

УДК: 618.3-06:616.61-002.3

DOI:10.14427/jipai.2025.2.72

Иммунные параметры на местном уровне при остром серозном пиелонефрите на различных триместрах гестации до и после лечения

И.М. Холименко¹, А.А. Конопля², М.Н. Шатохин³, Е.Н. Конопля⁴, И.В. Евсегнеева⁵¹ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск² Медицинский центр ООО «СТОМЕД», Москва³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва⁴ Курский государственный медицинский университет, Курск⁵ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва

Local immune laboratory parameters in acute gestational pyelonephritis in different trimesters of pregnancy before and after treatment

I.M. Kholimenko¹, A.A. Konoplja², M.N. Shatokhin³, E.N. Konoplja⁴, I.V. Evsegneeveva⁵¹ Regional budgetary health care institution "Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital", Kursk, Russia² Medical center "STOMED", Moscow, Russia³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia⁴ Kursk State Medical University, Kursk, Russia⁵ First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Аннотация

Введение. Гестационный острый пиелонефрит является проблемой медицины сегодняшних дней, несмотря на значительные успехи, полученные в изучении патогенеза, методов диагностики и терапии. Однако до сих пор нет конкретного прояснения в патогенетических механизмах, протекающих на местном уровне и поддерживающих воспалительный процесс в почечной паренхиме в отсутствие и при наличии беременности.

Цель исследования: изучение параметров иммунного статуса на местном уровне при остром гестационном пиелонефрите на различных триместрах гестации до и после лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 140 женщин (средний возраст 25,1±4,3 года), разделённых на группы: группа сравнения 20 здоровых женщин, по 15 женщин без патологии почек на 1, 2 и 3 триместрах гестации; основные – с верифицированным диагнозом острый серозный пиелонефрит на 1, 2 и 3 триместрах беременности с базисным лечением (по 15 женщин в каждой группе), и 2 (группы по 15 женщин) с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности с включением в базисную терапию препарата Виферон. В моче был изучен цитокиновый спектр, показатели системы комплимента и уровень секреторного иммуноглобулина А до и после лечения.

Заключение. При остром пиелонефрите на всех триместрах беременности, особенно на 2 и 3, установлено по-

Summary

Introduction. Acute pyelonephritis in pregnancy is a problem of modern medicine, despite significant advances in research of pathogenesis, diagnostic methods and therapy. There is still no specific clarification of the pathogenetic mechanisms occurring at the local level and supporting the inflammatory process in the renal parenchyma in the absence and presence of pregnancy.

Aim: to study immune status parameters at the local level in acute gestational pyelonephritis in different trimesters of gestation before and after treatment.

Material and methods. The study included 140 women (mean age 25.1±4.3 years), divided into groups: comparison group of 20 healthy women, 15 women without kidney pathology in the 1st, 2nd and 3rd trimesters of gestation; main groups - with a verified diagnosis of acute serous pyelonephritis in the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy with basic treatment (15 women in each group), and 2 (groups of 15 women) with acute pyelonephritis in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy with the inclusion of Viferon in the basic therapy. The cytokine spectrum, complement system parameters and the level of secretory immunoglobulin A were studied in urine before and after treatment.

Conclusion. In acute pyelonephritis in all trimesters of pregnancy, especially in the 2nd and 3rd, an increase in the concentration of proinflammatory cytokines was established, with a decrease in anti-inflammatory and sIgA, an imbalance

вышение концентрации провоспалительных цитокинов, при снижении противовоспалительных и sIgA, дисбаланс в показателях системы комплемента, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления на местном уровне. Проведённое базисное лечение не нормализует большинство изменённых иммунных лабораторных параметров на местном уровне на 2 и 3 триместре беременности. Сочетание базисного лечения с препаратом Виферон показало лучший корригирующий эффект.

Ключевые слова

Гестационный пиелонефрит, местный иммунитет, коррекция нарушений.

Введение

Гестационный пиелонефрит в МКБ-10 определяется как «пиелонефрит, осложняющий беременность» и является одной из частых причин госпитализации. На сегодняшний день отмечается рост его распространённости, в частности, он осложняет до 17% всех гестаций и превышает 30% в группах высокого риска. К последним относят позднюю беременность, инфекции мочевых путей, возраст матери, сахарный диабет, нефролитиаз, употребление алкогольных и наркотических веществ [1–4].

Актуальность необходимости пристального изучения данной нозологии заключается в том, что для данной болезни характерен большой удельный вес в структуре заболеваемости. У беременных пациенток очень быстро развиваются деструктивные процессы в паренхиме почек, что связано с изменениями в иммунной системе. Любые изменения на локальном уровне со стороны иммунного статуса в организме беременной женщины способны привести к развитию воспалительного процесса в паренхиме почки даже с незначительной вирулентностью патогена [5,6].

