

Оцінка хронічних запальних захворювань органів малого таза у жінок як фактора ризику виникнення гострого неускладненого пієлонефриту

М.В. Мітченко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення поширеності хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) у жінок репродуктивного віку, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), та клінічних особливостей перебігу пієлонефриту для подальшого обґрунтування персоналізованої терапії із впливом на всі джерела інфекції.

Матеріали та методи. Обстежено урологом та гінекологом 246 жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП та супутні ХЗЗОМТ. Додатково до початку антибактеріальної терапії проводили зскрібки зі слизових оболонок сечівника, каналу шийки матки а та змиви із піхви. Застосовано комплекс методів мікробіологічної діагностики: культуральний, культурально-ферментативний та молекулярно-генетичний.

Результати. У хворих на ГНП та супутні ХЗЗОМТ встановлено високий показник інфікування сечових і статевих шляхів молікутами – 69,5% та 67,5% відповідно. Молікути частіше виявляли у сечових шляхах в асоціації з класичними бактеріями (45,1%), а в статевих – у монокультурі (44,7%). Важливо, що у 65,8% випадків спостерігався збіг ідентифікованих збудників за таксономічною належністю, що свідчить про причетність цих збудників до розвитку запального процесу як у статевих, так і сечових шляхах. Запропонована схема обстеження з обов'язковим невідкладним визначенням збудників статевих інфекцій дозволила встановити, що після стандартного урологічного лікування більш ніж дві третини хворих вимагають додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових та статевих шляхів молікутів як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Заключення. Одержані результати дозволили обґрунтувати необхідність додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, і запропонувати алгоритм мікробіологічної діагностики щодо виявлення етіологічних чинників ГНП, розробити і впровадити новий підхід до лікування: персоналізовану антимікробну терапію із впливом на всі джерела збудників у сечових і статевих шляхах.

Ключові слова: гострий неускладнений пієлонефрит, жінки репродуктивного віку, хронічні запальні захворювання органів малого таза, молікути, лікування.

Estimation of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in women as a risk factor of acute uncomplicated pyelonephritis

M. V. Mitchenko

The objective: to study the prevalence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIDPO) in women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis (AUP), and clinical peculiarities of pyelonephritis further justification for personalized therapy exposure to all sources of infection.

Materials and methods. The survey was conducted by a urologist and gynecologist of 246 women of reproductive age with AUP and concomitant CIDPO. In addition, before the start of antibacterial therapy, material was collected: scrapings of the mucous membranes of the urethra, cervical canal, and vaginal washings. The complex of methods of microbiological diagnostics has been applied: cultural, culture-enzymatic, molecular-genetic.

Results. In patients with AUP and concomitant CIDPO, a high rate of infections by the mollicutes was detected in urinary and genital tracts – 69.5% and 67.5%, respectively. Mollicutes were more frequently found in the urinary tract in association with classical bacteria (45.1%), and in the genital tract – in monoculture (44.7%). Importantly, in 65.8% of cases, there was a coincidence of identified pathogens by taxonomic affiliation, indicating that these pathogens are involved in the development of the inflammatory process in both the genital and urinary tracts. The proposed scheme, with the obligatory identification of pathogens of genital infections, allowed to establish that after standard urological treatment, more than two-thirds of patients require additional antibacterial therapy aimed at eradication of urinary and genital tracts of the mollicutes as pathogenic pathogens.

Conclusion. The obtained results have allowed to substantiate the need for additional therapy aimed at eradication of mollicutes and to propose an algorithm of microbiological diagnostics to identify the etiological factors of AUP, to develop and implement a new approach to treatment: personalized antimicrobial therapy on all source of pathogens in the urinary and genital tracts.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis, women of reproductive age, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, mollicutes, treatment.

Оценка хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин как фактора риска возникновения острого неосложненного пиелонефрита

Н.В. Митченко

Цель исследования: изучение распространенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) у женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом (ОНП) и клинических особенностей течения пиелонефрита для дальнейшего обоснования персонализированной терапии с воздействием на все источники инфекции.

