

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ"
АМН УКРАЇНИ

БІЛОГОЛОВСЬКА ВАЛЕНТИНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.61-002.3-053.8

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

14.01.37 – нефрологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в державній установі "Інституті нефрології" АМН України

Наукові керівники: доктор медичних наук, професор
Колесник Микола Олексійович
державна установа "Інститут нефрології"
АМН України, директор

доктор медичних наук
Ромашенко Оксана Василівна
Інститут урології АМН України,
головний науковий співробітник відділу
сексопатології та андрології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук,
Дудар Ірина Олексіївна
державна установа "Інститут нефрології"
АМН України,
старший науковий співробітник
завідувач відділу еферентних технологій

доктор медичних наук, професор
Романенко Тамара Григорівна,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шумика МОЗ України
кафедра акушерства, гінекології
та перинатології, професор кафедри

Провідна установа: Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра госпітальної терапії, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться «26 червня» 2007 року о « 10 ____ » годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.565.01 при державній установі "Інституті нефрології" АМН України (м. Київ, вул. Ю. Кондринського, 9а) з дисертацією можна ознайомитись в бібліотечі державної установи "Інституту нефрології" АМН України (м. Київ, вул. Дегтярська, 17в).

Автореферат розісланий "16 травня" 2007 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник

Величко М.Б.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Хронічні інфекції сечової системи (ХІСС) посідають особливе місце в загальній структурі захворювань людини як за частотою поширення, складністю лікування та демографічній безпеці (Лопаткин Н.А., 2000; Лоран О.Б. та співавт., 2001; Синякова Л.А., 2002; Scholes D., 2003).

Інфекції сечової системи розподіляють на ускладнені та неускладнені. Неускладнені інфекції сечової системи у жінок репродуктивного віку – це інфекції у сексуально активної, невагітної жінки віком від 15 до 49 років (Дядик А.І., Колесник М.О., 2003).

Ступінь взаємозв'язку сечової та статевих систем як у нормі, так і за наявності патології заслуговує на особливу увагу (Новиков А.И., 2002; Scholes D., 2000). Захворювання органів однієї системи нерідко призводить до патологічних змін з боку іншої (Cattelle W.R., 1996).

При ХІСС спрогнозувати виникнення патологічного процесу з боку геніталій не завжди своєчасно можливо, однак вони сягають за 35,0–60,0% випадків щорічно (Возіанов О.Ф., 2001; Пасечніков С.П., 2003). За останні роки, саме серед жінок репродуктивного віку, відмічено зростання поєднаних інфекцій сечової та статевих систем, спричинених збудниками «другої генерації»: молікутами, хламідіями, вірусами (Прилепская В.Н., 2005). Це безпосередньо вплинуло на розвиток, перебіг та наслідки ХІСС (Подзолкова Н.М., 2004; Синякова Л.А., 2005). Їх несвоєчасна діагностика та неадекватне лікування призводять до хронізації запального процесу органів сечової системи та геніталій, виникнення хронічного тазового болю, неплідності, позаматкової вагітності, сексуальних дисгармоній, порушень психоемоційного статусу та інших локальних та системних змін (Анكيرская А.С., 2004; Руденко А.В., 2005).

В умовах сьогодення відсутні в комплексному поєднанні дані щодо спектру етіологічних чинників, патогенезу з урахуванням змін в певних ланках імунітету, клінічного перебігу ХІСС та хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) у жінок репродуктивного віку, що свідчить про актуальність обраного напрямку досліджень.

Враховуючи те, що загальноприйнятих схемах лікування не завжди враховується спектр збудників, а застосовується традиційна довготривала традиційна антибіотикотерапія, що сприяє утворенню L-форм мікроорганізмів, активації внутрішньоклітинних чинників, поширенню інфекції *per continuitatem* та розвитку стійких дисбактеріозів, вони потребують перегляду і вдосконалення.

Наукове обґрунтування диференціальних критеріїв та визначення відповідної тактики лікування при поєднаному запаленні органів сечової та репродуктивної систем у жінок, що сприятиме запобіганню рецидивам хвороби та генералізації процесу, є актуальною проблемою сучасної нефрології, гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась за планом науково-дослідних робіт державної установи "Інституту нефрології" АМН України «Визначити етіозалежні механізми формування інфекцій сечової системи, їх топічну діагностику, лікування, профілактику» (державна реєстрація № 0104U000341). Пошукувач була

співвиконавцем дослідження. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу.

Мета дослідження: поліпшити якість діагностики та лікування ХІСС у жінок репродуктивного віку.

Завдання дослідження:

1. На підставі порівняльного аналізу клінічних характеристик встановити особливості перебігу ХІСС та ХІСС із ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку.

2. Дослідити особливості змін в етіологічному спектрі ХІСС та у разі поєднання ХІСС із ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку.

3. Оцінити інформативність ультразвукографічних досліджень з використанням доплерографії для уточнення діагнозу при ХІСС та ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку.

4. Визначити стан клітинного та гуморального імунітету, функціональної активності фагоцитуючих клітин, інтерферонового статусу (ІФС) за ХІСС та у разі поєднання ХІСС із ХЗЗОМТ.

5. Експериментально обґрунтувати доцільність використання Протефлазиду як індуктора інтерферогенезу, в комплексній терапії ХІСС та ХІСС із ХЗЗОМТ.

6. Визначити вплив Протефлазиду на ефективність лікування ХІСС у жінок репродуктивного віку шляхом оцінки клінічних, мікробіологічних, імунологічних показників.

Об'єкт дослідження. Хронічна інфекція сечової системи у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження. Стан мікробіоценозу сечовивідних та статевих шляхів, гуморального, клітинного імунітету, інтерферонового статусу, кровоплин в судинах нирок, матковій та яєчникових артеріях у жінок із ХІСС та за поєднаного перебігу ХІСС із ХЗЗОМТ до та після проведення запропонованої схеми лікування із включенням Протефлазиду.

Методи дослідження. Клініко-лабораторні, мікробіологічні, серологічні, імунологічні, ультразвукографічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу, мікробіологічних, імунологічних характеристик ХІСС та при поєднанні ХІСС із ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку й визначено особливості розвитку досліджуваної патології.

Вперше доведено, що в етіологічному спектрі збудників ХІСС відбулись якісні зміни в бік переважання різноманітних дво- та трикомпонентних асоціацій *E. coli* з молікутами, хламідіями, вірусами.

Вперше встановлено супресію інтерферогенезу у хворих на ХІ та ХІІ із ХЗЗОМТ, яка зумовлена різким пригніченням здатності клітин периферичної крові до продукції α - та γ -інтерферону.

Вперше на експериментальній моделі доведено, що застосування Протефлазиду сприяє індукції ендogenous інтерферону- α через 3 години та інтерферону- γ – через 48 годин.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано алгоритм діагностики ХІСС у жінок репродуктивного віку з урахуванням клініко-лабораторних, інструментальних показників, гінекологічного статусу, особливостей мікробіоценозу сечовивідних та статевих шляхів.

Доведено доцільність застосування ультразвукового дослідження з використанням доплерографії при обстеженні органів сечової та репродуктивної систем у пацієнток на ХІСС та у разі поєднання ХІСС із ХЗЗОМТ. Залежно від тривалості перебігу захворювання та наявності ступеня вираженості ультрасонографічних та доплерографічних змін, отриманих під час дослідження судин нирок, маткової та яєчникових артерій, можливим є прогнозування результату лікування.

При перебігу ХП (та у разі поєднаного перебігу ХП із ХЗЗОМТ) понад 3 роки, крім ультрасонографічної діагностики, слід проводити доплерографію судин нирок, маткової та яєчникових артерій до та після лікування, що дозволить з більшим ступенем ймовірності визначити рівень змін, які виникають в результаті захворювання в досліджуваних органах, та спрогнозувати можливий результат лікування.