Последние годы особое внимание отведено изучению нарушений местного иммунитета, как одного из ведущих факторов развития гестационного пиелонефрита. Особое место в этом отводится изменениям в системе цитокинов и системе комплемента, происходящим на местном уровне у беременных женщин. Данные системы, представленные биологическими активными соединениями, влияют на возникновение воспалительной реакции и регулируют процессы клеточной пролиферации, осуществляют эндогенную иммунорегуляцию при остром пиелонефрите. Несомненно, что иммунные факторы местных барьеров защиты зависят от уровня пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток в центральных органах иммуногенеза, но в то же время особенности изменения иммунной

in the complement system indicators, indicating the presence of immune inflammation at the local level. The conducted basic treatment does not normalize most of the altered immune laboratory parameters at the local level in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy. The combination of basic treatment with Viferon showed the best corrective effect.

Keywords

Gestational pyelonephritis, local immunity, correction of disorders.

системы на местном уровне во многом определяет направление развития патологических процессов в развитии воспаления [7,8].

Ввиду объективных причин, связанных с ограничением использования рентгенологических и радиоизотопных методов, актуальным является поиск новых маркеров диагностики заболевания, тяжести его течения, оценки качества проводимой терапии при беременности [9].

Знание особенностей функционирования иммунного ответа на локальном уровне при остром гестационном пиелонефрите может стать источником для выработки новых подходов к диагностике и терапии данных больных. Правильная и комплексная трактовка данных изменений иммунной системы на местном уровне будет направлена на возможность быстрого определения оптимальной лечебной тактики и оценки эффективности терапии, а точная клиническая диагностика – предупредить возможные грозные осложнения, которые могут развиваться в системе «мать и плод».

Цель изучение параметров иммунного статуса на местном уровне при остром гестационном пиелонефрите на различных триместрах гестации до и после лечения.

Материал и методы

Проведено исследование в соответствии действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025 года.

В исследование были включены 140 женщин (средний возраст 25,1±4,3 года), разделённых на группы. Критериями включения в первую группу сравнения, состоявшую из 20 здоровых небеременных женщин, стали: отсутствие ги-

некологической, урологической и соматической патологии, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. В три группы сравнения вошло 45 женщин в равных количествах на 1, 2 и 3 триместрах физиологической беременности без патологии почек.

Основные группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки на первом триместре, втором и третьем с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит», подтверждённый клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования, рандомизированных по возрасту, минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии и 2 (группы по 15 женщин) с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности с включением в базисную терапию препарата Виферон. Пациентки находились на лечении в урологическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018–2022 гг.

Критериями включения беременных с патологией почек в исследование были: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, вовлечение в процесс одной почки, отсутствие нарушения пассажа мочи при ультразвуковом исследовании, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями исключения были: отказ от исследования, двусторонний пиелонефрит, многоплодная беременность, наличие гинекологической и соматической патологии, специфических и анафилактических реакций на получаемую терапию, отсутствие желания участвовать в исследовании.

Критериями диагностики пиелонефрита были: наличие синдрома системной воспалительной реакции; местная реакция организма; повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10^4 КОЕ/мл.

Получение биологического материала (утренняя порция мочи), необходимого для определения лабораторных показателей, выполнялось до начала и в конце лечения при выписке из стационара с достигнутыми признаками клинического купирования болезни.

Всем пациенткам была назначена инфузионно-дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспорином 4 поколения согласно клиническим рекомендациями и стандартам ока-

зания медицинской помощи: внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней. По 15 пациенток во II и III триместре беременности с острым пиелонефритом которые к базисной терапии получали Виферон (иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием, разрешённый у беременных со второго триместра беременности) по 1 суппозиторию 500000 МЕ 2 раза/сут ректально (каждые 12 ч) ежедневно в течение 10 суток.

В моче устанавливали уровень цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкинов (IL) 1 β (1 бета), 6, 8, 4, 10, рецепторный антагонист интерлейкина 1 (1RA), интерферон гамма (IFN γ), интерферон альфа (IFN α) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм., с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» при регистрации результатов анализа на микропланшетном фотометре «Sunrise», Tecan.

Компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}) и фактор Н определяли диагностическим набором ООО «Цитокин») с использованием двух принципов: гемолитического метода учёта активации системы комплемента и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C1-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Статистическая обработка данных

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (m). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. За пороговый уровень достоверности принимали уровень $p \leq 0,05$. В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010).

Результаты

Установлено, что в моче женщин на 1 триместре гестации при отсутствии патологии почек снижено, по сравнению со здоровыми женщинами, концентрация провоспалительных цитокинов

(TNF α , IL-1 β , IL-8), и IFN γ . Выявлен дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение IL-4 при отсутствии изменений со стороны IL-1RA и IL-10). Уровень IL-6 и IFN α не отличался от контрольных показателей. На 2 триместре гестации, по сравнению с 1 триместром, выявлено уменьшение концентрации TNF α и дальнейший рост значений IL-4. На 3 триместре физиологической беременности, по сравнению со 2 триместром, выявлено более выраженное снижение IL-8 и повышение IL-10 интерлейкинов (табл. 1).

