

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

С. Петров¹, кандидат медицинских наук,
С. Серегин¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Клишкин²

¹Юго-Западный государственный университет, Курск

²Курский государственный медицинский университет

E-mail: spetrov77@list.ru

Изучены показатели врожденного иммунитета у женщин в III триместре беременности с острым гестационным пиелонефритом, хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии. Определены: показатели компонентов комплемента C₃, C₄, C₁-ингибитор, фактор H; активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс активности фагоцитов; активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, которую исследовали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия; функциональный резерв нейтрофилов, лактоферрин.

Ключевые слова: система комплемента; врожденный иммунитет; неосложненный пиелонефрит; кислородзависимая система нейтрофилов; активность фагоцитоза.

Хронический пиелонефрит в структуре экстрагенитальной патологии беременных занимает ведущее место (определяется у 48–54% пациенток). Он осложняет течение беременности и родов, является одним из пусковых механизмов гестоза, кровотечения в родах, приводит к невынашиванию беременности и перинатальной заболеваемости и смертности [1–3]. Коварство серозных форм пиелонефрита во время беременности связано с латентностью их течения, трудностью диагностики и медленным развертыванием клинической картины.

К развитию острого гестационного пиелонефрита predisposing снижением тонуса верхних отделов мочевых путей вследствие повышенного содержания прогестерона, оказывающего дилатационное действие на гладкую мускулатуру мочеточников, а также сдавления мочеточников увеличенной в размерах маткой и наличие очага инфекции в организме [4–6, 8].

Несмотря на относительно подробное изучение данной проблемы, в литературе отсутствуют указания на возможность прогнозирования осложнений для матери и плода, что нередко приводит к запоздалой диагностике и несвоевременной терапии.

Если сложностей с лечением гнойных форм пиелонефрита сегодня не возникает, то говорить о дифференцированном подходе к лечению серозных форм в период как обострения, так и ремиссии пока не приходится [7, 9].

Диагностика гнойных и гнойно-деструктивных форм пиелонефрита не в пример легче, чем дифференциальная

диагностика и определение степени тяжести серозного пиелонефрита [3, 8, 12].

Инфекционные факторы воспалительной патологии почек запускают целый каскад реакций, прежде всего — иммунных, на системном и местном уровнях [3, 10, 11]. Поэтому актуальны изучение клинико-иммунологических показателей, иммунологического статуса беременных с разными клиническими формами пиелонефрита, поиск новых методов доклинической диагностики, иммунологической коррекции и профилактики осложнений у таких пациенток.

Нами изучены показатели врожденного иммунитета у беременных с разными формами неосложненного пиелонефрита. В ходе работы решались следующие задачи:

- изучить показатели системы комплемента; выявить изменения активности и интенсивности фагоцитоза периферической крови;
- определить показатели активности кислородзависимых систем нейтрофилов крови.

Комплексно обследованы 190 беременных; основную группу (n=150) составили женщины с диагностированным неосложненным пиелонефритом, контрольную (n=40) — здоровые беременные. Обследование проводилось на 32–34-й неделе беременности.

В основу деления основной группы на подгруппы было положено наличие у обследуемых неосложненной формы пиелонефрита по классификации А.Я. Пытеля и С.Д. Голигорского (1977). 1-ю подгруппу (n=54) составили женщины с гестационным пиелонефритом, выявленным впервые во время беременности; 2-ю (n=40) — с хроническим пиелонефритом в стадии обострения; 3-ю (n=56) — с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

Обследуемые были в возрасте 22–29 лет, у всех женщин беременность была одноплодной и завершилась своевременным рождением живых детей без пороков развития. Критериями включения в исследование явились отсутствие органической патологии органов мочевыделительной системы, острой инфекционной патологии, специфической инфекции и инфекции, передаваемой половым путем. В исследование не включали женщин с хроническими экстрагенитальными очагами воспалительной патологии в стадии обострения.