Доведено необхідність визначення ступеня імунологічних змін для обґрунтування терапії (на підставі аналізу індивідуальних імунограм) та доповнено схему лікування ХП та у разі поєднання ХП із ХЗЗОМТ, із включенням індуктора α - та γ -інтерферону – Протефлазиду на другому етапі лікування, після проведення антибактеріальної терапії.

Впровадження результатів дослідження.

Результати проведених досліджень впроваджено в роботу поліклінічного відділення Інституту урології АМН України, кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шулика МОЗ України на базі акушерсько-гінекологічного відділення обласної лікарні м. Києва, клінік державної установи "Інституту нефрології" АМН України, поліклінічного відділення поліклініки № 3 Святошинського району м. Києва, терапевтичного відділення клінічної лікарні № 12 м. Києва, міського клінічного пологового будинку м. Сімферополь, Центрального морського шпиталю м. Севастополь.

Особистий внесок пошукувача. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури. Пошукувач особисто здійснював відбір хворих для обстеження та медикаментозного лікування, забезпечено контроль їх проведення. Разом з науковими керівниками розроблено програму досліджень, визначено мету та задачі. Самостійно виконано аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку одержаних даних, сформульовано висновки та практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота. Дисертант підготувала низку доповідей на наукових конференціях, наукові публікації.

Апробація роботи. Основні положення дисертації доповідались на I з'їзді сексологів та андрологів України (м. Київ, 2004); науково-практичній конференції «Імуноотропні препарати в клінічній практиці» (м. Київ, 2004); 6 міждисциплінарній науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (м. Київ, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю від дня заснування Харківського державного медичного університету (м. Харків, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 статей, 6 з них у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (1 стаття одноосібно).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 148 сторінках і складається із вступу, розділу огляду літератури, розділу матеріалів та методів

дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 273 джерела (з них 93 зарубіжних авторів). Робота ілюстрована 24 таблицями, 25 рисунками, схемою та додатком.

ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження проведено у двох основних методологічних напрямках: діагностичному та лікувальному. Під спостереженням були 200 жінок репродуктивного віку, які згідно нозологічних форм захворювання було розподілено на групи (табл. I).

Обстеження пацієнток проводили у динаміці протягом 2003–2006 років на базі консультативної поліклініки, клінічної лабораторії, лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології АМН України, у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок за групами, абс. ч. (%)

Група обстежених, жінки	Кількість обстежених, п	Вік обстежених, роки
Із хронічними інфекціями сечової системи (I основна група), у тому числі:	100 (100,0)	18–39
- із хронічним циститом, ускладненим уретральним синдромом;	27 (27,0)	18–25
- із хронічним неускладненим циститом;	32 (32,0)	18–29
- із хронічним пієлонефритом	41 (41,0)	21–39
Із хронічними інфекціями сечової системи та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (II основна група), у тому числі:	50 (100,0)	18–39
- із хронічним циститом, ускладненим уретральним синдромом;	7 (14,0)	18–34
- із хронічним неускладненим циститом;	11 (22,0)	18–35
- із хронічним пієлонефритом	32 (64,0)	20–39
Контрольна група (клінічно здорові жінки)	50	18–39
Всього:	200	18–39

У процесі дослідження вивчали анамнез пацієнток, соматичний статус, характер менструальної функції, гінекологічний статус. При встановленні діагнозу за основу брали класифікацію хронічних хвороб нирок, затверджену II з'їздом нефрологів (м.

Харків, 2005), а також класифікацію ВООЗ, відповідно до якої термін «репродуктивний вік» стосується жінок віком від 15 до 49 років. При клінічному обстеженні оцінювали загальний соматичний та гінекологічний стан пацієнток. Всім хворим проводили клініко-параклінічне обстеження та ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура, матки, яєчників. В динаміці спостереження жінкам I та II основних груп проводили доплерографічне дослідження судин нирок, матки, яєчників на ультрасонографічній діагностичній системі експертного класу «Хагіа» (фірми «TOSHIBA»).

Комплексне мікробіологічне, вірусологічне, серологічне дослідження щодо визначення етіологічних чинників інфекцій сечової системи та геніталій, питомої ваги виділених мікроорганізмів було проведено як до, так і після лікування через 1, 3 місяці відповідно до вимог ВООЗ щодо контролю ефективності проведеного лікування. Мікробіологічні дослідження зразків матеріалу (сеча, кров, шкрібки із уретри та цервікального каналу) включали визначення культуральним методом бактерій різних таксономічних груп, грибів роду *Candida* (Биргер М.О., 1982). Хламідії визначали імунофлюоресцентним методом з використанням тест-системи «Хламід-слайд» фірми «ЛАБ діагностика» (Росія), а також при дослідженні біоматеріалу цитоскопічно (Шаткін А.А., 1987). Наявність антитіл до хламідій визначали в імуноферментному аналізі з використанням тест-системи «Immunocomb» фірми «Orgenics» (Егоров А.М., Krech Т., 1992). Виділення мікоплазм та уреаплазм в шкрібках із уретри та цервікального каналу здійснювали на спеціальних живильних середовищах, основу яких складав трептозно-соевий бульйон (Руденко А.В., 1995), та в системі Sanofi Diagnostic Pasteur. Герпетичну інфекцію діагностували за наявністю діагностично значущих титрів антитіл в імуноферментному аналізі з використанням тест-системи підприємства «Вектор-Бест», Росія (Егоров А.П., 1990). Крім названих методів дослідження щодо встановлення збудників, додатково проводили обстеження за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за методом J. Schaster (1992). У даній роботі реалізовано протокол 88Р для геному мікроорганізмів, використано видоспецифічні праймери *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis* фірми «ДНК-Технологія» (Lefkovist I., 1990; Шаманек Т.П., 1995).

Комплексне імунологічне обстеження проводили 90 пацієнткам, серед яких 30 жінок із ХІСС, 30 жінок із ХІСС та ХЗЗОМТ та 30 клінічно здорових жінок, порівнюваних за віком (контрольна група). Дослідження проводили в динаміці: до початку лікування, а також через 3 місяці після його закінчення.

Досліджували показники клітинного імунітету (загальної кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові, вмісту їх субпопуляцій, імунорегуляторного індексу) та гуморального імунітету (рівня В-лімфоцитів у периферичній крові, сироваткових імуноглобулінів класу G, A, M, ЦІК). Для визначення стану Т-системи імунітету використовували метод спонтанного розеткоутворення при взаємодії популяцій лімфоцитів зі свіжими еритроцитами барана. Процентний вміст В-лімфоцитів визначали методом комплементарного розеткоутворення. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові визначали за методом Манчіні. Рівень ЦІК (од. опт. густини) визначали за допомогою методу преципітації в 3,5% розчині поліетиленгліколю (Чередеев А.Н., 1976). Здатність нейтрофілів периферичної крові до фагоцитозу вивчали у мікроскопічному тесті з використанням тест-культури

Staphylococcus aureus, штамп 209. Визначали показник фагоцитозу (ПФ) – кількість фагоцитуючих клітин на 100 підрахованих (%) та фагоцитарне число (ФЧ) – кількість бактерій, захоплених одним фагоцитом. Дослідження інтерферонового (ІФН) статусу включало визначення: титрів циркулюючого в крові інтерферону – сироваткового ІФН, рівня продукції ІФН- α лейкоцитами периферичної крові за його індукції *in vitro* вірусним індуктором (вірус хвороби Ньюкасла), рівня продукції ІФН- γ лімфоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* мітогеном (фітогемаглютинін). Титрування ІФН (Од/мл) проводили за загальноприйнятою методикою (Григорян С.С., Ершов Ф.И., 1996).

В експерименті *in vitro* оцінювали дозозалежну стимуляцію продукції ІФН під дією Протефлазиду в культурі лейкоцитів людини та *in vivo* (на мишах) методом пригнічення ЦПД (цитопатичної дії) вірусу везикулярного стоматиту в перевірних клітинах мишей L 929 у відділі контролю якості імунологічних препаратів Інституту епідеміології інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського АМН України.