Материалы и методы. Обследовано урологом и гинекологом 246 женщин репродуктивного возраста, больных ОНП и сопутствующими ХВЗОМТ. Дополнительно до начала антибактериальной терапии проводили соскобы со слизистых оболочек мочеиспускательного канала, канала шейки матки, смывы из влагалища. Применен комплекс методов микробиологической диагностики: культуральный, культурально-ферментативный, молекулярно-генетический.

Результаты. У больных с ОНП и сопутствующими ХВЗОМТ установлен высокий показатель инфицированности мочевых и половых путей молликутами – 69,5% и 67,5% соответственно. Молликуты чаще обнаруживали в мочевых путях в ассоциациях с классическими бактериями (45,1%), а в половых – в монокультуре (44,7%). Важно, что в 65,8% случаев наблюдалось совпадение идентифицированных возбудителей по таксономической принадлежности, что свидетельствует о причастности этих возбудителей к развитию воспалительного процесса как в половых, так и мочевых путях. Предложенная схема обследования с обязательным определением возбудителей половых инфекций позволила установить, что после стандартного урологического лечения более чем две трети больных требуют дополнительной антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию из мочевых и половых путей молликутов как патогенетического звена развития и рецидивирования инфекций мочевых путей.

Заключение. Полученные результаты позволили обосновать необходимость дополнительной терапии, направленной на эрадикацию молликутов, и предложить алгоритм микробиологической диагностики по выявлению этиологических факторов ОНП, разработать и внедрить новый подход к лечению: персонифицированную антимикробную терапию с воздействием на все источники возбудителей в мочевых и половых путях.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, женщины репродуктивного возраста, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, молликуты, лечение.

Проблема лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) набуває особливої значущості у жінок репродуктивного віку, які у більшості випадків страждають на хронічні запальні захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ) [1, 2]. Чільне місце в етіології інфекцій сечових шляхів (ІСШ) посідають умовно-патогенні ентеробактерії, переважно кишкова паличка, та стафілококи. У 15–30% хворих бактеріальний збудник не ідентифікується, що не виключає можливості трансформації класичних бактерій у L-форми, а також участі «атипових» бактерій [3]. Окремими авторами наголошується, що мінімум чверть хворих на ІСШ жінок мали три та більше епізоди рецидиву хвороби [4].

Значного поширення серед дорослого населення набули інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які здатні ініціювати та обтяжувати перебіг запального процесу не тільки статевих, а й сечових шляхів [5]. Виявлення чинників інфекційного генезу як у сечових, так і у статевих шляхах і застосування відповідної терапії сприяло впливу на всі джерела інфекції [1, 6].

Відомо, що із сечі хворих виділяють молікути – мікоплазми та уреоплазми, які тропні до слизових оболонок як статевих, так і сечових шляхів. Останні здатні до тривалої персистенції у статевих шляхах і відрізняються від «класичних бактерій» відсутністю клітинної оболонки та внутрішньоклітинним паразитуванням, що є характерним для вірусів. Відсутність в останніх клітинної оболонки пояснює неефективність антибіотиків з бактерицидним механізмом дії, які широко застосовують при гострому пієлонефриті. Одночасно фторхінолони як представники бактериостатичних антибіотиків демонструють недостатню ефективність щодо молікутів. Але традиційно микробиологічну діагностику гострого пієлонефриту проводять із визначенням лише класичних бактерій [3].

Ураховуючи актуальність і значущість зазначеної проблеми є нагальним вдосконалення клінічної та микробиологічної діагностики інфекційно-запальних процесів нирок, сечових й, одночасно, статевих шляхів у жінок, щоб окреслити нові підходи до лікування хворих на ГНП. Не викликає сумніву, що вирішення проблеми інфекційно-запальних захворювань як сечової, так і статеві систем у жінок репродуктивного віку лежить у площині об'єднання зусиль урологів, гінекологів, микробиологів.

Мета дослідження: вивчення поширеності ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП, та клінічних особливостей перебігу пієлонефриту для подальшого обґрунтування персоніфікованої терапії із впливом на всі джерела інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у відділі запальних захворювань та лабораторії микробиології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМН України». У 246 жінок, хворих на ГНП, застосовано новий підхід до визначення джерел інфікування біологічного матеріалу, що досліджувався. Додатково хворих

обстежив гінеколог. Крім забору середньої порції сечі проводили зскрібки зі слизових оболонок сечівника, каналу шийки матки та змиви із піхви. Важливо, що хворих обстежували уролог та гінеколог до початку антибактеріальної терапії.

