

Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого необструктивного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку *

С.П. Пасечніков, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»; П.О. Самчук, к.мед.н., кафедра урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Представлено результати дослідження, присвяченого підвищенню ефективності надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку, хворим на гострий необструктивний пієлонефрит (ГНП), шляхом оцінки впливу оваріально-менструального циклу (ОМЦ) та хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) на патогенез ГНП та визначення критерію прогнозування характеру його перебігу. Встановлено, що з максимальною частотою ГНП починається у період з 20-го по 5-й день ОМЦ (лютеїнова та менструальна фази) в осіб без супутніх ХЗЗОМТ, а у період із 6-го по 19-й день циклу ГНП достовірно частіше виникає за наявності ХЗЗОМТ. У разі початку ГНП у період з 20-го по 5-й день ОМЦ прогнозується несприятливий перебіг хвороби, який вимагає направлення пацієнтки для лікування в умовах стаціонару; у період із 6-го по 19-й день – легкий варіант перебігу, за якого лікування може проводитись амбулаторно під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики – сімейної медицини.

Отже, визначення періоду ОМЦ, у який виникає захворювання, виступає критерієм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку. Його застосування забезпечує персоналізований підхід у виборі виду спеціалізованої допомоги у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: гострий необструктивний пієлонефрит, жінки репродуктивного віку, оваріально-менструальний цикл, хронічні запальні захворювання органів малого таза.

Незважаючи на досягнення у вивченні етіології й патогенезу, в розробці нових методів діагностики та лікування, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) залишаються групою найбільш поширених захворювань, які у світовій популяції щорічно уражають 150 млн осіб (Foxman B., 2014; O'Brien V.P. et al., 2016). Хоча інфікуватися можуть як чоловіки, так і жінки, ІСШ традиційно вважаються хворобою жінок, серед яких 50% страждають від них упродовж усього життя (Пасечніков С.П., 2015; Сайдакова Н.О. та співавт., 2016). Більш ніж у 25% пацієнток інфекція рецидивує протягом 6 міс (Scholes D. et al., 2000; O'Brien V.P. et al., 2016). Враховуючи зростання резистентності уропатогенів і рецидивів гострого пієлонефриту, останніми роками спостерігається неефективність антибактеріальних препаратів (Gupta K. et al., 2001; Al-Badr A. et al.,

2013). Темп підвищення захворюваності на пієлонефрит серед дорослих постійно зростає. Так, якщо в Україні 1988 р. поширеність гострих інфекцій нирок серед дорослого населення становила 1034,2 випадку на 100 тис. чоловік, то 2016 р. – уже 1556,1 (Сайдакова Н.О. та співавт., 2017).

Гострий пієлонефрит є найбільш поширеним та загрозливим серед ІСШ щодо можливих ускладнень, порушення функції й навіть втрати нирки (Kolesnyk M. et al., 2013; Романенко О.А., 2015). Виходячи з гендерних особливостей цієї патології, найбільш уразливою категорією населення є жінки репродуктивного віку. Для прийняття рішення при виборі виду допомоги, що надається в умовах стаціонару або поліклініки, необхідно керуватися не лише об'єктивними даними стану пацієнтки, а й можливістю передбачити перебіг захворювання (Руденко А.В. та співавт., 2012;

* Газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія», 2020, № 1.



Степанова Н.М. та співавт., 2013). Факторами, які ускладнюють перебіг захворювання й підвищують імовірність розвитку ускладнень, є вагітність, сечокам'яна хвороба, цукровий діабет, імуносупресія, похилий вік, недавній прийом антибіотиків тощо (Stulberg J.J. et al., 2018).

Водночас при відсутності вищезазначених факторів ризику, наприклад при гострому необструктивному пієлонефриті (ГНП), не завжди можна прогнозувати ймовірний характер перебігу захворювання, необхідність у госпіталізації або можливість проходження курсу лікування амбулаторно без шкоди для здоров'я.

Ембріологічна й анатомічна спільність сечових і статевих шляхів багато в чому зумовлює їхню фізіологічну та патофізіологічну, імунологічну та бактеріальну взаємозалежність (Лебідь Л.О., 2005; Chang U.I. et al., 2015; Ромащенко О.В. та співавт., 2017). Разом із тим у патогенезі гострого пієлонефриту залишається недослідженою роль гормональних факторів ОМЦ, під впливом яких жіночий організм знаходиться постійно протягом усього репродуктивного періоду.