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики (Мерков А.М., Поляков Л.Е., 1974; Vessey M.P., 1996) за допомогою пакету статистичних програм «STATISTIKA for Windows 6.0».

При проведенні дослідження, а також при аналізі отриманих результатів консультативну допомогу надавали завідувач лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології АМН України, проф. А.В. Руденко, завідувач відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, проф. М.Я. Співак, завідувач відділом контролю якості імунологічних препаратів Інституту епідеміології інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського АМН України, проф. С.Л. Рибалко, за що автор висловлює щиро подяку.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Враховуючи те, що в умовах сьогодення не розглядалися в порівняльному аспекті особливості розвитку ХІСС та ХІСС із ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку, нами проведено співставлення клінічного перебігу досліджуваної патології з одночасним урахуванням стану сечової та статевих систем.

Аналіз особливостей перебігу ХІСС у жінок репродуктивного віку показав, що вони мали відповідні характеристики, визначені віковими параметрами та причинними факторами виникнення захворювання. Так, у жінок I та II основних груп розвиток ХІСС відбувався на тлі ускладненого соматичного статусу (у $77,0 \pm 4,2$ та $72,0 \pm 4,5\%$, відповідно) і відмічався достовірно частіше ($p < 0,05$) порівняно з контролем ($20,0 \pm 4,0\%$). Ускладнення гінекологічного анамнезу серед жінок I та, особливо, II груп ($36,0 \pm 4,8$ та $72,0 \pm 4,5\%$, відповідно) зустрічались достовірно частіше ($p < 0,05$) порівняно з контролем ($6,0 \pm 2,4\%$). Ускладнення соматичного та гінекологічного анамнезу розцінювались як негативна передумова щодо розвитку ХІСС та ХЗЗОМТ.

Вивчення характеру менструальної функції у обстежених жінок показало, що переважали порушення за типом вторинної альгодисменореї, які серед обстежених I ($9,0 \pm 2,9\%$) та II основних груп ($10,0 \pm 3,0\%$) виявлялись достовірно частіше порівняно з контролем ($2,0 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$).

Хронічний цистит, ускладнений уретральним синдромом (ХЦУС), було діагностовано у $27,0 \pm 4,4\%$ пацієнток I та $14,0 \pm 3,5\%$ – II основної групи; хронічний неускладнений цистит (ХНЦ) – відповідно у $32,0 \pm 4,6$ та $22,0 \pm 4,1\%$; хронічний пієлонефрит (ХП) – у $41,0 \pm 4,9$ та $64,0 \pm 4,8\%$. Таким чином, серед обстежених I та II основних груп достовірно частіше ($p < 0,05$), порівняно з іншими нозологічними формами, було виявлено ХП, що свідчить про його перевагу в структурі ХІСС.

При гінекологічному обстеженні пацієнток I основної групи запальних змін з боку геніталій не встановлено. У всіх пацієнток II групи було виявлено хронічний сальпінгіт, який у 60,0% обстежених поєднувався із оофоритом, у 52,0% – із фоновими захворюваннями шийки матки, у 10,0% – із тубооваріальними запальними захворюваннями, у 10,0% – з фіброміомою матки, у 4,0% – з аденоміозом матки. У 62,0% жінок даної групи встановлено злукровий процес органів малого таза III–IV ступеня.

Тобто, у всіх пацієнток II основної групи ХІСС поєднувались із ХЗЗОМТ та в більшості обстежених супроводжувались значними анатомічними змінами з боку геніталій, на відміну від жінок I основної групи.

Ми намагались провести порівняльний аналіз спектру клінічних ознак в двох основних групах спостереження та встановити особливості клінічного перебігу за поєданого розвитку ХІСС та ХЗЗОМТ. Так, при ХЦУС у 27 жінок I та 7 – II основної групи часті болючі сечовипускання, особливо на їх початку, спостерігались у $92,0 \pm 2,7$ та $42,9 \pm 5,0\%$ випадків, відповідно, імперативні потяги до сечовипускання – у $85,2 \pm 3,6$ та $57,1 \pm 5,0\%$, полакурія – у $85,2 \pm 3,6$ та $42,9 \pm 5,0\%$, бактеріурія з високим мікробним числом та нейтрофільна лейкоцитурія – у $85,2 \pm 3,6$ та $71,4 \pm 4,5\%$, тобто зустрічались достовірно частіше ($p < 0,05$) у пацієнток I основної групи (рис. 1). При ХНЦ, що спостерігався у 32 жінок I та 11 пацієнток II групи, дизурію відмічено у $90,6 \pm 2,9$ та $54,5 \pm 5,0\%$ хворих, відповідно, імперативні потяги до сечовипускання – у $93,8 \pm 2,4$ та $63,6 \pm 4,8\%$, мікрогематурію – у $81,3 \pm 3,9$ та $27,3 \pm 4,4\%$, нейтрофільну лейкоцитурію – у $93,8 \pm 2,4$ та $54,5 \pm 5,0\%$, протейнурію – у $96,8 \pm 1,7$ та $27,3 \pm 4,4\%$ та бактеріурію з високим мікробним числом – у $75,0 \pm 4,3$ та $63,6 \pm 4,8\%$; зазначені показники визначалися достовірно частіше ($p < 0,05$) у жінок I основної групи (рис. 2). Під час аналізу спектру клінічних ознак перебігу ХП у 41 жінки I та 32 пацієнток II основної групи больовий синдром встановлено, відповідно, у $48,8 \pm 5,0$ та $90,6 \pm 2,9\%$, нейтрофільний лейкоцитоз – у $42,8 \pm 5,0$ та $68,8 \pm 4,6\%$, тобто достовірно частіше ($p < 0,05$) серед жінок II основної групи – при поєднанні ХІСС та ХЗЗОМТ (рис. 3).

Таким чином, у разі самостійного розвитку ХЦУС та ХНЦ клінічні ознаки захворювання мали більш маніфестуючий перебіг, ніж за їх поєднання із ХЗЗОМТ. В той же час, при генералізації запального процесу та розвитку ХП на тлі ХЗЗОМТ ступінь проявів клінічних ознак досягав свого апогею.

Аналіз особливостей клінічного перебігу захворювань відповідно до фази менструального циклу показав, що загострення ХІСС переважно спостерігались в першій фазі циклу (у $32,0 \pm 4,6\%$ жінок I основної та у $88,0 \pm 3,2\%$ II основної групи, $p < 0,05$). Даний період слід розглядати як критичний та сприятливий для поширення інфекції у верхні відділи геніталій, уретру, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, що

накопичуються в піхві, сприяють створенню пасивного середовища для активації умовно-патогенної флори та можливої реалізації агресивних властивостей збудників. Дефекти ендометрія та рефлюкс менструальної крові спричиняють поширення аеробних та анаеробних бактерій у верхні відділи сечової системи та генітального тракту.

При аналізі даних, отриманих при ультразвукографічному дослідженні нирок, матки, яєчників із залученням доплерографії, ступінь діагностованих змін залежав від тривалості захворювання, генералізації запального процесу. Так, при ХНЦ з тривалістю хвороби до 2 років патологічних ультразвукографічних змін виявлено не було. Лише у $15,6 \pm 3,7\%$ жінок з давністю захворювання понад 2 роки спостерігалось потовщення стінки сечового міхура до 7–8 мм (в групі контролю до 5 мм). У хворих на ХП I ($12,2 \pm 3,2\%$) та II ($18,8 \pm 3,9\%$) основних груп з тривалістю хвороби понад 3 роки при ультразвукографічному дослідженні виявлено зміну форми нирок (більш округла з хвилястим контуром), а також нерівномірне ущільнення паренхіми нирки. При тривалості ХП понад 7 років у $7,3 \pm 2,6\%$ жінок I та $12,2 \pm 3,2\%$ – II основної групи спостерігалось помірне зменшення розмірів нирок, нерівномірність та підвищення ехогенності їх паренхіми з фрагментарним порушенням кірково-медулярної фрагментації.

