Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»**

**Павлюк Сергій Олександрович**

 УДК: 616.61-002:616.98-092-022.7:578-036.1-091.8

Клініко-морфологічна характеристика Ураження нирок

при інфекційних захворюваннях та нефропатіях бактеріальної і вірусної етіології

(клініко-експериментальне дослідження)

**14.01.06 – урологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2009**

**Загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** Серед гострих проблем сучасної медицини особливе місце займає пієлонефрит. За збірною статистикою більше 100 авторів, в середньому 0,1% всіх людей на зем-лі щороку захворюють на пієлонефрит (Л.П. Саричев, 2000; О.А. Борзих, 2000; В.Е. Антонова, 2007). Тяжкість гострого пієлонефриту характеризується частотою його ускладнень і високою летальністю. Він може бути самостійним захворюванням (первинний) і як ускладнення різних захворювань (вторинний), одностороннім і двобічним. Для пієлонефриту характерна різноманітність збудників. До останнього часу найбільш значущим чинником в розвитку пієлонефриту вважалася кишкова паличка нерідко (50%) в асоціації з другими мікробами. Є дані про роль ентеробактерій, протея і клебсієли, які мають уропатогенні властивості, а також мікоплазм. Не дивлячись на досягнення лабораторної техніки, у 10-20% хворих на пієлонефрит не вдається виділити бактеріального збудника у зв’язку з чим проблема так званих “абактеріальних” форм пієлонефриту залишається актуальною. В деяких випадках причиною виникнення пієлонефриту вважаються L-форми, які сприяють розвитку латентних хронічних і рецидивуючих форм захворювань. Можливо, що не один саме асоціація збудників має етіологічне і патогенетичне значення в розвитку процесу (О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан, 2005; Л.А. Ходырева, В.М. Бондаренко, А.Е. Вершини, 2006; В.В. Рафальский, Л.С. Страчунский, П.А. Бабкин, 2006; Д.Ч. Уразбаева, Б.А. Рамазанова, Б.У. Шалекенов, 2005). Останніми роками все більш накопичується даних про можливе значення вірусної інфекції в етіології пієлонефриту. Проте матеріали щодо особливостей збудників та морфологічного субстрату запального процесу нирок при інфекційних хворобах потребують подальшої розробки. Не відомо, являються вони пусковим фактором і виступають в асоціації з бактеріями, грають допоміжну роль в розвитку захворювання, чи являються його збудником і які при цьому наступають зміни в структурі нирки.

Не дивлячись на значну кількість робіт присвячених вивченню патогенезу запалення нирок, питання етіології його остаточно не вирішено. Виявлення етіологічних чинників пієлонефриту має важливе значення, оскільки дозволяє вирішити ряд питань, пов’язаних з прогнозом захворювання і вибором тактики лікування хворих. В даний час разом з досягнутими успіхами у вживанні антибактеріальних засобів в лікуванні запальних процесів виникли серйозні труднощі, які викликані особливостями збудників запалення, резистентності організму і їх взаємодії. За останні роки цій проблемі надається велика увага. Проте, незважаючи на велику кількість праць присвячених цій проблемі, деякі важливі питання її до цього часу вивчено недостатньо. Це стосується перш за все розповсюджування бактерій у нирки із статевих органів, із сечового міхура при нормальному і порушеному пасажу сечі, що безсумнівно на багато знижує можливості у боротьбі з цим захворюванням. Появилися ряд публікацій, які стосуються нових уявлень про механізми виникнення гострого пієлонефриту.