Дані щодо взаємозалежності між фазою ОМЦ та характером перебігу ГНП у диференційній і топічній діагностиці ІСШ у доступній літературі вкрай обмежені, що диктує необхідність проведення досліджень, спрямованих на вирішення зазначених проблем. Це буде сприяти покращенню якості діагностики, результатів лікування та профілактики несприятливого перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку, що зумовило необхідність проведеного дослідження і визначило його мету.

Мета дослідження полягала у підвищенні ефективності надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку, хворим на ГНП, шляхом оцінки впливу ОМЦ та ХЗЗОМТ на патогенез захворювання й визначення критерію прогнозування характеру його перебігу.

Методи дослідження: стандартні (клініко-лабораторні, мікробіологічні, інструментальні), визначені клінічним протоколом, імунологічні, статистичні – відношення шансів, критерій Пірсона, критерій Стьюдента, діагностична ефективність. У роботі використано наступні методи аналізу: анамнестичний, бібліосемантичний, структурно-логічний, аналітико-синтетичний, однофакторний кореляційний, компаративний, математичний, описового моделювання та експертних оцінок.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось у клініці кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, в лабораторії мікробіології, вірусології та мікології й у відділі епідеміології та організаційно-методичної роботи ДУ «Інститут урології НАМН України». Дослідження представлено ретроспективним та проспективним аналізом даних. За допомогою отриманих

результатів ретроспективного дослідження вивчалися особливості госпіталізованої захворюваності на ГНП серед жінок репродуктивного віку за десятирічний період спостереження. За роками вивчення було виділено два п'ятирічні періоди: 2006–2010 та 2011–2015 рр. Дослідження представлено суцільним спостереженням при гніздовій та типологічній вибірках. Проведено аналіз 1263 випадків госпіталізації жінок репродуктивного віку з ГНП.

Загальну сукупність спостережень, що стала об'єктом проспективного дослідження, становили 292 пацієнтки репродуктивного віку, які були представлені декількома групами: I група – 173 жінки із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ, а саме вагінітом, ендометритом, сальпінгітом, оофоритом; II група – 59 осіб із ГНП без супутніх ХЗЗОМТ та III група – 30 жінок із ХЗЗОМТ. Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було аналогічно обстежено 30 клінічно здорових осіб, яких включили до контрольної групи. За типологічними ознаками відібрано жінок репродуктивного віку з ГНП у період з 2016 по 2017 р. Усі пацієнтки груп спостережень потрапили до стаціонару за терміновими показаннями. При цьому комплекс скарг, ознак, параметрів, що зумовлювали їхній стан, були різного ступеня вираженості, як і тривалість перебігу захворювань.

При обстеженні враховували урологічний і гінекологічний анамнез, день ОМЦ, на який розвивалося захворювання. На основі огляду гінеколога протягом перших днів перебування пацієнтки в умовах стаціонару формували діагноз. Середнє значення тривалості ОМЦ у досліджуваних жінок становило 28 ± 2 дні («ідеальний» цикл).

Комплексне мікробіологічне дослідження щодо визначення етіологічної природи запалення геніталій проводили усім обстеженим у групах у динаміці спостереження.

Матеріалами для дослідження слугували: виділення із піхви; зішкріб із цервікального каналу, уретри; сеча та кров. Мікробіологічні дослідження отриманого матеріалу здійснювали за допомогою культурального методу.

У змивах із піхви визначали рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G, E, лактоферину та секреторного IgA (sIgA), концентрацію C3-компонента комплекменту, концентрацію вільного секреторного комплекменту. Визначення рівнів IgG, IgA, IgM у сироватці крові проводили за методом Mancini з використанням моноспецифічних антисироваток, вмісту IgE в сироватці крові – за допомогою ІФА.

Імунологічне обстеження, що включало дослідження показників інтерферонового статусу, продукції фактора некрозу пухлини клітинами периферичної крові, функціональної активності фагоцитарних клітин периферичної крові (моноцитів і нейтрофілів), показників клітинного та гуморального (загального й місцевого) імунітету, проводили в динаміці.