При доплерографічному дослідженні судин нирок у хворих на ХП з тривалістю захворювання до 3 років змін судинного кровоплину серед жінок основних груп виявлено не було. Лише у пацієнток з давністю хвороби понад 5 років встановлено низький артеріальний ($60\text{--}80\text{ см/с}$) та діастолічний кровоплин, а також виявлено підвищені індекси резистентності ($0,8\text{--}0,9$) й пульсативності ($1,5\text{--}1,7$). Слід зазначити, що на тлі поєданого перебігу ХП та ХЗЗОМТ (32 пацієнтки) спостерігалась підвищена судинна резистентність у матковій (у $68,8 \pm 4,6\%$ обстежених) та яєчникових (у $87,5 \pm 3,2\%$) артеріях, особливо в другій фазі менструального циклу.

Аналіз результатів комплексного обстеження хворих вищевказаних груп дозволив виявити особливості в етіологічному спектрі ХІСС: при бактеріологічному дослідженні сечі у жінок I основної групи переважала *E. coli* (при ХЦУУС – у $59,3 \pm 4,9\%$, при ХНЦ – у $56,1 \pm 5,0\%$, при ХП – у $55,5 \pm 5,0\%$) з критичним та високим мікробним числом.

Водночас, в зшкрібках із уретри при ХЦУУС встановлено *C. albicans* ($40,7 \pm 4,9\%$), *U. urealyticum* ($11,1 \pm 3,1\%$), *C. trachomatis* ($7,4 \pm 2,6\%$), *M. hominis* ($3,7 \pm 2,0\%$); при ХНЦ – *C. albicans* ($40,6 \pm 4,9\%$), *U. urealyticum* ($12,5 \pm 3,4\%$), *C. trachomatis* ($6,3 \pm 2,4\%$), *M. hominis* ($6,3 \pm 2,4\%$); при ХП – *C. albicans* ($31,7 \pm 4,6\%$), *U. urealyticum* ($21,9 \pm 4,1\%$), *M. hominis* ($7,3 \pm 2,6\%$). ($p < 0,05$). Збіг отриманих результатів з аналогічним результатом дослідження біологічного матеріалу із цервікального каналу відмічено в поодиноких випадках, за винятком *C. albicans*.

У хворих на ХІСС та ХЗЗОМТ в етіологічному спектрі встановлено якісні відмінності. Саме вони, на наш погляд, визначали особливості перебігу та наслідки перенесеного захворювання. Так, при бактеріологічному дослідженні сечі переважно виявляли *E. coli* з високим мікробним числом (у разі ХЦУУС – у $62,0 \pm 4,9\%$, ХНЦ – у $68,5 \pm 4,6\%$, ХП – у $74,8 \pm 4,3\%$). Водночас, в зшкрібках з уретри у жінок II основної групи виявлено *C. trachomatis* ($14,0 \pm 3,5\%$), *M. hominis* ($14,0 \pm 3,5\%$), *U. urealyticum* ($12,0 \pm 3,2\%$), *C. albicans* ($8,0 \pm 2,7\%$), *T. vaginalis* ($6,0 \pm 2,4\%$). Аналогічне дослідження

біологічного матеріалу із цервікального каналу у жінок із ХІСС та ХЗЗОМТ показало збіг отриманих результатів в $46,0 \pm 5,0\%$ випадків ($p < 0,05$).

Збіг мікробіологічних знахідок при дослідженні біоматеріалу із уретри та цервікального каналу майже у половини хворих II основної групи свідчить про спорідненість патологічної дії в різних системах одного й того ж етіологічного чинника, генералізацію інфекційного процесу та значущість його розуміння у єдиному контексті.

Порівняльна оцінка інформативності методів діагностики при вивченні етіологічної структури ХІСС та ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку показала доцільність використання різних діагностичних тестів, що було взято за основу при створенні діагностичного алгоритму (рис. 4).

При проведенні комплексного імунологічного обстеження, аналіз отриманих результатів показав, що зміни в системі імунітету у пацієнток I та II основних груп мали односпрямований характер, проте у останніх вони були більш вираженими. При ХЦУС виявлено зниження абсолютного вмісту Т-хелперів ($523,6 \pm 62,1$ ум. од., в контролі – $680 \pm 68,0$ ум. од.), імунорегуляторного індексу ($1,2 \pm 0,31$, у контролі – $1,9 \pm 0,2$ ум. од.) та підвищення рівня сироваткового IgA ($1,89 \pm 0,32$, у контролі – $1,3 \pm 0,2$ г/л, $p < 0,05$). Особливістю даного захворювання було статистично достовірне підвищення рівня ЦІК у сироватці крові ($0,1 \pm 0,01$ проти $0,078 \pm 0,01$ ум. од. в контролі, $p < 0,05$). Діагностично значущі показники: процентний вміст Т-супресорів, імунорегуляторний індекс, абсолютний вміст Т-хелперів, рівень ЦІК, вміст IgA. При ХНЦ спостерігали зниження процентного вмісту Т-хелперів ($26,7 \pm 3,8$ проти $35,0 \pm 2,7\%$ у контролі, $p < 0,05$) та підвищення рівнів IgA та IgM ($1,98 \pm 0,34$ та $1,52 \pm 0,18$ проти $1,3 \pm 0,2$ та $0,99 \pm 0,2$, $p < 0,05$, у контролі). Діагностично значущими були: рівень IgM та IgA у сироватці крові, процентний вміст Т-хелперів та Т-супресорів, імунорегуляторний індекс.

При ХП до початку лікування у хворих виявлено зниження відносного вмісту Т-хелперів у периферичній крові ($28,8 \pm 2,4$ проти $35 \pm 2,7\%$ у контролі) та підвищення рівня сироваткового IgM ($1,44 \pm 0,17$) порівняно з контролем ($0,99 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Діагностично значущими показниками були: абсолютний та процентний вміст Т-хелперів, рівень IgM у сироватці крові, імунорегуляторний індекс, процентний вміст Т-супресорів.

У хворих на ХП та ХЗЗОМТ до початку лікування встановлено підвищення відносного вмісту Т-супресорів у периферичній крові ($22,0 \pm 1,59$ проти $17,1 \pm 1,4\%$ у контролі) та підвищення сироваткового IgM ($1,68 \pm 0,26$ проти $0,99 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Діагностично значущі показники: процентний вміст Т-супресорів та Т-хелперів, рівень IgM у сироватці крові, імунорегуляторний індекс, абсолютний вміст Т-хелперів. На думку Г.М. Дранніка (2002р.), супресія Т-лімфоцитів може бути важливим фактором, що сприяє розвитку підвищеної чутливості нирки до інфекції.