Для підвищення ефективності микробиологічної діагностики застосовано комплекс сучасних методів визначення етіологічного чинника захворювання: культуральний (для ідентифікації класичних бактерій); культурально-ферментативний (для виявлення мікоплазм і уреоплазм); молекулярно-генетичний (для ампліфікації ДНК молікутів у полімеразній ланцюговій реакції).

З урахуванням анамнезу захворювання хворих розподілено на три групи.

До I групи увійшли пацієнтки, що уперше захворіли на ГНП, до II групи – жінки з уперше діагностованим ГНП та хронічним рецидивним циститом, до III групи включені хворі з діагнозом рецидивного ГНП.

Одержані клінічні та лабораторні показники формалізовано і виділено три варіанти клінічного перебігу: легкий, середньої тяжкості та тяжкий.

За результатами микробиологічної діагностики хворих розподілено на чотири групи:

- до 1-ї групи увійшли жінки, у яких визначали тільки класичні бактерії;
- до 2-ї групи – хворі, у сечі та зскрібках із сечівника яких ідентифікували бактерії разом із молікутами;
- до 3-ї групи – жінки з наявністю тільки молікутів;
- у хворих 4-ї групи не було ідентифіковано жодних вище збудників.

Для статистичного аналізу використали програми Statistica 12 (розробник – StatSoft, Inc). Застосовано метод описової статистики із розрахунком абсолютної кількості пацієнтів, стандартної помилки середнього значення (m) і розподілу останніх у відсотках (%). Статистичну значущість відмінностей між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента. Порівняння величин виконували з таблицями спряженості через обчислення критерію хі-квадрата (χ^2) Пірсона і визначенням числа ступенів свободи (df) [7]. Статистично значущим вважали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих на ГНП становив від 18 до 49 років (середній вік – 25,6 року). Переважну більшість (85,0%) становили жінки віком 18–30 років, що відповідає молодому, найбільш сексуально активному віку (табл. 1).

Комплексна микробиологічна діагностика засвідчила високий показник інфікування хворих на ГНП: 91,9% – у сечових (226 хворих) та 84,5% – у статевих (208 обстежених) шляхах. Класичні бактерії були ідентифіковані в сечових шляхах у двох третин хворих – 67,5% (166 жінок) і лише в одній третині – у статевих шляхах – 36,9% (91 хвора).

Розподіл хворих на ГНП жінок за віком

Вік, роки	n (%)	Середній вік, M±m
18–30	209 (85,0±2,3)	22,9±0,24
31–40	19 (7,7±1,7) *	35,3±0,62
41–50 та більше	18 (7,3±1,6) *	46,9±0,90

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з жінками віком 18–30 років.

Частота ХЗЗОМТ у хворих на ГНП залежно від варіанта клінічного перебігу, анамнезу захворювання та результатів мікробіологічної діагностики, n (%)

Показник	Загалом	Захворювання			
		Вагініт	ЕШМ	Ендоцервіцит	Сальпінгіт
Загальна група, n=246	211 (85,8)	170 (69,1)	122 (49,6)	49 (19,9)	81 (32,9)
<i>Анамнез ГНП</i>					
I група, n=109	94 (86,2)	72 (66,0)	55 (50,5)	18 (16,5)	27 (24,8) * $\chi^2=6,42$; df=1 $p=0,011$
II група, n=51	44 (86,3)	39 (76,5)	31 (60,8)	8 (15,7)	18 (35,3)
III група, n=86	74 (86,4)	60 (69,8)	36 (41,9)	23 (26,7)	36 (41,9)
<i>Варіант клінічного перебігу</i>					
Легкий, n=105	92 (87,6)	75 (71,4)	62 (59,0)	25 (23,8)	29 (27,6)
Середньої тяжкості, n=90	76 (84,4)	58 (64,4)	37 (41,1) ▽ $\chi^2=6,23$; df=1 $p=0,012$	17 (18,9)	33 (36,7)
Тяжкий, n=51	44 (86,3)	38 (74,5)	23 (45,1)	7 (13,7)	19 (37,3)
<i>Мікробіологічна діагностика сечових шляхів</i>					
Бактерії, n=55	48 (87,3)	37 (67,3)	28 (50,9)	12 (21,8)	21 (38,2)
Бактерії + молікути, n=111	95 (85,6)	75 (67,6)	48 (43,2)	15 (13,5)	41 (36,9)
Молікути, n=60	53 (88,3)	46 (76,7)	35 (58,3)	18 (30,0)	16 (26,7)
Збудники не виявлені, n=20	16 (80,0)	13 (65,0)	11 (55,0)	4 (20,0)	3 (15,0)

Примітка. $p < 0,05$ щодо хворих III групи (*), із легким ВКП (▽).