Сучасні методи попередження інфекції фокусуються або на попередженні росту колонізуючих мікроорганізмів, або на попередженні контакту макроорганізм-мікроорганізм. Ефективним засобом перешкоди адгезії є блокування рецепторів адгезії, із якими взаємодіють бактеріальні лектини. Ці механізми опосередковані міжклітинними взаємодіями клітин ендотелію при участі цитокінової системи та адгезивних молекул. Велике значення приділяється ролі молекул адгезії – білкових структур, які опосередковують згадані взаємозв’язки. Вивчення механізмів адгезії дає можливість вироблення тактики патогенетичного підходу до профілактики і лікування сечової інфекції в цілому і пієлонефриту зокрема. Використання антагоністичних властивостей нормальної мікрофлори давно застосовується для лікування дисбактеріозів кишечнику. При цьому самі пробіотики, не викликаючи запальної реакції з боку макроорганізму, здатні придушувати та витісняти умовно патогенні штами. Колонізуючи біологічні поверхні, представники нормальної мікрофлори перешкоджають їхньому повторному заселенню умовно патогенною флорою. Серед бактерій-пробіотиків у сучасній літературі багато уваги приділяється лактобактеріям, біфідобактеріям, аерококам. Тривала колонізація слизових і раньових поверхонь, що є одним з механізмів захисної дії аерококів, вичерпно описана в літературі (Г.Н. Кременчуцкий, 2000). Питання колонізації слизових сечових шляхів у літературі не висвітлені.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

**Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри урології Дніпропетровської державної медичної академії “Клініко-морфологічна характеристика враження нирок при інфекційних захворюваннях бактеріальної і вірусної етіології та їх прогностичне значення”, затвердженої МОЗ України, державний реєстраційний номер – 0199U001007. Робота пройшла біоетичну експертизу ( протокол № 2 від 17 лютого 2009 p.).**

**Мета дослідження:** Виявити характерні клініко-морфологічні і патогенетичні варіанти уражень нирок при інфекційних захворюваннях та нефропатіях бактеріальної і вірусної етіології для подальшої розробки профілактичних заходів, з метою попередження розвитку уражень нирок при вірусних та бактеріальних інфекціях.

**Завдання роботи:**

1.Вивчити особливості ураження нирок при супутніх захворюваннях різної локалізації, обумовлених бактеріями та вірусами (вірусному гепатиті, гострій кишковій інфекції, дифтерії, респіраторній інфекції).

2. Вивчити клініко-морфологічну характериcтику уражень нирок при інфекційних захворюваннях та нефропатіях бактеріальної і вірусної етіології.

3. Вивчити характер сечового синдрому, функцію нирок і біохімічний гомеостаз при вірусних і бактеріальних захворюваннях.

4. Провести порівняльний аналіз патоморфологічних зрушень у нирках при інфекційній патології різного генезу.

5. Вивчити динаміку відновлення “синдрому ураження” нирок при інфекційній патології, його значення для прогнозу повноти видужання.

6. Визначити в експерименті особливості колонізації слизової оболонки сечових шляхів уропатогенною флорою і можливість її запобігання з використанням пробіотика А-бактерину.

**Об’єкт дослідження:**Хворі на неспецифічний пієлонефрит, гострі респіраторні вірусні інфекції, гепатит В, гострі кишкові інфекції сальмонельозної та клебсієльозної етіології, дифтерію. Експериментальний матеріал:40 щурів лінії Wistar.

**Предмет дослідження:** функціональний та морфологічний стан нирок хворих на пієло-нефрит та нефропатіях вірусної та бактеріальної етіології.

**Методи дослідження:** клінічні, рентгенологічні, радіоізотопні, біохімічні, ультразвукові, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження:**

Доведено взаємозв’язок розвитку морфологічних змін у нирках з гострою кишковою інфекцією, вірусним гепатитом та дифтерією. Підтверджено, що грамнегативні мікроорганізми залишаються найбільш частими етіологічними збудниками пієлонефриту. Встановлено зниження частоти виявлення бактерії при клінічно встановленому пієлонефриті, що пов’язано обмеженням запального вогнища, блокадою всієї нирки або переходом бактерій в L-форми та протопласти.

Вперше виявлені особливості морфологічних змін в нирках при супутніх вірусних та бактеріальних захворюваннях (вірусному гепатиті, гострій кишковій інфекції, дифтерії), які обумовлюють в організмі розвиток каскаду медіаторних реакцій, що призводить до інфекційного шоку та поліорганних порушень.

Науково обґрунтовано, що молекулярні системи адгезії патогенних мікроорганізмів пов’язані з поверхневими мембранами паразита і забезпечують міжмембранні взаємодії в системі паразит – господар; на основі адгезивного механізму розроблений ефективний метод профілактики сечової інфекції з використанням пробіотика А-бактерину.