Виявлення імунних порушень визначали за формою, запропонованою 1995 р. О.Н. Земськовим. Імунна недостатність визначалась, якщо при розрахунках отримували негативне значення, а позитивні значення розцінювалися як ознака гіперфункції імунної системи. Першому ступеню імунних порушень відповідало значення, яке лежить в інтервалі від 1 до 33%, другому – від 34 до 66%, третьому – > 66%. Була використана прогностична таблиця несприятливого перебігу ГНП (Сайдакова Н.О., Пасечніков С.П., Самчук П.О. та співавт., 2017) та обраховано нормативно-інтенсивний показник (НІП). Далі ці групи осіб були розподілені за фазами ОМЦ. На наступному етапі виділялися групи ризику. За результатами математичного аналізу була обчислена мінімальна і максимальна вірогідність несприятливого перебігу ГНП, проміжок між якими відноситься до категорії підвищеної уваги. Несприятливий перебіг визначали за такими показниками, як тривала гіпертермія ($\geq 39^\circ\text{C}$) – понад 3 доби від початку антибактеріальної терапії, рівень гемоглобіну 100-110 г/л, лейкоцитарний показник у межах 70-119 ум. од., лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ ≥ 31 мм/год, лейкоцити в полі зору ≥ 100 , бактеріурія. За сумою ознак виділено три групи ризику несприятливого перебігу ГНП. До першої групи входили пацієнтки з НІП $< 5,26$, що характеризує легкий перебіг захворювання і доцільність лікування в амбулаторних умовах. До другої групи ризику відносились пацієнтки з НІП від 5,27 до 8,97, лікування яких може проводитись в амбулаторних умовах під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики – сімейної медицини. До третьої групи увійшли пацієнтки з НІП $> 8,97$ із максимально високим ризиком несприятливого перебігу хвороби і необхідністю госпіталізації.

Результати дослідження, їх аналіз та обговорення

За роки дослідження кількість госпіталізованих жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП, збільшилася з 2006 по 2010 р. на 11,8%, а з 2010 по 2015 р. – на 15,6%; загалом на 29,3%, що свідчить про зростання захворюваності та логічно відображає загальні тенденції щодо динаміки захворювань сечових шляхів як в Україні, так і у світовій популяції.

Встановлено, що кожен другий випадок ГНП припадав на вік 19-35 років. У 2006 р. частота випадків становила $69,5 \pm 2,2\%$, яка з часом вірогідно зросла до $75,1 \pm 2,1\%$ у 2015 р. ($p < 0,05$).

Відповідно до отриманих даних жінок зазначеного віку можна віднести до групи підвищеного ризику, який набуває особливого сенсу з огляду на те, що він вважається оптимальним дітородним періодом. Це знаходить пояснення в тому, що в жіночій статевій системі проблема захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом, пов'язана з необхідністю забезпечити успішне запліднення. Також в організмі жінок репродуктивного віку постійно відбуваються циклічні зміни рівнів статевих гормонів протягом ОМЦ, здатних виконувати роль як загального, так і місцевого фактора в патогенезі ГНП.

На наступному етапі виявлено частоту виникнення ГНП у жінок репродуктивного віку залежно від дня ОМЦ. Встановлено, що у $71,6 \pm 3,0\%$ осіб загальної групи хворих ГНП починається з 20-го по 5-й день ОМЦ (табл. 1).

Встановлено, що у жінок репродуктивного віку без супутніх ХЗЗОМТ ГНП із максимальною частотою починається у період з 20-го по 5-й день ОМЦ і цей показник становить $81,4 \pm 5,1$ проти $18,6 \pm 5,1\%$ поза межами зазначеного періоду ($p < 0,001$). У період з 6-го по 19-й день ОМЦ ГНП достовірно частіше виникає за наявності ХЗЗОМТ ($31,8 \pm 3,5$ проти $18,6 \pm 5,1\%$; $p < 0,05$).

Проведений аналіз дозволяє вважати період з 20-го по 5-й день ОМЦ, який об'єднує гестагенну та менструальну фази, найбільш небезпечним для виникнення ГНП незалежно від наявності або відсутності супутньої інфекційно-запальної гінекологічної патології.

Необхідно враховувати, що дійсне число захворювань, які розпочались у передменструальну фазу, може значно перевищувати встановлений нами показник. Це пов'язано з неможливістю чіткого визначення частиною пацієнток дати початку захворювання. Адже біль у поперековій ділянці в передменструальний період є характерним симптомом для даного стану. Проте зазвичай із початком менструації зазначені симптоми самостійно зникають. Про наявність ГНП свідчить відчуття болю у цей період ОМЦ, додаткове приєднання гіпертермії разом з іншими загальними симптомами захворювання.