Серед бактерій превалювала кишкова паличка: 46,7% випадків виявлення у сечових та 22,0% – у статевих шляхах. Установлено факт існування вогнищ інфікування молікутами (*M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.*) сечових та статевих шляхів хворих на ГНП жінок – 69,5% та 67,5% випадків відповідно. У сечових шляхах молікути частіше знаходилися в асоціаціях з бактеріями (45,1% випадків), а у статевих – у монокультури (44,7%). Серед молікутів превалювали уреоплазми: 63,8% у сечових та 62,6% – у статевих шляхах. За результатами ПЛР визначено, що переважала *U.parvum* – 50,4% випадків (*U.urealyticum* – 17,0%) у сечових та 46,9% проти 15,6% – у статевих шляхах відповідно. Важливо, що збіг показників інфікованості молікутами сечових і статевих шляхів констатували у 162 (65,8%) хворих, що підтверджувало наявність джерела цієї інфекції у статевих шляхах.

Значна інфікованість молікутами сечових і статевих шляхів, задокументована під час маніфестації запального процесу, пов'язана із різким підвищенням показника мікробіологічного

числа збудників на тлі температурної реакції, яка характерна для гострого пієлонефриту. Загальновідомо, що гіпертермія є класичною провокацією при обстеженні хворих на ПСШ. Висхідний механізм поширення інфекції забезпечує їхню появу у сечі. Традиційно ж такі хворі отримують рекомендацію пройти гінекологічне обстеження планово після виписки зі стаціонару та закінчення призначеної урологом антибактеріальної терапії.

Отже, доведено значну інфікованість та подібність за таксономічною належністю збудників у сечових і статевих шляхах хворих на ГНП, що підкреслює наявність джерела інфекції у статевих шляхах обстежених жінок. Цей факт підтверджує висунуту гіпотезу, що у хворих на ХЗЗОМТ, зумовлені молікутами, останні виступають постійним джерелом інфікування сечових шляхів та нирок.

Проведено аналіз частоти ХЗЗОМТ у хворих на ГНП. Більшість пацієнток (54,9 %) відзначали наявність таких симптомів: свербіж, неприємний запах від статевих органів,

появу вагінальних виділень, диспареунію. Анамнестично підтверджені фактори ризику появи ІПСШ: сексуально активний вік (до 25 років), незаміжня, відсутність бар'єрної контрацепції, зміна сексуального партнера за останні три місяці. Наявність від одного до чотирьох супутніх ХЗЗОМТ визначено у 85,8% обстежених, у більшості випадків (75,4%) – у стадії загострення. Домінували вагініт – 69,1%, ерозія шийки матки (ЕШМ) – 49,6% та хронічний сальпінгіт – 32,9%.

Отже, стає зрозумілим, що відсутність одночасного гінекологічного лікування унеможлиблює ефективне запобігання рецидивам сечових інфекцій і несе загрозу повторного висхідного інфікування сечового міхура і верхніх сечових шляхів. ХЗЗОМТ, зумовлені молікутами та їхніми асоціаціями з класичними бактеріями, є постійним джерелом інфікування нирок та сечових шляхів із використанням механізмів транслокації збудника як висхідним шляхом, так і гематогенно чи лімфогенно.

Розраховано також частоту ХЗЗОМТ залежно від анамнезу захворювання, варіанта клінічного перебігу пієлонефриту та результатів мікробіологічної діагностики (табл. 2). Зі статистично значущою різницею у пацієнток ІІІ групи за умови рецидивного перебігу ГНП найчастіше його загострення супроводжувалося загостренням хронічного сальпінгіту порівняно з хворими І групи, у яких ГНП діагностували уперше. Ерозію шийки матки найчастіше фіксували під час перебігу захворювання середньої тяжкості порівняно із легким.