Обследование включало в себя определение клинико-анамнестических характеристик течения беременности, лабораторную диагностику воспалительной патологии почек и исследование показателей врожденного иммунитета.

Содержание в плазме крови C₃-, C₄-компонентов комплемента, фактора H, C₁-ингибитора определяли с помощью набора реагентов ProCon методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ; Медведев А.Н. и Чаленко В.В., 1991; Фримель Г., 1987). Содержание лактоферрина устанавливали путем твердофазного ИФА на тест-системах Лактоферрин-стрип, активность кислородзависимых систем нейтрофилов — по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ, спонтанного и стимулированного зимозаном — НСТсп., НСТст.) с расчетом функционального резерва нейтрофилов (ФРН; Виксман М.Е. и Маянский А.Н., 1979; Щербаков В.И., 1989).

Результаты подвергали компьютерному статистическому анализу с использованием t-критерия Стьюдента.

Из соматических заболеваний до беременности в основной группе следует отметить хроническую железодефицитную анемию у 105 (70±5,3%) пациенток, заболевания эндокринной системы – у 54 (36,0±4,7%), артериальную гипертензию разного генеза – у 27 (18,0±5,7%), заболевания органов дыхания – у 24 (16,0±5,2), желудочно-кишечного тракта – у 39 (26,0±4,4%). Большинство беременных с хроническим пиелонефритом до наступления данной беременности страдали анемией. Средняя длительность заболевания почек у них составила 13,5±4,4 года. Из заболеваний гениталий у беременных наиболее часто встречались воспалительные заболевания матки и придатков (у 35,0±5,2 – в основной группе и у 15,0±3,5% – в группе контроля; p<0,05). В основной группе частота невынашивания беременности составляла 14,0±3,5% (в контрольной – 10,0±4,6%; p>0,05).

Беременность у 34±4,5% женщин основной группы осложнялась развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН); в контрольной группе ФПН отмечена у 12,5±2,5% пациенток. Угрожающий выкидыш и угрожающие преждевременные роды в основной группе диагностированы у 44,6±4,8% женщин, в контрольной – у 20,0±3,6%, внутриутробное инфицирование – соответственно у 72,0±5,7 и 15,0±4,3%. Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко выявили лейкоцитурию у 90,0±5,4% женщин основной группы. Бактериурия ≥10⁵ КОЕ/мл была у 66 (44,0±6,4%) беременных основной группы, преимущественно – в период обострения заболевания. При латентном течении пиелонефрита встречалась бактериурия 10²–10⁴ КОЕ/мл.

Наиболее частым возбудителем хронического пиелонефрита являлись *Escherichia coli* (у 66,0±5,2% пациенток), грамположительные стрептококки и стафилококки (у 24,0±4,5%), грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (у 10,0±3,5%); *Klebsiella* (у 6,0±2,2%) и пр. (*Enterobacter* spp., *Proteus*, *Candida* spp.); p<0,05.

При исследовании параметров системы комплемента периферической крови (табл. 1) выявлены более высокие показатели C₃ и C₄ у пациенток основной группы в сравнении с таковыми в контроле, причем максимальными они были в 1-й подгруппе (гестационный пиелонефрит) – соответственно 36,3±2,07 и 58,3±4,0 нг/мл. Во 2-й подгруппе (обострение хронического пиелонефрита) показатель C₃ достоверно не отличался от такового в 3-й подгруппе (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии): соответственно 25,50±1,29 и 28,60±1,15 нг/мл (p<0,05). Содержание C₄-комплемента во 2-й подгруппе было выше, чем в 3-й подгруппе: соответственно 53,4±2,4 и 40,5±2,6 нг/мл (p<0,05). Содержание C₁-ингибитора в 1-й подгруппе (110,2±19,1 нг/мл) было ниже, чем в группе контроля (214,4±31,2 нг/мл), во 2-й подгруппе (241,2±39,3 нг/мл) и 3-й (235,3±42,2 нг/мл); p<0,05. Показатель фактора Н в основной группе был выше, чем в контроле, более чем в 5 раз; в контроле – 30,6±3,9 нг/мл; подгруппы основной группы по этому параметру достоверно не различались: в 1-й подгруппе – 166,5±19,3 нг/мл, во 2-й – 190,3±21,3 нг/мл; в 3-й – 177,3±24,1 нг/мл (p<0,05).