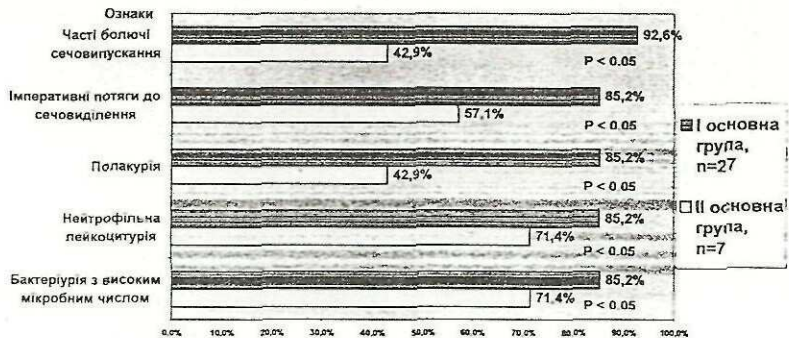


Рис. 1 - Частота та спектр клінічних ознак при хронічному циститі, ускладненому уретральним синдромом

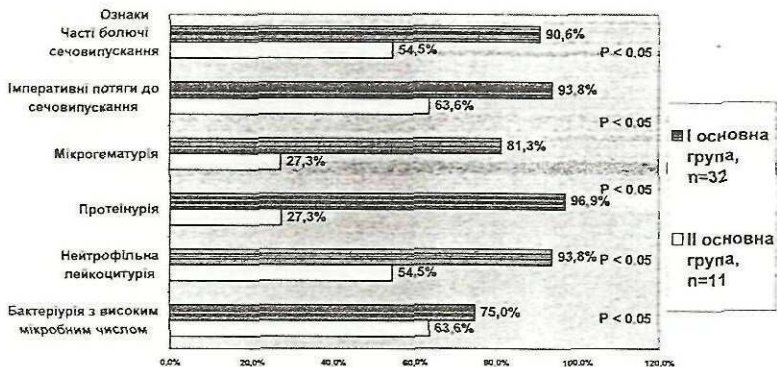


Рис. 2 - Частота та спектр клінічних ознак при хронічному неускладненому циститі

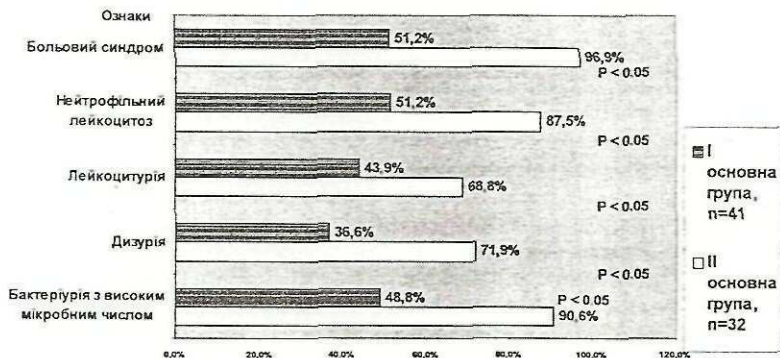


Рис. 3 - Частота та спектр клінічних ознак при хронічному пієлонефриті

Аналіз індивідуальних імунограм обстежених жінок показав, що у 30 хворих на ХП показники інтерферонового статусу характеризувались підвищеними титрами ІФН в сироватці крові (в 5,3 рази) за одночасного пригнічення процесів α - (у 3,2 рази) та γ -інтерфероногенезу (в 3,3 рази) порівняно з контролем. У жінок із ХП та ХЗЗОМТ зміни в системі інтерфероногенезу були більш суттєвими. Показники ІФН-статусу характеризувались підвищеними титрами сироваткового ІФН (в 3,8 рази) у поєднанні із пригніченням процесів α - та γ -інтерфероногенезу *in vitro* відповідно в 5,5 та 7,2 рази.

Отже, отримані дані свідчать, що перебіг ХП та ХП із ХЗЗОМТ супроводжується зміною показників інтерферонового статусу. При цьому підвищені показники сироваткового інтерферону поєднуються із різким пригніченням здатності клітин периферичної крові до продукції α - та γ -інтерферону *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. Супресія системи ІФН, в першу чергу, процесів γ -інтерфероногенезу, є, очевидно, однією з причин тривалого рецидивуючого перебігу запального процесу, що вказує на доцільність включення до комплексної терапії хворих препаратів ІФН та його індукторів. Використання лише антибактеріальних препаратів у лікуванні ХП (Питель Ю.А., 2001; Ершов А.Ю., 2003) є принциповою помилкою, оскільки інфекція є лише пусковим механізмом запального процесу. До комплексної схеми лікування ХП та ХП, поєднаного із ХЗЗОМТ, ми включили препарат рослинного походження вітчизняного виробництва – Протефлазід.

Нами експериментально *in vitro* та *in vivo* доведено, що Протефлазід індукує синтез ІФН в помірних титрах вже через 3 години після введення препарату. Звертає на себе увагу той факт, що зміна рН середовища суттєво знижує рівень продукованого ІФН, вимірюваного через 3 та 24 години після введення препарату. Ранній синтез ІФН (3 год), а також вплив зміни рН середовища на рівень ІФН в першу добу свідчить про те, що препарат Протефлазід є індуктором ІФН- α та ІФН- γ .

Проведені дослідження показали, що Протефлазід може індукувати як *in vitro*, так і *in vivo* ІФН обох типів. Інтерфероногенна активність препарату може мати суттєве значення у механізмах противірусної активності, що, однак, не виключає й інших механізмів реалізації такої активності, а саме: стимуляції ендогенного α -інтерферону вже через 3 години після призначення препарату та γ -інтерферону – через 48 годин. Останню особливість доцільно використовувати при проведенні протизапальної терапії ХІСС та ХЗЗОМТ, особливо спричинених хламідіями та молекутами. Враховуючи їх спроможність до внутрішньоклітинного переживання при проведенні активної антибактеріальної терапії, з одного боку, та чутливість до призначення препаратів інтерферону та його індукторів – з іншого, ми вважали за доцільне включити Протефлазід до лікувального комплексу на другому етапі, після того, як досягається елімінація традиційних бактеріальних чинників та усуваються ознаки активного запального процесу.



Рис.4. Алгоритм обстеження жінок репродуктивного віку із хронічними інфекціями сечової системи

Лікування призначали відповідно до протоколу терапії ХІСС, затвердженого МОЗ України. При цьому враховували загальний стан хворих, виявлення та наявність епізодів попередньо проведеного лікування, соматичної патології, встановлення першоджерел захворювання. Антибактеріальну терапію проводили з урахуванням виявлених чинників запалення та ступеня інфікування (критичне й високе мікробне число), стану імунного статусу (вивчення індивідуальних імунограм). Враховуючи, що ХІСС, як і ХЗЗОМТ, найчастіше загострюються як під час менструації, так і відразу після її завершення, саме цей період слід розглядати як найбільш вдалий для проведення протизапального лікування.

Обстежених хворих ($n = 40$) залежно від складу застосованого терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи: I підгрупа – 20 пацієнток із ХП отримували антибактеріальну, протикандидозну, фітотерапію; II підгрупу склали 20 пацієнток із ХП, яким призначали вищевказану терапію з включенням Протефлазиду. Схема лікування була наступною. На першому етапі лікування проводили антибактеріальну, протикандидозну, фітотерапію, а на другому етапі – призначали Протефлазид, а також терапію, спрямовану на відновлення мікробіоценозу сечовивідних та статевих шляхів.

Протефлазид призначали для внутрішнього прийому після закінчення проведення антибактеріальної терапії краплями, нанесеними на шматочок цукру або крохмалю, за схемою: 1-й тиждень – по 5 крапель тричі на день; 2- та 3-й тижні – по 10 крапель тричі на день; 4-й тиждень – по 8 крапель тричі на день. Тривалість прийому Протефлазиду становила 28 днів.

Оцінку ефективності лікування проводили через 1, 3 місяці на підставі відсутності чинника запалення (за методом ППФ, ПЛР, культуральної діагностики), зникнення клінічних ознак хвороби, а також відсутності рецидивів захворювання протягом 6 місяців спостереження. Позитивна клініко-лабораторна динаміка в I підгрупі становила $64,5 \pm 4,8\%$, в II підгрупі – $90,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$).

Через 3 місяці після проведення традиційного лікування ХП виявлено статистично достовірне зниження відносного та абсолютного вмісту Т-лімфоцитів, Т-хелперів, абсолютного вмісту В-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу щодо контролю, тобто показників, які достовірно не відрізнялись від контролю ($p < 0,05$) до початку лікування (виняток – процентний вміст Т-хелперів).

При застосуванні Протефлазиду в комплексній терапії ХП через 3 місяці після його закінчення зниженими залишались показники відносного й абсолютного вмісту Т-хелперів, імунорегуляторний індекс ($p < 0,05$).