У женщин с острым пиелонефритом на 1 триместре гестации на местном уровне выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 соответственно в 1,8; 2,9; 3,3; 2,5 раза), IFN α в 3,3 раза, IFN γ в 2,2 раза, компенсаторное увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов: IL-4 в 41, IL-10 в 15,6 и IL-1RA в 1,3 раза (табл. 1).

На 2 и 3 триместре беременности при наличии острого пиелонефрита установлено статистически большее, по сравнению с показателями женщин с патологией почек на 1 триместре беременности, дальнейшее повышение уровня всех провоспалительных цитокинов, IFN α , IFN γ , IL-4, но снижение содержания IL-10 и IL-1RA (табл. 1).

Проведённое базисное комплексное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре гестации нормализовало на местном уровне содержание IL-1 β и IL-6, приближало к показателям здоровых женщин, но не до их уровня, концентрацию TNF α , IL-8, IL-4, IFN α и IFN γ . Без изменения остался уровень IL-10 и IL-1RA (табл. 1).

При остром пиелонефрите на 2 триместре беременности после базисной терапии содержание IL-1 β нормализовалось, IFN γ , IL-8, IL-10 и IL-1RA осталось без изменения, а концентрация TNF α , IL-6, IL-4 и IFN α цитокинов корригировалась в сторону значений здоровых доноров, но не до их уровня (табл. 1, 2).

По сравнению с базисным лечением пациенток с острым пиелонефритом на 2 триместре беременности включение в него Виферона не влияло на концентрацию в моче противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-1RA, нормализовало содержание TNF α , изменяло, но не до значений нормы, уровень остальных исследованных цитокинов (табл. 2).

На локальном уровне базисное лечение острого пиелонефрита на 3 триместре гестации, по сравнению с началом терапии, нормализовало уровень IL-1 β и IL-1RA, не изменило содержание IFN γ и противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-4 и) и снижало, но не до значений здоровых

женщин, концентрация TNF α , IL-6, IL-8 и IFN α (табл. 1, 2).

Использование Виферона в базовом лечении острого пиелонефрита у пациенток на 3 триместре беременности, по сравнению с комплексным лечением без данного препарата, изменяло в сторону контроля, но не до их значений, уровень IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ , не влияло на концентрацию TNF α , IL-1RA и в большей мере компенсаторно повышало содержание противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 (табл. 2).

При исследовании состояния системы комплемента у женщин при отсутствии острого пиелонефрита на 1, 2 и 3 триместре гестации выявлена его не ярко выраженная, но статистически достоверная активация, о чём свидетельствовало повышение содержания в моче компонентов комплемента C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a} (табл. 1).

На местном уровне у пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности, по сравнению со здоровыми женщинами, установлено значительное повышение всех исследованных компонентов системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}), неоднозначное изменение уровня ингибиторов (повышение C₁-инг., фактор Н остался без изменения) и снижение содержания sIgA (табл. 1).

Базисное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре беременности нормализует уровень C₅-компонента комплемента, приближает к показателям здоровых женщин, но не до их уровня, концентрацию C_{5a} и sIgA. Содержание остальных исследованных параметров системы комплемента осталось без изменения (табл. 1).

При остром пиелонефрите на 2 и 3 триместре гестации установлено статистически более выраженное, по сравнению с показателями женщин с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности, увеличение содержания всех компонентов комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}), ингибиторов (C₁-инг., фактора Н) и снижение sIgA (табл. 1).

Базисное лечение острого пиелонефрита на 2 триместре беременности нормализует содержание фактора Н и корригирует в сторону значений здоровых женщин, но не до их уровня, исследованные параметры системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}, C₁-инг.) и sIgA. Показатели ингибиторов системы комплемента остались без изменения. Использование в базисном лечении Виферона дополнительно нормализует содержание C_{3a} и C₅, приближает к параметрам контроля C₃, C₄, C_{5a} и sIgA. Показатели ингибиторов системы комплемента (C₁-инг. И фактор Н) остались без изменений (табл. 1, 2).