Таблиця 1. Частота виникнення ГНП у жінок репродуктивного віку в різні дні ОМЦ

Групи хворих	ОМЦ (дні)						p
	20-5-й			6-19-й			
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
ГНП + ХЗЗОМТ	118	68,2	3,5	55	31,8	3,5	$p < 0,001$
ГНП	48	81,4	5,1	11	18,6	5,1	$p < 0,001$
Разом	166	71,6	3,0	66	28,4	3,0	$p < 0,001$



Загалом отримані результати дають можливість стверджувати, що в патогенезі ГНП важливу роль відіграють фактори гормональної регуляції ОМЦ. Враховуючи генетичну спільність розвитку та регуляції сечових і статевих органів, гормональні фактори є загальною ланкою порушення уродинаміки.

На наступному етапі статистичного опрацювання клінічного матеріалу здійснювалась інформативна оцінка факторів та виявлення ролі ОМЦ як фактора ризику розвитку несприятливого перебігу ГНП. Проведено аналіз даних 131 історії хвороб жінок репродуктивного віку, госпіталізованих із приводу ГНП. Першу групу становили 93 пацієнтки з ГНП, початок захворювання у яких припав на період з 20-го по 5-й день ОМЦ. До II групи увійшли 38 жінок із ГНП, початок захворювання у яких прийшовся на період із 6-го по 19-й день ОМЦ.

При обчисленні НІП у цих груп пацієнток отримано дані, які свідчать про те, що у $94,6 \pm 2,4\%$ хворих I групи проти $18,4 \pm 14,6\%$ II групи ($p < 0,001$) частіше виникав несприятливий перебіг ГНП (НІП $\geq 8,97$). З іншого боку, у $81,6 \pm 7\%$ пацієнток II групи проти $5,4 \pm 10,1\%$ I групи ($p < 0,001$) мав місце легкий перебіг ГНП (НІП $< 8,97$) (табл. 2).

Отже, стає очевидним той факт, що початок захворювання у період з 20-го по 5-й день ОМЦ достовірно й вагомо прогнозує несприятливий перебіг ГНП, в той час як захворювання, що розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ, вірогідно має легкий перебіг.

Встановлений факт дав змогу визначити дві групи хворих із різним ступенем можливого перебігу захворювання: легким і несприятливим. Запропоновано алгоритм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку для визначення тактики ведення хворих та об'єктивізації вибору виду спеціалізованої допомоги – амбулаторної або стаціонарної.

Згідно з алгоритмом (рисунок), розвиток ГНП з 6-го по 19-й день ОМЦ знижує ризик несприятливого перебігу захворювання, лікування якого може проводитись амбулаторно під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики – сімейної медицини. Початок захворювання у період з 20-го по 5-й день ОМЦ свідчить про максимальний ризик несприятливого перебігу ГНП та необхідність лікування в умовах стаціонару.



Рисунок. Алгоритм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку

На наступному етапі було проведено комплексне дослідження факторів, які характеризують стан місцевого імунітету у жінок репродуктивного віку з ГНП та у поєднанні з ХЗЗОМТ. Визначено, що у таких пацієнток в середньому достовірно вищі, ніж у жінок контрольної групи, наступні параметри: вміст Т-супресорів – у 1,4 раза ($23,0 \pm 1,54$ та $16,1 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$), IgM – у 1,7 раза ($1,68 \pm 0,27$ та $0,97 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,05$) та IgA – у 1,5 раза ($2,05 \pm 0,25$ та $1,35 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,05$), що вказує на важливу роль ХЗЗОМТ у патогенезі ГНП.

Встановлено, що у жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ у період з 20-го по 5-й день ОМЦ (IIA підгрупа) показник sIgA у 3 рази нижчий, а IgA – у 2 рази вищий порівняно з жінками, захворювання у яких розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ (IIB підгрупа) ($1,4 \pm 0,41$ та $4,1 \pm 1,2$ мкг/мл; $p < 0,05$; $2,92 \pm 0,44$ та $1,43 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,01$ відповідно). Це свідчить про значне зниження місцевого імунітету та більш виражену імунну відповідь, що зумовлюється тяжким перебігом захворювання у разі початку ГНП з 20-го по 5-й день ОМЦ (табл. 3).

Природні коливання імунного стану протягом ОМЦ є складними, але критично важливими для розуміння детермінант здоров'я жінок. Відомо, що вроджений і набутий імунітети перебувають під гормональним контролем, а імунний захист змінюється за фазами менструального циклу; зокрема, протягом секреторної фази – знижується, оптимізуючи умови запліднення та вагітності, що, однак, створює «вікно уразливості» для інфекції.