Отримані нами результати свідчать, що проведення традиційної терапії не дозволяє відновити показники імунітету до норми, більше того, навіть призводить до погіршення імунного статусу у частини хворих. Аналіз індивідуальних імунограм у таких пацієнток показав, що при ХП імунна недостатність II–III ступеня спостерігалась за показниками процентного та абсолютного вмісту Т-лімфоцитів (60,0 та 100%, відповідно), В-лімфоцитів (50,0 та 100,0%), абсолютного вмісту Т-хелперів (100%) та Т-супресорів (68,0%), імунорегуляторного індексу (50,0%), рівня ЦК (50,0%).

При застосуванні Протефлазиду в комплексній терапії хворих II підгрупи через 3

місяці після закінчення лікування ХП статистично достовірно зниженими залишались показники відносного та абсолютного вмісту Т-хелперів, імунорегуляторний індекс ($p < 0,05$). За результатами аналізу індивідуальних імунограм, при ХП імунну недостатність II–III ступеня (розподіл на ступені імунної недостатності за методом А.М.Земскова) виявлено щодо показників процентного й абсолютного вмісту Т-хелперів (у 66,7 та 100% випадків, відповідно) та імунорегуляторного індексу (66,7%).

Показники системи інтерферону через 3 місяці після завершення традиційної терапії характеризувались підвищеним вмістом сироваткового інтерферону ($12,1 \pm 1,7$ Од/мл, у контролі – $2,74 \pm 0,8$ Од/мл, $p < 0,05$) поєднано з пригніченням здатності клітин периферичної крові синтезувати ІФН- α ІФН- γ *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію ($60,2 \pm 4,9$ та $48,2 \pm 5,0\%$ від значень норми відповідно). Включення Протефлазиду до комплексної терапії хворих на ХП сприяло відновленню до норми продукції ІФН- α *in vitro* у відповідь на вірусну індукцію через 3 місяці після проведення терапії, проте титри сироваткового ІФН залишались підвищеними ($6,8 \pm 2,3$ Од/мл, у контролі – $2,74 \pm 0,8$ Од/мл, $p < 0,05$), а здатність клітин периферичної крові синтезувати ІФН- γ *in vitro* при індукції мітогеном – зниженою порівняно з контролем ($60,8 \pm 4,9$ від значень норми).

Частота рецидивів у I підгрупі становила $30,0 \pm 4,8\%$, а в II підгрупі – $5,0 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Зростання ефективності протирецидивного ефекту лікування ХП шляхом призначення Протефлазиду після проведення антибактеріальної терапії та досягнення індукції ендogenous інтерферону саме на цьому етапі лікування можна пояснити активацією в організмі системи неспецифічного антибактеріального захисту.

При лікуванні хворих на ХІСС та ХЗЗОМТ пацієнток залежно від застосування терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи: I підгрупа – 25 жінок з ХІСС та ХЗЗОМТ, котрі отримували антибактеріальну, протикандидозну та фітотерапію; II підгрупа – 25 жінок з ХІСС та ХЗЗОМТ, які отримували таку ж схему лікування з включенням Протефлазиду, який призначали на другому етапі, після проведення антибіотикотерапії. Позитивну клінічну динаміку в I підгрупі встановлено у $72,0 \pm 4,5\%$, в II підгрупі – у $88,0 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Позитивну мікробіологічну динаміку в I підгрупі при дослідженні біоматеріалу із уретри відмічено в $68,0 \pm 4,7\%$ випадків, а з цервікального каналу – в $72,0 \pm 4,5\%$, в II підгрупі позитивна мікробіологічна динаміка становила відповідно $96,0 \pm 2,0\%$ (в зшкрібках із уретри) та $92,0 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) (в зшкрібках із цервікального каналу).

Через місяць після проведення запропонованого лікування спостерігалась нормалізація кровоплину та доплерівських індексів, отриманих з судин нирок, яєчникових та маткової артерій. Дана ознака є прогностично позитивною для функціональної активності нирок та геніталій.

Лікування хворих на ХІСС та ХЗЗОМТ із включенням на другому етапі терапії препарату Протефлазид сприяло нормалізації показників імунітету через 3 місяці, на відміну від жінок, які отримували традиційне лікування. При ХП у поєднанні із ХЗЗОМТ після проведення традиційної терапії відмічено зниження імунорегуляторного індексу та підвищення (в 2 рази) рівня циркулюючих імунних

комплексів у сироватці крові ($p < 0,05$). Саме серед пацієнток даної групи спостерігали імунну недостатність II–III ступеня щодо показників процентного й абсолютного вмісту Т-хелперів (50,0%), імунорегуляторного індексу (50,0%) та стимуляцію II–III ступеня вираженості змін за вмістом ЦІК у сироватці крові (100%). Ці дані свідчать про несприятливий прогноз, можливість розвитку у таких хворих рецидивів після проведення традиційної терапії.

При ХІІ у поєднанні із ХЗЗОМТ через 3 місяці після проведення традиційної терапії підвищеним залишався процентний вміст Т-супресорів ($p < 0,05$). Спостерігалась значна дестабілізація імунного гомеостазу, що супроводжувалось підвищенням титрів сироваткового інтерферону ($10,8 \pm 1,96$ Од/мл, в контролі – $3,0 \pm 1,9$ Од/мл, $p < 0,05$).

Включення Протефлазиду до комплексної терапії ХІСС та ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку супроводжувалось відновленням до рівня норми титрів сироваткового інтерферону вже через 3 місяці після закінчення лікування. Зниженою відносно норми залишалась здатність клітин периферичної крові до продукції α - та γ -інтерферону *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію (на $35,1 \pm 4,8$ та $39,5 \pm 4,9\%$) від зазначеної норми, що вимагало додаткового призначення Протефлазиду.

Частота виникнення рецидивів в I підгрупі становила $24,0 \pm 4,3\%$, а в II підгрупі – $4,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$).

Таким чином, використання Протефлазиду в комплексній терапії ХІСС та ХЗЗОМТ, при призначенні препарату на другому етапі лікування, патогенетично зумовлено та відрізняється високою клінічною, мікробіологічною, імунологічною ефективністю порівняно з традиційними методами лікування даної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертації сформульовано нове вирішення завдання сучасної нефрології – поліпшення діагностики ХІСС у жінок репродуктивного віку шляхом використання мікробіологічних, імунологічних, ультрасонографічних методів дослідження та удосконалення їх лікування застосуванням Протефлазиду.

1. ХІСС розвивались у жінок репродуктивного віку на тлі ускладнень гінекологічного (36,0%) та сексуального (32,0%) анамнезу (перенесені гінекологічні операції, підвищення індексу сексуальності та часта зміна статевих партнерів) в першій фазі менструального циклу.

2. В нозологічному спектрі ХІСС серед обстежених жінок I та II основних груп переважав хронічний пієлонефрит ($41,0 \pm 4,9$ та $64,0 \pm 4,8\%$, відповідно, $p < 0,05$).

3. Ультрасонографічні та доплерографічні зміни при ХІІ та у разі поєднання ХІІ із ХЗЗОМТ було відмічено при тривалому перебігу (понад 3 роки) захворювання які проявлялись зміною форми нирок, підвищенням ехогенності паренхіми, індексів резистентності та пульсативності, зменшенням артеріального та венозного кровоплину в судинах нирок, підвищенням резистентності в матковій та яєчникових артеріях в другій фазі менструального циклу.

4. Ультрасонографічне дослідження органів сечової системи та геніталій у поєднанні з методом доплерографії сприяє уточненню ступеня патологічних

змін в нирках, матці, яєчниках, об'єктивізації проведення диференціальної діагностики та прогностичної оцінки результатів лікування.