Таблица 1. Параметры иммунного статуса на местном уровне у пациенток с острым пиелонефритом на разных триместрах гестации (M±m)

Показатели	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом									
	1 триместр		2 триместр		3 триместр					
	без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит после лечения (n=15)	без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит после лечения (n=15)	без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит после лечения (n=15)				
TNFα, пкг/мл	5,3±0,4	9,7±0,9 ^{1,2}	7,1±1,8 ^{1,3}	4,5±0,3 ¹	12,6±1,2 ^{1,3,5}	7,6±1,2 ^{1,5,6}	4,2±0,2 ¹	15,7±2,1 ^{1,3,8}	8,2±1,4 ^{1,8,9}	
IL-1β, пкг/мл	0,12±0,03	0,06±0,02 ¹	0,35±0,03 ^{1,2}	0,1±0,02 ^{2,3}	0,05±0,01 ¹	0,56±0,05 ^{1,3,5}	0,1±0,02 ^{5,6}	0,06±0,01 ¹	0,54±0,04 ^{1,3,8}	0,1±0,02 ^{8,9}
IL-6, пкг/мл	3,3±0,2	3,1±0,3	10,9±1,6 ^{1,2}	3,1±0,7 ³	3,4±0,3	15,8±2,4 ^{1,3,5}	10,3±0,9 ^{1,5,6}	3,2±0,3	14,1±1,2 ^{1,3,8}	6,8±0,4 ^{1,8,9}
IL-8, пкг/мл	3,4±0,2	2,9±0,1 ¹	8,4±0,7 ^{1,2}	4,1±0,4 ^{1,3}	3,0±0,1 ¹	13,4±1,8 ^{1,3,5}	10,7±1,9 ^{1,5}	2,6±0,1 ^{1,2,5}	11,7±1,3 ^{1,3,8}	7,4±0,7 ^{1,8,9}
IL-4, пкг/мл	0,2±0,01	0,9±0,04 ¹	8,2±0,7 ^{1,2}	1,8±0,2 ^{1,3}	0,7±0,06 ^{1,2}	20,1±3,8 ^{1,3,5}	10,7±0,3 ^{1,5,6}	0,6±0,04 ^{1,2}	16,2±3,6 ^{1,3,8}	18,1±3,2 ^{1,8}
IL-10, пкг/мл	2,1±0,1	1,9±0,1	32,7±3,3 ^{1,2}	30,9±1,6 ^{1,2}	2,2±0,3	23,1±3,6 ^{1,3,5}	20,1±2,4 ^{1,5}	2,4±0,16 ^{1,2}	18,2±2,2 ^{1,3,8}	20,8±1,3 ^{1,8}
IL-1RA, пкг/мл	33,1±2,2	32,1±3,3	41,9±2,3 ^{1,2}	50,1±6,6 ^{1,2}	36,4±4,1	22,4±3,1 ^{1,3,5}	21,8±2,8 ^{1,5}	34,8±3,5	26,7±2,9 ^{1,3,8}	29,3±3,1
IFNγ, пкг/мл	0,6±0,03	0,35±0,02 ¹	1,3±0,1 ^{1,2}	0,75±0,03 ^{1,3}	0,34±0,03 ¹	2,9±0,3 ^{1,3,5}	3,1±0,4 ^{1,5}	0,31±0,03 ¹	3,2±0,4 ^{1,8}	3,3±0,2 ^{1,8}
IFNα, пкг/мл	2,8±0,2	2,9±0,1	9,1±1,4 ^{1,2}	3,6±0,4 ^{1,3}	2,3±0,03 ^{1,2}	13,1±1,7 ^{1,3,5}	5,7±0,8 ^{1,5,6}	1,3±0,08 ^{1,2,5}	14,1±2,2 ^{1,3,8}	8,3±1,2 ^{1,8,9}
C ₃ , мг/дл	4,2±0,2	4,0±0,1	4,8±0,2 ^{1,2}	5,1±0,3 ^{1,2}	3,9±0,1	24,9±4,6 ^{1,3,5}	12,2±2,6 ^{1,5,6}	4,1±0,1	25,9±3,4 ^{1,3,8}	18,3±2,3 ^{1,8,9}
C _{3a} , нг/мл	2,9±0,1	3,8±0,1 ¹	3,9±0,2 ¹	4,2±0,2 ^{1,2}	3,7±0,1 ¹	13,1±2,8 ^{1,3,5}	9,2±1,7 ^{1,5,6}	4,0±0,1 ¹	15,9±2,4 ^{1,3,8}	6,2±1,4 ^{1,8,9}
C _{4f} , мг/дл	2,2±0,04	2,4±0,1 ¹	2,8±0,2 ^{1,2}	2,6±0,2 ^{1,2}	2,5±0,1 ¹	19,3±2,6 ^{1,3,5}	12,7±1,6 ^{1,5,6}	2,6±0,15 ¹	18,2±2,2 ^{1,3,8}	6,1±0,7 ^{1,8,9}
C ₅ , нг/мл	0,06±0,01	0,09±0,01 ¹	0,37±0,03 ^{1,2}	0,08±0,01 ³	0,11±0,01 ¹	1,4±0,05 ^{1,3,5}	0,12±0,01 ^{1,5,6}	0,12±0,02 ¹	1,5±0,06 ^{1,3,8}	0,11±0,01 ^{1,9}
C _{5a} , нг/мл	0,03±0,01	0,07±0,01 ¹	0,15±0,02 ^{1,2}	0,09±0,01 ^{1,3}	0,09±0,02 ¹	0,65±0,1 ^{1,3,5}	0,35±0,06 ^{1,5,6}	0,08±0,01 ¹	0,67±0,1 ^{1,3,8}	0,14±0,03 ^{1,8,9}
C ₁ -инг., мкг/мл	25,3±1,8	23,3±2,2	30,3±2,6 ^{1,2}	32,5±3,4 ^{1,2}	24,7±2,3	42,4±4,2 ^{1,3,5}	39,7±2,8 ^{1,5}	26,1±2,4	39,5±3,7 ^{1,3,8}	43,6±4,1 ^{1,8}
Фактор Н, мкг/мл	15,5±1,3	14,9±2,4	12,2±1,4	13,0±1,2	16,4±2,2	17,9±1,1 ³	15,6±1,6	13,9±2,3	18,4±2,2 ^{3,8}	16,3±2,4
sIgA, мг/л	104,7±10,1	95,6±8,4	65,8±6,3 ^{1,2}	85,4±9,9 ^{1,3}	96,3±7,3	45,6±7,1 ^{1,3,5}	66,7±8,1 ^{1,5,6}	101,2±9,5	41,8±6,9 ^{1,3,8}	59,4±5,3 ^{1,8,9}