Вперше в експерименті встановлена можливість пробіотика А-бактерину блокувати механізми колонізації уропатогенними мікроорганізмами слизової оболонки сечових шляхів та нирок.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Доведено, що при гострих кишкових інфекціях відбуваються значні деструктивні та дегенеративні зміни ниркового епітелію, що супроводжуються порушеннями клубочкової фільтрації та перитубулярної гемомікроциркуляції, які призводять до накопичення в організмі продуктів білкового обміну і гострої ниркової недостатності. Встановлена необхідність спостереження за хворими, які перенесли ускладнену поліорганними порушеннями вірусну інфекцію, з метою виявлення можливих ускладнень, пов’язаних з токсемічними ураженнями та приєднанням вторинної інфекції, і їх своєчасного лікування. Доведена наявність порушення ниркового крово- та лімфообігу в нирках на тлі гепатиту В та гострих кишкових інфекцій, що потребує призначення препаратів для поліпшення ниркового кровообігу та сечовиділення з імунокорекцією і метаболічною терапією. Доведено, що при тяжких формах вірусного гепатиту В пошкодження нирок має маніфестну картину, яка заслуговує на увагу клініцистів щодо необхідності терапевтичної корекції. У хворих на інфекційні хвороби доцільними є проведення у динаміці ультразвукового і лабораторного дослідження функції нирок.

Для запобігання колонізації сечових шляхів уропатогенними штамами бактерій запропо-новано використання пробіотиків.

Отримані результати в подальшому дозволять розробити профілактичні заходи, здатні блокувати розвиток уражень нирок при вірусних та бактеріальних інфекціях, що може кардинальним чином впливати на ефективність терапії.

**Особистий внесок здобувача**.

Дисертація є науковою роботою здобувача. Мета і завдання дослідження, аналіз отриманих результатів і наукове обґрунтування висновків сформульовані та проведені дисертантом спільно з науковим керівником. Автором самостійно здійснено глибокий патентно-інформаційний пошук, проаналізовано літературу за обраною темою, підібрано та застосовано інформативні діагностичні методики. Самостійно провів клінічне обстеження хворих на гострий пієлонефрит вірусної та бактеріальної етіології. Інтерпретація отриманих результатів, формування наукових положень та висновків здійснювалась разом з науковим керівником і консультантом. Експерименти на щурах проведені автором спільно с канд. мед. наук Р. М. Молчановим. Гістологічні дослідження здійснені спільно із професором кафедри гістології Дніпропетровської державної медичної академії В.С. Котляровим .

Первинну обробку отриманих результатів, аналіз літератури, всіх розділів особистих досліджень, підсумків, висновків та практичних рекомендацій дисертант виконав самостійно. Здобувач не використовував результатів та ідей співавторів у дисертаційній роботі.

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації викладені і обговорені на міжнародній науково-практичній конференції урологів та нефрологів (м. Київ, 1997); науково-практичних конференціях Дніпропетровської державної медичної академії (м. Дніпропетровськ, 2000, 2002, 2006); міжрегіональних спільних науково-практичних конференціях Дніпропетровського та Запорізького осередків асоціацій урологів (2000, 2003, 2007, 2008); науково-практичній конференції урологів Дніпропетровської області (м. Кривий Ріг, 2005); ХІІІ науково-практичній регіональній конференції урологів з міжнародною участю (м. Харків, 2006).

**Публікації. Наукові результати, отримані автором і викладені в дисертаційній роботі, повністю відображені у 14 опублікованих наукових працях, в тому числі у 12 статтях (із них 3 самостійно), надрукованих у наукових фахових виданнях, що входить до переліку ВАК України, та 2 – у збірниках праць міжрегіональних науково-практичних конференцій.**

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, 2 розділів власного дослідження, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 7 таблицями, 29 рисунками. Бібліографічний показник включає 200 джерел.