При исследовании активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (табл. 2) выявлено снижение всех показателей в основной группе по сравнению с контрольной (p<0,05).

При определении активности кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови (табл. 3) выявлено достоверное увеличение показателей лактоферрина в основной группе по сравнению с контрольной (789,7±87,1 нг/мг); максимальный показатель в 1-й подгруппе – 1518,3±244,2 нг/мг (p<0,05), во 2-й подгруппе – 1166,3±118,1 нг/мг, в 3-й – 905,0±91,6 нг/мг. Параметр НСТсп. ниже в 1-й подгруппе (13,5±1,09%), чем во 2-й, 3-й и в контроле (см. табл. 3). Показатели НСТст. в контроле и подгруппах основной группы не имели достоверных различий (p>0,05). ФРН был достоверно выше в 1-й подгруппе (9,6±1,05%) и 2-й (8,8±0,58%), чем в

Таблица 1

Показатели системы комплемента периферической крови

Показатель, нг/мл	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
C ₃	13,4±0,95 ^{*2,3,4}	36,3±2,07 ^{*1,3}	25,5±1,29 ^{*1,2}	28,6±1,15 ^{*1}
C ₄	26,2±2,1 ^{*2,3,4}	58,3±4,0 ^{*1,4}	53,4±2,4 ^{*1,4}	40,5±2,6 ^{*1,2}
C ₁ -ингибитор	214,4±31,2 ^{*2}	110,2±19,1 ^{*1,3,4}	241,2±39,3 ^{*2}	235,3±42,2 ^{*2}
Фактор Н	30,6±3,9 ^{*2,3,4}	166,5±19,3 ^{*2,3}	190,3±21,3 ^{*1,2}	177,3±24,1 ^{*1}

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: 1, 2, 3, 4 – нумерация групп, принятая для удобства; * – достоверность различий при p<0,05.

Таблица 2

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови

Показатель	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
ФИ, %	50,5±4,2 ^{*2,3,4}	23,2±0,41 ^{*1,4}	25,9±0,9 ^{*1}	28,7±0,6 ^{*1,2}
ФЧ, абс.	5,62±0,29	3,87±0,13	3,88±0,21	3,78±0,14
ИАФ	2,9±0,7 ^{*2,3,4}	1,02±0,03 ^{*1}	1,11±0,03 ^{*1}	1,15±0,06 ^{*1}

Таблица 3

Активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови

Показатель	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
НСТсп., %	23,3±1,7* ²	13,5±1,09* ^{1,3,4}	19,3±2,1* ²	21,6±1,44* ²
НСТст., %	28,2±2,3	26,3±1,58	27,4±1,91	29,1±2,66
ФРН, %	5,8±0,14* ^{2,3}	9,6±1,05* ^{1,4}	8,8±0,58* ^{1,4}	5,1±0,3* ^{2,3}
Лактоферрин, нг/мл	789,7±87,1* ^{2,3}	1518,3±244,2* ^{1,3,4}	1166,3±118,1* ^{1,2}	905,0±91,6* ²

контроле (5,8±0,14%) и 3-й подгруппе (5,1±0,3%), где он был минимальным (p<0,05).

Результаты исследования позволяют проводить пренатальную диагностику воспалительной почечной патологии и выявить тип формирующегося во время беременности пиелонефрита. Появляется возможность прогнозировать гнойно-деструктивные осложнения и своевременно осуществлять профилактическое лечение. Системные иммунные изменения способствуют формированию патологии фетоплацентарного комплекса. Исходя из результатов исследования, можно оптимизировать ведение беременности, родов и послеродового периода.