Примечание: здесь и в таблице 2 звездочкой отмечены статистически значимые (p<0,05) различия между показателями больных в группах; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2. Параметры иммунного статуса на местном уровне при остром пиелонефрите на 2 и 3 триместре гестации до и после включения Виферона в базисное лечение (M±m)

Показатели	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом					
		2 триместр		3 триместр		базисное лечение+ Виферон (n=15)	базисное лечение+ Виферон (n=15)
		до лечения	после базисного лечения	до лечения	после базисного лечения		
TNFα, пкг/мл	5,3±0,4	12,6±1,2 ^{*1}	7,6±1,2 ^{*1,2}	6,2±0,8 ^{*2}	15,7±2,1 ^{*1}	8,2±1,4 ^{*1,5}	7,9±0,3 ^{*1,5}
IL-1β, пкг/мл	0,12±0,03	0,56±0,05 ^{*1}	0,1±0,02 ^{*2}	0,1±0,02 ^{*2}	0,34±0,04 ^{*1}	0,1±0,02 ^{*5}	0,11±0,01 ^{*5}
IL-6, пкг/мл	3,3±0,2	15,8±2,4 ^{*1}	10,3±0,9 ^{*1,2}	6,3±0,5 ^{*1,3}	12,1±1,2 ^{*1}	6,8±0,4 ^{*1,5}	4,1±0,1 ^{*1,5,6}
IL-8, пкг/мл	3,4±0,2	13,4±1,8 ^{*1}	10,7±1,9 ^{*1}	5,4±0,6 ^{*1,3}	11,7±1,3 ^{*1}	7,4±0,7 ^{*1,5}	5,1±0,8 ^{*1,5,6}
IL-4, пкг/мл	0,2±0,01	20,1±3,8 ^{*1}	10,7±0,3 ^{*1,2}	6,4±0,6 ^{*1,3}	16,2±3,6 ^{*1}	18,1±3,2 ^{*1,5}	26,7±4,6 ^{*1,5,6}
IL-10, пкг/мл	2,1±0,1	23,1±3,6 ^{*1}	20,1±2,4 ^{*1}	21,1±0,5 ^{*1}	18,2±2,2 ^{*1}	20,8±1,3 ^{*1,5}	32,2±2,4 ^{*1,5,6}
IL-1RA, пкг/мл	33,1±2,2	22,4±3,1 ^{*1}	21,8±2,8 ^{*1}	18,2±1,6 ^{*1}	26,7±2,9 ^{*1}	29,3±3,1	28,9±3,2
IFNγ, пкг/мл	0,6±0,03	2,9±0,3 ^{*1}	3,1±0,4 ^{*1}	1,9±0,6 ^{*1,3}	3,2±0,4 ^{*1}	3,2±0,2 ^{*1,5}	1,6±0,2 ^{*1,5,6}
IFNα, пкг/мл	2,8±0,2	13,1±1,7 ^{*1}	5,7±0,8 ^{*1,2}	3,6±0,3 ^{*1,3}	14,1±2,2 ^{*1}	8,3±1,2 ^{*1,5}	4,2±0,4 ^{*1,5,6}
C ₃ , мг/дл	4,2±0,2	24,9±4,6 ^{*1}	12,2±2,6 ^{*1,2}	6,2±0,6 ^{*1,3}	25,9±3,4 ^{*1}	18,3±2,3 ^{*1,5}	7,6±0,9 ^{*1,5,6}
C _{3a} , нг/мл	2,9±0,1	13,1±2,8 ^{*5}	9,2±1,7 ^{*1,2}	3,1±0,2 ^{*2,3}	15,9±2,4 ^{*1}	6,2±1,4 ^{*1,5}	4,0±1,1 ^{*1,5,6}
C ₄ , мг/дл	2,2±0,04	19,3±2,6 ^{*5}	12,7±1,6 ^{*1,2}	7,9±0,4 ^{*1,3}	18,2±2,2 ^{*1}	6,1±0,7 ^{*1,5}	3,9±0,3 ^{*1,5,6}
C ₅ , нг/мл	0,06±0,01	1,4±0,05 ^{*1}	0,12±0,01 ^{*1,2}	0,07±0,01 ^{*2,3}	1,5±0,06 ^{*1}	0,11±0,01 ^{*1,5}	0,1±0,01 ^{*1,5}
C _{5a} , нг/мл	0,03±0,01	0,65±0,1 ^{*1}	0,35±0,06 ^{*1,2}	0,12±0,02 ^{*1,3}	0,67±0,1 ^{*1}	0,14±0,03 ^{*1,5}	0,08±0,02 ^{*1,5,6}
C ₁ -инг., мкг/мл	25,3±1,8	42,4±4,2 ^{*1}	39,7±2,8 ^{*1}	34,5±3,1 ^{*1,2}	39,5±3,7 ^{*1}	43,6±4,1 ^{*1}	53,8±3,6 ^{*1,6}
Фактор Н, мкг/мл	15,5±1,3	17,9±1,1	15,6±1,6	16,8±1,8	14,8±1,2	16,3±2,4	25,2±2,1 ^{*1,5,6}
sIgA, мг/л	104,7±10,1	45,6±7,1 ^{*1}	66,7±8,1 ^{*1,2}	86,3±7,9 ^{*1,3}	41,8±6,9 ^{*1}	59,4±5,3 ^{*1,5}	90,1±8,2 ^{*5,6}