**Основний зміст роботи**

**Матеріали та методи дослідження.** В основу роботи покладені результати ретроспек-тивного аналізу 760 історій хвороб пацієнтів із гострими респіраторними інфекціями з вивчен-ням загально клінічних показників, що відображають стан нирок і сечових шляхів, а також ви-вчення спектра бактерій, який є етіологічним фактором в інфікуванні нирок і сечових шляхів у 386 із 760 хворих. Про значимість бактерій у захворюванні судили за наявністю істинної бакте-ріурії ( 100 000 мікробних клітин/мл), яку виявляли за методикою Gould (1973), в деяких ви-падках використовували крапельний метод. Сечу хворих, отриману по дренажах (в післяопера-ційному періоді), а також per vias naturalis, сіяли на м’ясопептонний, кров’яний агар, середови-ще Ендо з наступною біохімічною ідентифікацією. Чутливість виділених мікробів до антибіоти-ків вивчали з використанням стандартних паперових дисків, а також методом серійних розве-день. Вивчені особливості мікрофлори сечі за останні 25 років у 1684 хворих на первинний і вторинний пієлонефрит, оцінена динаміка розвитку резистентності мікроорганізмів у даного контингента хворих і активності антибактеріальних засобів, які приймали у стаціонарі. Для оцінки функціонального стану нирок і виявлення уродинамічних порушень були використані УЗД, КТ, радіонуклідні (за показаннями) і рентгенологічні (екскреторна урографія), клінічні і біохімічні (проба Зимницького, визначення рівня креатиніну, сечовини крові та ін.) методи дослідження. Поряд з вище описаним спеціальними методами досліджень крові і сечі для об’єктивної оцінки стану хворого нами використані традиційні клініко-лабораторні методи дослідження: загальний аналіз крові і сечі, бактеріологічне дослідження сечі і крові. Дос-лідження проведені в динаміці лікування гострого пієлонефриту в порівнянні з відповідними показниками здорових людей. При всіх операціях із приводу гострого пієлонефриту про-водилася біопсія тканини нирки з наступним морфологічним, бактеріологічним дослідженням цих тканин.

Аналіз історій за період з 1994 по 2005 р.: 2928 хворих на вірусний гепатит В; 760 – респіраторними інфекціями; 327 – дифтерії; гострої кишкової інфекції (ГКІ) викликаної сальмонелами (1959) і клебсієлами (1288).

Проведено вивчення морфологічних змін у нирках: 14 хворих у віці від 1 місяця до 1,5 року, які померли у результаті ускладненого про-тікання гострої кишкової інфекції; у 9 хворих була виявлена інфекція, викликана сальмонелами (S. Typhimurium) і у 5 хворих ГКІ – клебсієлами; у 23 хворих віком від 16 до 23 років, які померли у результаті несприятливого перебігу вірусного гепатиту В; у 20 хворих, які померли внаслідок токсичної форми дифтерії ротоглотки. Із них було 6 дітей у віці від 2 до 15 років і 14 дорослих у віці від 33 до 57 років.

Інфекцію сечових шляхів моделювали у 40 щурів лінії Вістар шляхом введення в сечовий міхур уропатогенного штаму Е. соlі. Оцінку інфільтративних змін у стінці сечового міхура здійснювали шляхом підрахунку лімфоцитів, плазмоцидів, нейтрофілів й еозинофілів в 10 полях зору для кожного зразку тканини.

Важливим механізмом викликання запального процесу як в сечових шляхах так і в нирках є адгезія бактерій до уротелію, якій сприяють підвищення проникності слизової, а також порушення вкриваючого її шару сечового слизу. В умовах зростання резистентності уропатогенної мікрофлори до антибіотиків перспективними направленнями є блокування адгезії мікрофлори до слизової сечових шляхів.

Виходячи з цього, ми поставили перед собою задачу вивчити вплив порушення проникності слизової сечового міхура на процес розвитку сечової інфекції, викликаної уропатогенним штамом Е. соli й особливості впливу на слизову сечового міхура представника нормальної мікрофлори людини Аеroсоссus vіrіdаns.

Порушення захисного шару слизу моделювали шляхом введення в сечовий міхур протаміну сульфату в концентрації 10 мг/мл. Для виконання поставлених задач в сечовий міхур по катетеру щурам вводили уропатогенний штам E. coli, виділений із сечі пацієнта, який хворіє на гострий цистопієлонефрит та штам Aerococcus viridans-167, який являється складовою частиною пробіотичного препарату “А-бактерину”. (Україна, ЗАО “Біолек”).