5. В етіологічному спектрі ХІСС переважала *E. coli*: за ХЦУУС її діагностовано в 55,5% випадків. причому в 51,9% – в асоціації з моликутами (14,9%), хламідіями (11,1%), кандидами (25,9%); за ХНЦ – *E. coli* (84,4%) в асоціації з кандидами (53,1%) та епідермальним стафілококом (31,3%); за ХП – *E. coli* (56,1%) у поєднанні із мікоплазмами (7,3%), уреаплазмами (21,9%), гарднерелами (19,5%), кандидами (31,7%).

6. У разі поєднання ХІСС та ХЗЗОМТ в етіологічному спектрі чинників переважали інфекційні збудники «другої» генерації: хламідії – у 14,0% в біоматеріалі з уретри та у 30,0% з цервікального каналу, мікоплазми – у 14,0 та 10,0%, уреаплазми – у 12,0 та 22,0%, гарднерели – у 8,0 та 12,0%, трихомонади – у 6,0 та 16,0%, вірус генітального герпесу – у 8,0 та 10,0%, відповідно. Збіг результатів виявлення інфекційного чинника як в уретрі, так і в геніталіях у $46,0 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$) жінок свідчить про поєднане джерело розвитку захворювання.

7. У хворих на ХП та ХП із ХЗЗОМТ встановлено супресію інтерфероногенезу, яка зумовлена різким пригніченням здатності клітин периферичної крові до продукції α - та γ -інтерферону.

8. В експерименті *in vitro* та *in vivo* на мишах доведено, що призначення Протефлазиду сприяє індукції ендогенного інтерферону- α через 3 години, а інтерферону- γ – через 48 годин від початку прийому препарату.

9. В комплексній терапії ХП застосування Протефлазиду сприяє підвищенню клінічної (на $25,0 \pm 4,3\%$), мікробіологічної (на $20,0 \pm 4,0\%$) ($p < 0,05$) ефективності лікування.

10. Включення препарату Протефлазид при проведенні терапії ХП із ХЗЗОМТ, сприяло підвищенню клінічної (на $16,0 \pm 3,7\%$) ($p < 0,05$) та мікробіологічної (при дослідженні матеріалу із сечових шляхів на $28,0 \pm 4,5\%$ та геніталій на $20,0 \pm 4,0\%$) ($p < 0,05$) ефективності лікування.

Практичні рекомендації.

1. Доцільно використовувати запропонований алгоритм обстеження ХІСС у жінок репродуктивного віку.

2. Рекомендовано проводити доплерографію судин нирок, маткової та яєчникових артерій до та після проведення лікування, при тривалості перебігу ХІСС та у разі поєданого перебігу ХІСС із ХЗЗОМТ понад 3 роки, що дозволить з більшим ступенем ймовірності визначити характер розвитку запального захворювання в досліджуваних органах та спрогнозувати його наслідки.

3. При проведенні терапії ХП та у разі поєднання ХП із ХЗЗОМТ слід включати на другому етапі лікування (під контролем індивідуальних імунограм) індуктор α - та γ -інтерферону – Протефлазид *per os* краплями, нанесеними на шматочок цукру або крохмалю, за схемою: 1-й тиждень – по 5 крапель тричі на день; 2- та 3-й тижні – по 10 крапель тричі на день; 4-й тиждень – по 8 крапель тричі на день. Тривалість прийому Протефлазиду становить 28 днів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Романенко А.М., Білоголовська В.В., Кузьменко А.Є. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 2. – С. 83-86. (Автор брала участь у підборі хворих, дослідженні клініко-лабораторних показників в динаміці, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних).
2. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Білоголовська В.В., Кругліков В.Т., Яковенко Л.Ф., Співак М.Я., Шалковська О.Є. Діагностика та лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок репродуктивного віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 4. – С. 95-99. (Автором проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих та статистична обробка отриманих даних).
3. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Рыбалко С.Л., Лебедь Л.А., Билоголовская В.В., Спивак Н.Я., Яковенко Л.Ф. Клинико-микробиологическая, иммунологическая оценка эффективности использования Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 89-93. (Автором проведено клінічне обстеження, комплексне лікування хворих та статистична обробка імунограм в динаміці).
4. Білоголовська В.В. Етіологічна структура хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку (огляд літератури) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 140-145. (Робота виконана самостійно).
5. Завелевич П.М., Дюдюн С.Т., Рибалко С.Л., Білоголовська В.В., Руденко А.В., Ромащенко О.В. Експериментальне обґрунтування доцільності використання Протефлазиду в комплексній терапії запальних захворювань органів малого таза // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 87-88. (Автором проведено аналіз літературних джерел, аналіз та статистична обробка отриманих результатів).
6. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Білоголовська В.В., Хіміч В.І., Антошина Т.М. Діагностика запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2003. – С. 271-273. (Автором проведено підбір хворих, дослідження клініко-лабораторно-інструментальних показників в динаміці, аналіз та статистична обробка отриманих результатів).
7. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Шалковский Є.І., Білоголовська В.В., Мороз О.Г. Діагностика та лікування запальних захворювань уrogenіталій у жінок // Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць. – Вип. 9. – Київ, 2003. – С. 276-283. (Автором проведено клінічне обстеження, комплексне лікування хворих та статистична обробка отриманих даних).

АНОТАЦІЯ

Білоголовська В.В. Діагностика та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія. – Інститут нефрології АМН України. – Київ, 2007.

Дисертація присвячена проблемі вдосконалення діагностики та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку. Вперше проведено вивчення та порівняльний аналіз особливостей клінічного перебігу, ультрасонографічних та доплерографічних змін, етіологічного спектру, імунологічного стану у жінок репродуктивного віку з хронічною інфекцією сечової системи, а також визначено характерні клінічно-параклінічні ознаки, встановлені у разі поєднання хронічної інфекції сечової системи та запалення геніталій. Вивчення особливостей перебігу хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку дозволило запропонувати клініко-діагностичні критерії, побудовані на результатах мікробіологічних, імунологічних досліджень (аналіз індивідуальних імунограм) та доповнити лікування на підставі етапності (після проведення антибактеріальної терапії), з включенням до схеми лікування препарату імуномодуючої дії -Протефлазиду.

Ключові слова: хронічні інфекції сечової системи, хронічний пієлонефрит, хронічний запальний процес органів малого тазу, геніталії, репродуктивний вік, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Билоголовская В.В. Диагностика и лечение хронических инфекций мочевой системы у женщин репродуктивного возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.37 – нефрология. Институт нефрологии АМН Украины. – Киев, 2007.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования диагностики и лечения хронических инфекций мочевой системы у женщин репродуктивного возраста. Впервые проведено изучение и сравнительный анализ особенностей клинического течения, ультрасонографических и доплерографических изменений, этиологического спектра, состояния иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с хронической инфекцией мочевой системы, а также определение характерных клинко-параклинических особенностей в случае хронического пиелонефрита, протекающего на фоне хронического воспаления гениталий. Изучение особенностей клинического течения хронических инфекций мочевой системы у женщин репродуктивного возраста позволило спрогнозировать клинко-

диагностические критерии, базирующиеся на результатах микробиологических, иммунологических исследований (анализ индивидуальных иммунограмм) и дополнить схему этапного лечения (после проведения антибактериальной терапии) с добавлением в схему лечения препарата иммуномодулирующего действия Протефлазид.