У женщин с острым пиелонефритом на 3 триместре беременности базовое лечение не влияет на содержание в моче ингибиторов системы комплемента и приближает к значениям здоровых женщин, но не до их уровня, концентрацию всех остальных исследованных лабораторных параметров. Виферон, включённый в состав базового лечения, дополнительно к нему, нормализует концентрацию sIgA, корригирует к параметрам контроля содержание C_3 , C_{3a} , C_4 , C_{5a} -компонентов системы комплемента и повышает уровень C_1 -ингибитора и фактора Н (табл. 1, 2).

Из 17 исследованных параметров цитокинового профиля, системы комплемента и секреторного иммуноглобулина А на местном уровне на момент поступления в клинику у пациенток без патологии почек с беременностью на 1, 2 и 3 триместре оказались изменёнными от значений здоровых доноров по 8 (47,1%) показателей, у женщин с острым пиелонефритом в те же периоды гестации – по 16 (94,1%).

Из изменённых 16 показателей у пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности после проведённого комплексного базисного лечения нормализованы оказались 3 (18,8%), корригированы в сторону параметров контроля, но не до их значений – 7 (43,7%) и остались на уровне начала лечения – 6 (37,5%).

После проведённого комплексного базисного лечения из 16 изменённых показателей на 2 триместре гестации нормализован оказался 1 (6,3%) лабораторный параметр, корригирован в сторону уровней контроля, но не до их значений, 10 (62,4%) и остались на уровне начала лечения или были увеличены выше показателей контроля 5 (31,3%). Включение Виферона на 2 триместре беременности в традиционное лечение острого пиелонефрита нормализовало 4 (25%), корригировало в сторону параметров здоровых доноров 9 (56,2%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 3 (18,8%) показателя.

На 3 триместре беременности у пациенток с острым пиелонефритом проведённое базисное лечение из изменённых 16 показателей нормализовало 2 (12,5%), корригировало в сторону параметров здоровых доноров 10 (62,5%) и остались на уровне начала лечения 4 (25%). После включения Виферона в традиционное лечение этой группы пациенток, из изменённых показателей нормализовано 4 (25%), корригировано в сторону параметров доноров 8 (50%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 4 (25%).

Анализируя полученные результаты по изучению параметров иммунного статуса врожденного

на местном уровне, можно констатировать наличие у женщин с физиологической беременностью без патологии почек незначительно выраженную иммуносупрессию. У пациенток с острым пиелонефритом на всех триместрах беременности установлены выраженные изменения иммунных параметров в количественном и качественном отношении, особенно на 2 и 3 триместре, свидетельствующие о наличии выраженного иммунного воспаления на местном уровне.