**Результати власних досліджень та їх обговорення**. Інфекції нирок і сечових шляхів розглядаються як патологічні стани, які зустрічаються часто серед захворювань внутрішніх органів із великою кількістю рецидивів після активної протизапальної терапії. Шлях проникнення інфекції в сечовий тракт не може завжди бути точно простеженим. Існують чотири основні шляхи: 1) висхідна інфекція; 2) гематогенне поширення; 3) лімфатичне поширення; 4) пряме поширення із інших органів. Причиною безсимптомної інфекції є урологічні захворювання (простатит, уретрит, везикуліт).

Перевага кишкової палички і видів протея пов’язана з анатомічною близькістю і спіль-ністю кровообігу сечовивідної системи, кишечника і геніталій. Одним з доказів бактеріальної природи пієлонефриту в клінічних дослідженнях є висівання бактерій із сечі – бактеріурія. Позитивні результати бактеріальних посівів сечі вдається одержати не завжди. Характер мікрофлори впливає на плин пієлонефриту і на вибір антибактеріальних препаратів. Відсутність бактеріурії при клінічно безперечному пієлонефриті часто пов’язано з відмежуванням гнійного вогнища чи блокадою всієї нирки.

Установлена можливість розвитку L-форм практично з усіх видів мікроорганізмів, відповідальних за розвиток пієлонефритичного процесу. L-форми бактерій нерідко можуть тривалий час зберігатися в організмі і бути своєрідним депо дрімаючої інфекції. При деяких умовах відбувається реверсія L-форм у вихідні бактеріальні клітки і рецидив пієлонефриту.

Нерідко (4-7%) виявляють транзиторну бактеріурію, яка не супроводжується клінічними і лабораторними ознаками пієлонефриту у хворих з гострими інфекційними захворюваннями (ангіна, гепатит, дифтерія і т.п.). Основними патогенетичними ланками пієлонефриту є проникнення бактерій у нирку і стан протиінфекційного захисту макроорганізма. Важливе значення має порушення ниркового лімфообігу в розвитку пієлонефриту. Воно може бути обумовлене процесами, які викликають підвищення внутрішньомискового тиску, що ускладнюється мисково-нирковими рефлюксами з флебо- і лімфостазом у паренхімі нирки.

Аналіз історій хвороб хворих на пієлонефрит дозволив відмітити, що загроза виникнення інфікування нирок існує практично при будь-якому гострому захворюванні бактеріальної природи і при наявності осередків хронічної інфекції, особливо в сечостатевій системі. На користь цього твердження свідчить транзиторна бактеріурія. Уточнені види мікроорганізмів, що викликають уроінфекції, і фактори їх нефропатогенності. Отримано пояснення більш ранньої локалізації процесу в мозковому шарі нирки. Можна припустити, що це пов'язано з менш інтенсивним його кровопостачанням у порівнянні з кровопостачанням коркового шару і високою осмолярністю, що сприяє виживанню в ньому безкапсульних форм бактерій. Велике значення в цьому має ранимість тонкостінних венозних сплетінь, розташованих близько до епітелію чашечок, завдяки чому при різкому підвищенні внутрішньо-мискового тиску інфікована сеча надходить у інтерстицій і у венозну мережу, а виникаючі набряк і порушення венозного і лімфатичного відтоку сприяють фіксації мікрофлори в мозковому шарі.