Итак, проведенное исследование дает основания для следующих выводов:

- показатели компонентов комплемента у беременных с неосложненным пиелонефритом и нормально протекающей беременностью достоверно различаются; содержание C₃-, C₄-компонентов комплемента максимально в группе гестационного пиелонефрита, впервые выявленного во время беременности, а C₁-ингибитора – минимально;
- показатели активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови в группе беременных с неосложненным пиелонефритом ниже, чем у пациенток с нормально протекающей беременностью, причем эти изменения наиболее выражены у беременных с впервые выявленным пиелонефритом;
- выявлена тенденция к увеличению активности кислородзависимых систем нейтрофилов у пациенток с пиелонефритом; наиболее выражены изменения содержания лактоферрина и функционального резерва нейтрофилов в группе беременных с гестационным пиелонефритом;
- изменения показателей врожденного иммунитета более выражены у беременных с гестационным пиелонефритом, впервые выявленным во время беременности, чем у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом, обострившимся во время беременности; диагностическую ценность для определения клинического варианта пиелонефрита имеют следующие параметры: C₃-компонент комплемента; C₁-ингибитор; лактоферрин и показатель функционального резерва нейтрофилов.

Литература

1. Иремашвили В.В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему // Рус. мед. журн. – 2007; 15 (29): 2231–6.

2. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Рус. мед. журн. – 2000; 8 (18): 778–81.

3. Петров С.В., Серегин С.П., Кузьмин А.А. и др. Исследование цитокинового статуса при лечении серозного пиелонефрита во время беременности для систем принятия решений // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012; 2 (43): 56–60.

4. Авдошин В.П., Морозов С.Г., Соболев В.А. Оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита (с использованием магнитолазерной терапии) // Акушерство и гинекол. – 2005; 3: 12–3.

5. Бабаев В.А., Мазурская Н.М., Никольская И.Г. и др. Показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда в процессе родов у пациенток с хроническим вторичным пиелонефритом. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2003; 3: 15–9.

6. Бабина М.Г. Особенности течения беременности, родов, состояния новорожденных у женщин с хроническим пиелонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.

7. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменения показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в первом триместре // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008; 8 (6): 28–32.

8. Никольская И.Г., Новикова С.В., Микаелян А.В. и др. Беременность у пациенток с хроническим пиелонефритом: особенности цитокинового профиля. Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008; 63.

9. Condron C., Toomey D., Casey R. et al. Neutrophil bactericidal function is defective in patients with recurrent urinary tract infections // Urol. Res. – 2003; 31 (5): 329–34.

10. Delzell J.-jr., Lefevre M. Urinary tract infections during pregnancy // Am. Fam. Physician. – 2000; 61:713–21.

11. Suman E., Gopalkrishna-Bhat K., Hegde B. Bacterial adherence and immune response in recurrent urinary tract infection // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001; 75 (3): 263–8.

12. Shea K., Hilburger E., Baroco P. et al. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcus faecium pyelonephritis with daptomycin during pregnancy // Ann. Pharmacother. – 2008; 18: 211–8.

SPECIFIC FEATURES OF INNATE IMMUNITY IN PREGNANT WOMEN IN THE PRESENCE OF GESTATIONAL PYELONEPHRITIS

S. Petrov¹, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Seregin¹, MD; A. Klimkin²

¹South-Western State University, Kursk

²Kursk State Medical University

Innate immunity parameters were studied in third-trimester pregnant women with acute gestational pyelonephritis, chronic pyelonephritis at exacerbation and remission. The authors determined the levels of complement components C₃, C₄, C₁ inhibitor, Factor H; the activity and intensity of peripheral blood neutrophil phagocytosis: phagocytic index, phagocytic number, phagocytic activity index; the activity of oxygen-dependent systems of peripheral blood neutrophils, which was examined in spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium tests; neutrophil functional reserve, and lactoferrin.

Key words: complement system, innate immunity, uncomplicated pyelonephritis, neutrophil oxygen-dependent system, phagocytic activity.