Выполненная базисная терапия нормализовала и корригировала в сторону значений здоровых женщин 62,5% нарушенных до её начала показателей иммунитета у женщин с острым пиелонефритом в 1 триместре беременности, менее эффективным оказалось традиционное лечение острого пиелонефрита во 2 и 3 триместрах. Лучшим корригирующим эффектом в эти периоды гестации обладает фармакотерапия с добавлением к базисному лечению препарата Виферон.

Обсуждение

Острый гестационный пиелонефрит развивается как процесс конкурирующего взаимодействия уропатогена и организма матери, имеющего специфические и неспецифические механизмы защиты. Его благополучный исход зависит от слаженного взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета как на системном, так и на местном уровне, так как многие патогены обнаруживаются и разрушаются в короткое время врождёнными иммунными механизмами фагоцитозом и опсонизацией, не вызывая повреждения тканей. Полноценная и полная элиминация возбудителя невозможна без нормализации локального иммунного статуса организма и восстановления защитной функции эпителиального барьера (слизистые), клеточного (NK-клетки, фагоциты, дендритные клетки) и гуморального (цитокины, комплемент) компонентов [10–12].

В наших исследованиях выявлено наличие у женщин с физиологической беременностью без патологии почек незначительно выраженной иммуносупрессии на местном уровне, о чём свидетельствует выявленное небольшое, но статистически достоверное, по сравнению со здоровыми женщинами, снижение в моче концентрации секреторного иммуноглобулина А, провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-8), IFN γ цитокинов при одновременном повышении противовоспалительного – IL-4. При остром серозном пиелонефрите беременных установлены значительные изменения, в сравнении с женщинами с физиологической беременностью без патологии почек, 94,1% ис-

следованных параметров локального иммунитета. Полученные результаты можно рассматривать как иммунное воспаление на местном уровне. Важным оказалось то, что проведённое базисное лечение острого пиелонефрита не нормализует многие изменённые лабораторные показатели, особенно на 2 и 3 триместре гестации, что свидетельствует об отсутствии полноценной нормализации иммунного воспаления на местном с возможной генерализацией на системный уровень.

В процессе воспаления цитокины синтезируются в его очаге, воздействуют практически на все клетки, участвующие в этом процессе, осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом. Изменения в физиологическом цитокиновом балансе вносят существенный вклад в патологию, так как защитная роль провоспалительных интерлейкинов проявляется в основном, если эти они работают локально, в очаге воспаления, при этом избыточная генерализованная продукция этих медиаторов приводит к органным дисфункциям. При несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа в организме [13,14].

В настоящее время не вызывает сомнений факт участия иммунных механизмов в зачатии, беременности и родоразрешении. При физиологическом течении беременности цитокиновый баланс матери смещается в сторону относительного преобладания Th-2 цитокинов (TGF- β , IL-4, IL-5, IL-10, RAIL-1) над фоном Th1 (IFN γ , IL1- β , IL-1 α , TNF- α , IL-8, IL-2). Изменение этой цитокиновой перестройки может служить причиной осложнённого течения беременности. Также при длительной и избыточной продукции промежуточных компонентов системы комплемента, они в составе иммунных комплексов на биологических мембранах могут инициировать развитие иммунопатологии [15–17].

Уровень sIgA в значительной мере отражает активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек и является биологическим маркером, который выявляет изменения системы регуляции организма в ответ на агрессивные факторы внешней среды, к которым и относится острое почечное воспаление [18].

При инфекции мочеполовой системы эпителиоциты в качестве механического и физиологического барьера оказывают существенное влияние на работу врождённого иммунитета (изменяют рН мочи, секретируют IgA, защитные антимикробные

протеины, цитокины, обеспечивающие взаимодействие с иммунокомпетентными клетками [19].

Выявленная нами на показателях цитокинового статуса, системы комплемента и sIgA недостаточная коррекция местных иммунных нарушений после традиционного лечения гестационного пиелонефрита подсказала целесообразность применения во 2 и 3 триместре, с самого начала лечения иммунокорректирующей терапии, в задачи которой входит нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонообразования и синтеза неспецифических факторов защиты.

Для этих целей подошла комбинация рекомбинантного альфа-2b интерферона и антиоксидантов (витамина С и Е) – препарат Виферон, патофизиологический механизм которого усиливает активность цитотоксических лимфоцитов (NK-клетки), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, ускоряет скорость выстраивания В-лимфоцитов, оказывает прямое усиливающее действие на продукцию IL-10, который вторично прямо или опосредованно блокирует провоспалительные IL-1, IL-2, IFN γ и колониестимулирующий фактор, снижая уровень Т-клеток, приводящих к иммуносупрессии [20,21].

За последние годы изучено много новых механизмов защиты организма от возбудителей инфекции мочевыводящих путей, но они остаются областью перспективных исследований и клинических возможностей. Полученные знания об иммуногенезе развития гестационного пиелонефрита могут быть применены как к лечению, так и к диагностике данной патологии, что поможет повысить эффективность терапии и улучшить диагностику данной нозологии.

