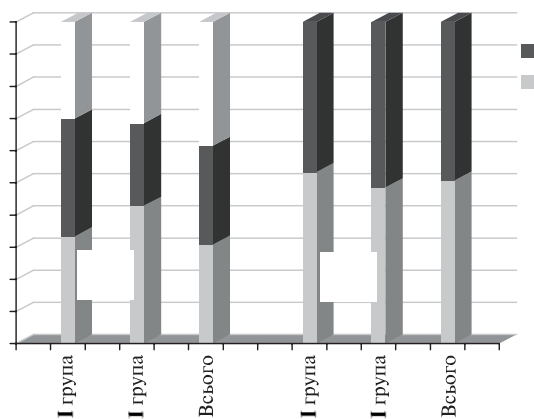


Рис. 1. Характеристика обстежених хворих
Примітки: А — тривалість захворювання: 1 — >10 років, 2 — 4–10 років, 3 — >4 років;
Б — ХП: 1 — неускладнений, 2 — ускладнений.

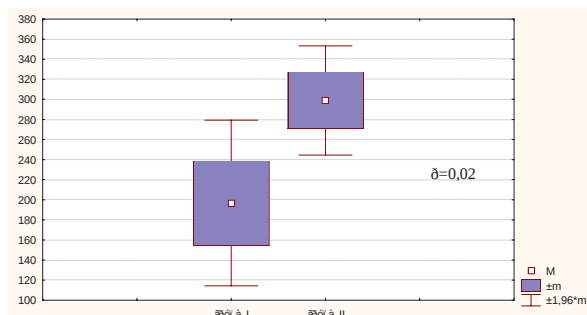


Рис. 2. Вміст TNF-α у сироватці крові хворих на ХП залежно від кількості збудників (пг/мл)

а у хворих I — $196,7 \pm 42,1$ ($p=0,02$). Вміст ІЛ-1β у сироватці крові хворих на ХП з бактеріальною мікст-інфекцією більш ніж у двічі перевищував такий у хворих з наявністю моно-інфекції та становив $161,9 \pm 28,9$ і $69,5 \pm 31,9$ пг/мл, відповідно ($p=0,01$).

В попередніх роботах ми визначили, що надмірна концентрація цих прозапальних цитокінів має зворотний кореляційний зв'язок зі ШКФ, тобто чим вищий рівень цих медіаторів, тим повільніша ШКФ [4]. Виявлений нами вдвічі більший рівень TNFα та ІЛ-1β в периферичній крові хворих на ХП з бактеріальною мікст-інфекцією підтверджує їх значну роль у прогресуванні пієлонефриту, і, отже, у формуванні хронічної ниркової недостатності, що узгоджується з результатами експериментальних досліджень [6].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що клініко-лабораторні прояви ХП залежить, у тому числі, і від кількості збудників захворювання. Визначення у сечі хворого асоціації бактеріальних збудників є прогностично неспри-

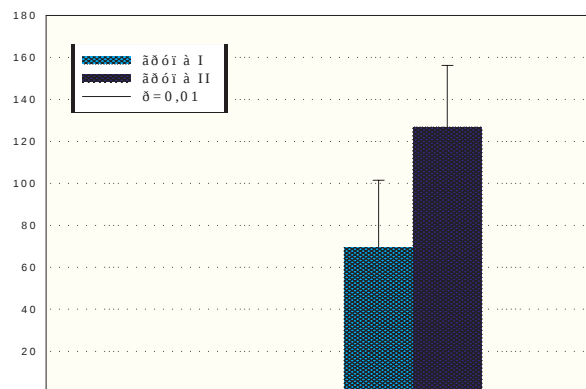


Рис. 3. Вміст ІЛ-1β у сироватці крові хворих на ХП залежно від кількості збудників (пг/мл)

ятливим фактором та свідчить про більшу активність запального процесу, насамперед, за рахунок взаємного посилення їх патогенних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. (2002) Инфекции мочевых путей: диагностика, лечение, профилактика: лекция для врачей. Харьков, ГП ХМЗ ФЕД, 104 с.
2. Гриценко В.А., Ляшенко И.Е., Вялова А.А. (1996) Информативность маркеров персистенции *E. coli* при бактериологической диагностике хронического пиелонефрита у детей. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 3: 80–83.
3. Коротяев А.И., Бабичев С.А. (1998) Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб., 478 с.
4. Степанова Н.М. (2005) Роль TNFα та ІЛ-1b у прогресуванні хронічного пієлонефриту. Імунологія та алергологія, 3: 9–12.
5. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. (1996) Пиелонефриты. СПб., Медиа Пресс, 256 с.
6. Ярилин А.А. (1997) Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология, 5: 7–14.
7. Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. Amer. J. Med., 20: 183–189.
8. Krcmery S., Dubrava M. (1999) Fungal urinary tract infection in patients at risk. Int. J. Antimicrob. Agents, 11: 3–4.
9. Kurowski K. (1998) The women with dysuria. Amer. Family Physician.
10. Schmaldienst S., Horl W.H. (1997) Bacterial infections after renal transplantation. Nephron, 75: 140–153.
11. Stapleton A., Hooton T.M., Fennell C., Roberts P.L., Stamm W.E. (1995) Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. J. Infect. Dis., 171: 717–720.
12. Sultana S.R., Me Neill S.A., Phillips G. (1998) Candida-urinary tract infection as a cause of pneumaturia. J. Royal Coll. Surgeons Edinburgh, 43: 198–199.
13. Tsuchimori N. et al. (1994) *Enterococcus faecalis* aggravates pyelonephritis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in experimental ascending mixed urinary tract infection in mice. Infection and immunity, 62(10): 4534–4541.
14. Yoshikawa T.T., Nicolle L.E., Norman D.C. (1996) Management of complicated urinary tract infection in older patients. J. Amer. Geriatr. Soc., 44: 1235–1241.