Відсутність зв'язку таксономічної належності збудників та ретроспективних даних анамнезу захворювання нашоухує на думку, що гострий неускладнений бактеріальний пієлонефрит на тлі інфікованості мікоплазмами – це початок рецидивного перебігу ГНП у майбутньому. Оскільки лікування хворих на ГНП згідно з протоколом МОЗ України не враховує високий ступінь інфікованості мікоплазмами та уреоплазмами сечових та статевих шляхів, подальша персистенція цих збудників призводить до рецидивного перебігу пієлонефриту. Це підтверджено при подальшому спостереженні за хворими, які не отримували спрямованої протигуреплазмозової та протимікоплазмозової терапії після атаки пієлонефриту [8].

Отже, для удосконалення ефективності лікування хворих на гострий пієлонефрит та з метою попередження рецидивів

слід урахувувати як збудників запального процесу нирок не тільки класичні бактерії, а й молікути. Важливими є результати виявлення високої інфікованості та подібності за таксономічним походженням спектра збудників у сечових шляхах та статевих органах, що підкреслює наявність джерела інфекції у статевих органах й відповідно потребує одночасного лікування жінок, хворих на гострий пієлонефрит, урологом та гінекологом.

Одержані результати дозволили обґрунтувати необхідність додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, і запропонувати алгоритм мікробіологічної діагностики щодо виявлення етіологічних чинників ГНП, розробити і впровадити новий підхід до лікування: персоналізовану антимікробну терапію із впливом на всі джерела збудників у сечових та статевих шляхах.

ВИСНОВКИ

1. Для підвищення ефективності мікробіологічної діагностики у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та супутні хронічні запальні захворювання органів малого таза важливим є комплексне застосування наступних методів: культурального, культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного з дослідженням біологічного матеріалу як із сечових, так і статевих шляхів до початку антимікробної терапії.

2. У жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, встановлено високий показник інфікованості сечових та статевих шляхів молікутами – 69,5% та 67,5% відповідно, що свідчить про причетність цих збудників до розвитку запального процесу як у статевих, так і сечових шляхах. Молікути частіше виявляли в сечових шляхах в асоціації з класичними бактеріями (45,1%), а в статевих – у монокультури (44,7%). Важливо, що у 65,8% випадків спостерігався збіг ідентифікованих збудників за таксономічною належністю.

3. Запропонована схема обстеження з обов'язковим невідкладним визначенням збудників статевих інфекцій дозволила встановити, що після стандартного урологічного лікування більш ніж дві третини хворих потребують додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових та статевих шляхів молікутів як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Сведения об авторе

Митченко Николай Викторович – Отдел воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (067) 408-43-04. E-mail: kulibasukr@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ромашенко О.В., Білоголовська В.В., Лебідь Л.О. та ін. Комплексна терапія хронічного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 85–87.
2. Степанова Н.М. Етіологія, топічна діагностика та лікування інфекцій сечової системи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.37 – Нефрологія. – К., 2008. – 40 с.
3. Косова І.В. Роль уrogenітальних інфекцій в етіології циститов і необструктивних пієлонефритов у жінок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук по спец. 14.00.40 – Урологія. – М., 2005. – 28 с.
4. Nseir W., Farah R., Mahamid M. et al. Obesity and recurrent UTI in premenopausal women // J. Infect. Dis. – 2015. – № 41. – Р. 32–35.
5. Данилов Е.Ю. Уrogenітальні мікоплазми (*Mycoplasma hominis*, *ureaplasma urealyticum*) у жінок с інфекціями, передаваними половим путем // Ж. акушерства и женских болезней. – 2007. – 56 (2). – С. 67–71.
6. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Ефективність комплексної терапії жінок, больных хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями // Урологія. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
7. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68.
8. Руденко А.В., Пасечніков С.П., Митченко М.В. та ін. Оцінка комбінованої терапії у жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, за наявності інфікованості молікутами сечових та статевих шляхів. Повідомлення 1. Клініко-мікробіологічні дослідження // Урологія. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 13–20.

Статья поступила в редакцию 06.12.2019