Менструальна фаза, згідно із сучасним поглядом (Grazziotti A., 2016), взагалі вважається «періодом фізіологічного запалення», тобто проявом системного локального та ендокринного запального процесу в геніталіях.

У результаті проведеного дослідження підтверджено наявність взаємозв'язку ОМЦ та імунного статусу жінок репродуктивного віку. Водночас визначено найбільш небезпечний період ОМЦ,

Таблиця 2. Характер перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку

НІП	Групи хворих						p
	I група			II група			
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
НІП $\geq 8,97$	88	94,6	2,4	7	18,4	14,6	$p < 0,001$
НІП $< 8,97$	5	5,4	10,1	31	81,6	7,0	$p < 0,001$
Всього (n = 131)	93	100		38	100	5,5	$p < 0,001$

Таблиця 3. Показники місцевого імунітету у хворих на ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ у різні дні ОМЦ

Показники	ІІА підгрупа (г/л) (n=14)	ІІБ підгрупа (г/л) (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

який створює умови для захворюваності на ГНП та суттєво впливає на характер його перебігу. Вперше встановлено, що цей період триває з 20-го по 5-й день ОМЦ, тобто починаючись після овуляції й включаючи лютеїнову та менструальну фази. Саме у зазначений термін навіть у здорових жінок репродуктивного віку виникають передумови поширення інфекції у верхні сечовідні шляхи і нирки.

Доведено також, що наявність супутніх ХЗЗОМТ додатково знижує місцевий і гуморальний імунітет, зі свого боку, підвищуючи ризик як розвитку ГНП, так і несприятливого його перебігу.

У практичному відношенні визначення періоду ОМЦ, у який виникає ГНП, являє собою абсолютно простий, доступний і водночас достовірний критерій прогнозування характеру перебігу захворювання у жінок репродуктивного віку, не потребує жодних додаткових витрат і забезпечує персоналізований підхід при виборі виду спеціалізованої допомоги (амбулаторної або стаціонарної).

Розрахунок діагностичної ефективності запропонованого методу враховував долю істинних результатів у загальному клінічному дослідженні. Істинно

позитивні результати виявлено у 88 пацієнток, істинно негативні – у 31, що загалом становить діагностичну ефективність, яка дорівнює 90,8%.

Висновки

Запропоновано простий, достовірний і безвиртратний критерій прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку – визначення періоду ОМЦ, у який виникає захворювання. Його застосування забезпечує персоналізований підхід у виборі виду спеціалізованої допомоги (амбулаторної або стаціонарної). Результати роботи були представлені на конгресах Міжнародної асоціації урології (2016, 2017) та конференції «Наукові розробки в урології» Європейської асоціації урології (2018).

Подяка

Автори дослідження висловлюють подяку за плідну співпрацю професорам О.В. Ромащенко, А.В. Руденко, Н.О. Сайдаковій, ДУ «Інститут урології НАМН України».

Список літератури знаходиться в редакції.

ДАЙДЖЕСТ

Выявлены новые эффекты от вакцинации против ВПЧ

Новое исследование дает основания предполагать, что увеличение охвата вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ), может предупредить тысячи преждевременных родов во всем мире. Научная работа опубликована в The Journal of Infectious Diseases.

Известно, что у женщин, инфицированных ВПЧ, повышен риск преждевременных родов. Вероятно, это следствие не самой инфекции, а лечения предраковых поражений шейки матки, которые она вызывает.

Исследование, которое провели ученые из Совета по борьбе с раком Нового Южного Уэльса (Австралия), показывает, что потенциальные эффекты массовой вакцинации против ВПЧ могут быть связаны не только с раком шейки матки. В этой работе было установлено, что у привитых женщин риск преждевременных родов ниже на 3,2%, а вероятность низкой для своего гестационного возраста массы у детей

вакцинированных матерей была меньше на 9,8%. Последнее означает, что дети стали реже рождаются с весом, который не соответствует количеству недель, проведенных ими в утробе матери.

Национальная программа вакцинации против ВПЧ стартовала в Австралии в 2007 г., она была одной из первых в мире. Если выводы нового исследования верны, то за время существования она предотвратила более 2000 преждевременных родов в стране.

«Эти данные показывают, что вакцина, наряду с профилактикой рака шейки матки и других видов, связанных с ВПЧ, может играть важную роль в снижении количества неблагоприятных исходов беременности и улучшении качества жизни многих женщин и детей во всем мире», – отметила Карен Канфелл, директор по исследованиям Совета по борьбе с раком Нового Южного Уэльса.

По материалам: <https://medportal.ru>