Выводы

Полученные данные позволяют предположить, что исследование уровня цитокинов и системы комплемента на местном уровне может быть использовано для оценки тяжести воспалительных изменений паренхимы почки и при мониторинге эффективности противовоспалительной терапии. Кроме этого, результаты исследования свидетельствуют о необходимости продолжать разработку и внедрение способов стимулирования местных защитных механизмов, в том числе с целью повышения эффективности антимикробной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Титяев И.И., Удалов К.В., Андреев С.С., и др. Острый пиелонефрит, ассоциированный с беременностью. Бюллетень медицинской науки. 2024;4(36):94-100. doi: 10.31684/25418475-2024-4-94.
2. Michelim L., Bosi G.R., Comparsi E. Urinary Tract Infection in Pregnancy: Review of Clinical Management. J Clin Nephrol Res. 2016; 3(1): 1030.
3. Горин В.С., Ким В.Л., Серебренникова Е.С. Беременность и хронический пиелонефрит: клинические и иммунологические аспекты [обзор]. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(5):19-28. doi:10.17116/rosakush201616519-28.
4. Aelis E.C., Gliboa S.M., Gill S.K. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016;106(11): 940 -949. doi:10.1002/bdra23570.
5. Калиниченко Д.А., Деговцов Е.Н., Котов И.И., и др. Анализ лечения гестационного пиелонефрита в условиях больницы скорой медицинской помощи. Вятский медицинский вестник. 2022;3(75):13-17. doi:10.24412/2220-7880-2022-3-13-17.
6. Курбаналиев Х.Р., Чернецова Г.С. Пиелонефрит беременных. Современный взгляд на проблемы урогинекологии. Вестник КРСУ. 2017;17(7):33-36.
7. Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Борисова Л.В., и др. Особенности иммунологического профиля крови и мочи у больных постинфекционным гломерулонефритом. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(10):610-617. doi:10.51620/0869-2084-2021-66-10-610-617.
8. Алексеева Е.П., Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., и др. Особенности функционирования иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на местном и системном уровнях: проблема взаимосвязи. Современные проблемы науки и образования. 2021; 6139. doi: 10.17513/spno.31276.
9. Синякова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., и др. Выбор метода дренирования мочевых путей при гестационном пиелонефрите. Вестник урологии. 2019;7(4):35-42.
10. Трохимович О.В. Особенности локального иммунитета у женщин с ранними потерями беременности. Семейная медицина. 2015;1(57):169.
11. Слонова Д.А., Посвятенко А.В., Кибардин А.В., и др. Роль пептидогликан-распознающих белков в регуляции врожденного иммунного ответа. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3) 469-476. doi: 10.15789/2220-7619-ARO-1244.
12. Латифова Н.Ф., Джафарова Г.А., Эфендиев А.М., и др. Изучение цитокинов и антимикробных пептидов у больных хроническими болезнями почек. Современные проблемы науки и образования. 2019;4:20.
13. Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плодных оболочек при доношенной беременности и дородовом излитии околоплодных вод. Акушерство и гинекология. 2024;3:57-62. doi:10.18565/aig.2023.293.
14. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. 2021;4(2):175-188. doi:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.
15. Hayes B.W., Abraham S.N. Innate immune responses to bladder infection. Microbiol Spectr 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016.
16. Girardi G., Lingo J.J., Fleming S.D., et al. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond. Front. Immunol. 2020; 11: 1681. doi: 10.3389/fimmu.2020.01681.
17. Pierik E., Prins J.R., Van Goor H., et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? Front. Immunol. 2020;15:3098. doi:10.3389/fimmu.2019.03098.
18. Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А – маркер адаптации организма человека к внешним воздействиям. Поликлиника. 2013;4-1:15-17.
19. Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). Нефрология. 2020;24(5):9-17. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17.
20. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Выжлова Е.Н., и др. Акушерство и гинекология. 2024;2:144-150. doi:10.18565/aig.2024.31.
21. Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К.А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-26: результаты мета-анализа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):110-137. doi:10.20953/1726-1678-2020-4-110-136.

Сведения об авторах

Холименко Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-уролог, Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница». Курск, Россия. Адрес: г. Курск, ул. Сумская 45 а. E-mail: kholimenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2945-6821.

Шатохин Максим Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: sh.77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1285-7357.

Конопля Алексей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением акушерства и гинекологии Медицинского центра ООО «СТОМЕД», г. Москва. E-mail: kapabis03101980@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5040-7499.

Конопля Евгения Никитична – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Курского государственного медицинского университета. E-mail: konoplya51@mail.ru. ORCID: 0009-0002-6861-3500.

Евсегнеева Ирина Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: ivevsegneeveva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6624-1363.

Поступила 13.03.2025.