Исследования проводились в динамике наблюдений на протяжении 2003-2006гг. Обследовано 150 пациенток с хронической инфекцией мочевой системы, и в сочетании с хроническим воспалительным процессом гениталий в возрасте от 18 до 39 лет. Контрольная группа состояла из 50 клинически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. I основную группу составили 100 пациенток репродуктивного возраста с хронической инфекцией мочевой системы: - хроническим циститом, осложненным уретральным синдромом (27 пациенток), - хроническим неосложненным циститом (32 пациентки), - хроническим пиелонефритом (41 пациентка). II основную группу составили 50 женщин репродуктивного возраста с хронической инфекцией мочевой системы в сочетании с хроническим воспалением гениталий: - хронический цистит, осложненный уретральным синдромом (7 пациенток); - хронический неосложненный цистит (11 пациенток); - хронический пиелонефрит (32 пациентка). В процессе наблюдения изучали анамнез пациенток, соматический статус, характер менструальной функции, гинекологический статус. Так, у женщин I и II основных групп развитие хронических инфекций мочевой системы возникало на фоне сповацированного соматического статуса (в $77,0 \pm 4,2\%$ и $72,0 \pm 4,5\%$, соответственно) достоверно чаще, чем в контрольной группе ($6,0 \pm 2,4\%$). Изучение характера менструальной функции у обследованных женщин показало, что преобладали нарушения по типу вторичной альгодисменореи, которые среди обследованных I ($9,0 \pm 2,9\%$) и II основных групп ($10,0 \pm 3,0\%$) были выявлены чаще по сравнению с контрольной группой ($2,0 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$). Проведен анализ спектра клинических проявлений в двух основных группах наблюдения и установили особенности клинического течения. Так, при хроническом цистите, осложненным уретральным синдромом у 27 женщин I и 7 – II основной группы учащенные и болезненные мочеиспускания (особенно вначале мочеиспускания), наблюдались у $92,0 \pm 2,7$ та $42,9 \pm 5,0\%$ обследованных, соответственно, императивные мочеиспускания – у $85,2 \pm 3,6$ та $57,1 \pm 5,0\%$, поллажурия – у $85,2 \pm 3,6$ та $42,9 \pm 5,0\%$, бактериурия с высоким микробным числом и нейтрофильная лейкоцитурия – у $85,2 \pm 3,6$ та $71,4 \pm 4,5\%$, выявлялись чаще ($p < 0,05$) у пациенток I основной группы. При хроническом неосложненном цистите, у 32 женщин I и 11 пациенток II группы, дизурия отмечена в $90,6 \pm 2,9$ и $54,5 \pm 5,0\%$ обследованных, соответственно, императивные мочеиспускания – у $93,8 \pm 2,4$ и $63,6 \pm 4,8\%$, микрогематурию – у $81,3 \pm 3,9$ и $27,3 \pm 4,4\%$, нейтрофильную лейкоцитурию – у $93,8 \pm 2,4$ и $54,5 \pm 5,0\%$, протеинурию – у $96,8 \pm 1,7$ и $27,3 \pm 4,4\%$ и бактериурию с высоким микробным числом – у $75,0 \pm 4,3$ и $63,6 \pm 4,8\%$; данные клинические признаки чаще выявлялись ($p < 0,05$) у женщин I основной группы. Анализируя спектр

клинических проявлений течения хронического пиелонефрита у 41 женщины I и 32 пациенток II основной группы болевой синдром установлено, у $48,8 \pm 5,0$ и $90,6 \pm 2,9\%$, соответственно, нейтрофильный лейкоцитоз — у $42,8 \pm 5,0$ и $68,8 \pm 4,6\%$, чаще ($p < 0,05$) среди женщин II основной группы.

Анализ особенностей клинического течения заболевания в зависимости от фазы менструального цикла показал, что обострения хронических инфекций мочевой системы чаще возникают в первой фазе цикла (у $32,0 \pm 4,6\%$ женщин I основной и у $88,0 \pm 3,2\%$ II основной групп, $p < 0,05$). Данный период следует рассматривать как критический и благоприятствующий распространению инфекции в верхние отделы гениталий, уретру, мочевой пузырь, почки.

Анализ результатов комплексного обследования пациентов вышеуказанных групп выявил особенности в этиологическом спектре хронических инфекций мочевой системы: при бактериологическом исследовании мочи у женщин I основной группы преобладала *E. coli* (при хроническом цистите, осложненном уретральным синдромом — у $59,3\%$, при хроническом неосложненном цистите — у $56,1\%$, при хроническом пиелонефрите — у $55,5\%$) с критическим и высоким микробным числом.

У пациенток с хронической инфекцией мочевой системы и гениталий в этиологическом спектре установлены качественные особенности. Именно они, определяют особенности течения и исход перенесенного заболевания. Так, при бактериологическом исследовании мочи выявляли *E. coli* с высоким микробным числом (при хроническом цистите, осложненном уретральным синдромом — у $62,0\%$, при хроническом неосложненном цистите — у $68,5\%$, при хроническом пиелонефрите — у $74,8\%$). Одновременно в соскобах из уретры у женщин II основной группы выявлено *C. trachomatis* ($14,0\%$), *M. hominis* ($14,0\%$), *U. urealyticum* ($12,0\%$), *C. albicans* ($8,0\%$), *T. vaginalis* ($6,0\%$). Аналогичное исследование биологического материала из цервикального канала у женщин с хронической инфекцией мочевой системы и гениталий показало совпадение результатов в $46,0 \pm 5,0\%$ случаев ($p < 0,05$).

Проведенные исследования показали, что Протефлазид индуцирует как *in vitro*, так и *in vivo* интерферона обоих типов. Интерфероногенная активность препарата проявляется в стимуляции эндогенного α -интерферона уже через 3 часа после назначения препарата и γ -интерферона — через 48 часов.

Включение Протефлазида в комплексную терапию больных с хроническими инфекциями мочевой системы, а также при присоединении хронического воспаления гениталий, сопровождалось восстановлением до нормы уровня интерферона уже через 3 месяца после проведения лечения.

Частота рецидивов в I подгруппе составляла $30,0\% \pm 4,6\%$, а во II подгруппе $5,0 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, включение Протефлазида в комплексную терапию хронических инфекций мочевой системы на втором этапе лечения женщин после проведения антибактериальной терапии патогенетически обосновано и отличается высокой клинической, иммунологической эффективностью в сравнении с традиционными методами лечения данной патологии.

Ключевые слова: хронические инфекции мочевой системы, хронический воспалительный процесс органов малого таза, хронический пиелонефрит гениталии, репродуктивный возраст, диагностика, лечение.

ANNOTATION

Bilogolovskaya V.V. Diagnostics and treatment of chronic infections of urinary system of reproductive age women

– Manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical science in speciality 14.01.37 – of nephrology, Institute of nephrology of AMS of Ukraine, Kyiv, 2007.

Thesis is dedicated to the problem of improvement of diagnostics and treatment of chronic infections of urinary system on reproductive age women.

For the first time investigation and comparative analysis of the peculiarities of clinical course, ultrasonic and doppler graphic changes, etiological spectrum, state of immune system of reproductive age women with chronic infections of urinary system and determination of characteristic clinically paraclinic peculiarities in case of chronic pyelonephritis proceeding on the background of chronic inflammation of genitals were carried out.

Investigation of peculiarities of clinical course of chronic infections of urinary system of reproductive age women allowed to foresee the clinic-diagnostic criteria basing on the results of microbiological, immunological researches (analysis of individual immunogram) and to supply the scheme of the phased treatment (after the carried antibacterial therapy) with adding Proteflazide, as immunomodulating action raised effect of therapy.

Key words: chronic infections of the urinary system, chronic inflammatory process of the organs of small pelvis, genitals, reproductive age, chronic pyelonephrit, diagnostics, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХІСС – хронічні інфекції сечової системи;

ХЦУС – хронічний цистит, ускладнений уретральним синдромом;

ХНЦ – хронічний неускладнений цистит;

ХП – хронічний піелонефрит;

ХЗЗОМТ – хронічні запальні захворювання органів малого таза;

ІФН – інтерферон;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

ПФ – показник фагоцитозу;

ФЧ – фагоцитарне число;

ЦПД – цитопатична дія;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

БІЛОГОЛОВСЬКА Валентина Василівна

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Відповідальний за випуск Свирид С.Г.

Підписано до друку 07.05.07
Формат 60х90/16. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовних друк. арк. 0,6 Тир. 100 прим. Зам. № 007/07.

Надруковано ТОВ «Поліграф плюс»

03040, м. Київ, Бурмістенко, 13 Тел. (044) 258-94-14.