В останні роки нами виявлені помітні зміни структури мікробного спектра збудників гнійно-запальних захворювань нирок. Загальна висіваємість мікроорганізмів при пієлонефриті складає 83,6%. Звертає на себе увагу причетність умовно патогенних мікроорганізмів, які являються причиною важких запальних захворювань. В результаті дослідження виявлено, що істотною ознакою гострого пієлонефриту в перші дні хвороби є бактеріурія, що не супроводжується лейкоцитурією. Цей симптом у діагностиці гострого пієлонефриту нерідко є єдиною ознакою початку захворювання. Тому основним методом обстеження таких хворих повинен бути мікробіологічний аналіз. Однак цьому перешкоджає ряд об’єктивних причин: 1) однократний посів сечі часто дає хибно-позитивні результати, у зв’язку з чим повинно виконувати трьохкратний засів; 2) проблематичним є збір середньої порції сечі для засіву у жінок під час менструації, при гнійних виділеннях з піхви, у хворих після операції й ін.; 3) знижується імовірність висівання бактеріальної культури при відсутності бактеріурії. Крім того, на одержання результатів витрачається декілька днів, а лікування приходиться починати, не чекаючи результатів засіву. Залишається невирішеним питання і про те, чи саме ті мікроби, що дали ріст, насправді визивають запальний процес.

В теперішній час доведено, що більш як у 30% дорослих і у 45% дітей під час епідемії ві-русних захворювань є пошкодження нирок.

Вивчення клінічних проявів у хворих на ГРВІ свідчить про наявність змін в аналізі сечі. При надходженні хворих у стаціонар - спостерігалось підвищення лейкоцитів, еритроцитів та протеїну (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика вмісту в сечі лейкоцитів, еритроцитів та протеїну.

|  |
| --- |
| Показники загального аналізу сечі у хворих на ГРВІ |
|  | До лікування | Після лікування | Рстатистично значуще при р≤0,05 |
| Лейкоцити | 13,35±9,27 | 3,71±1,57 | 0,0001 |
| Еритроцити | 3,92±4,76 | 0,63±0,56 | 0,0001 |
| Білок | 5,27±22,48 | 0,01±0,05 | 0,0001 |

Сучасна епідемія гепатиту В, дифтерії, ГКІ сальмонельозної та клебсієльозної етіології характеризується наявністю великої кількості токсичних форм, тяжкими ускладненнями і ле-тальністю як серед дітей, так і дорослого населення.

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові у хворих на гострий первинний пієлонефрит та вірусний гепатит В.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГРВІN=123 | Гострий первинний пієлонефрітN=94 | Вірусний гепатит BN=36 | Міжгру-повепорівняння |
| P(Статис-тично значу-ще прир≤0,05) |
| Еритроцити | 4,01 | ± | 0,38 | 3,90 | ± | 0,52 | 4,04 | ± | 0,31 | 0, 255 |
| Гемоглобін | 122,22 | ± | 10,14 | 129,26 | ± | 16,38 | 122,61 | ± | 8,82 | 0, 1 |
| Лейкоцити | 8,29 | ± | 6,80 | 8,63 | ± | 3,30 | 6,53 | ± | 2,99 | 0, 2 |
| П/ядерні | 8,76 | ± | 7,80 | 5,86 | ± | 6,69 | 6,05 | ± | 4,85 | 0, 1 |
| Сегменти | 56,66 | ± | 11,73 | 63,02 | ± | 10,77 | 51,61 | ± | 9,49 | 0,0001 |
| Еозинофіли | 3,39 | ± | 4,59 | 2,27 | ± | 1,48 | 2,27 | ± | 1,66 | 0, 117 |
| Лімфоцити | 28,85 | ± | 11,25 | 24,93 | ± | 10,97 | 37,02 | ± | 11,20 | 0,0001 |
| Моноцити | 3,53 | ± | 3,40 | 5,44 | ± | 3,58 | 3,34 | ± | 1,69 | 0, 1 |
| ШОЕ | 12,61 | ± | 9,79 | 16,66 | ± | 12,43 | 5,83 | ± | 2,82 | 0,0001 |

Результати вивчення показників загального аналізу крові свідчить про відсутність вірогідних розбіжностей при міжгруповому порівнянні в групах пацієнтів, хворих на гострий пієлонефрит, вірусний гепатит В, ГРВІ (табл. 2).

 В групах хворих, що померли від ускладненого перебігу інфекційних захворювань констатовано присутність лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву лейкоцитарної формули, зниження відносної кількості лімфоцитів. (табл. 3)

Таблиця 3

Показники загального аналізу крові у померлих хворих.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Віруснийгепатит В(померлі)N=23 | Дифтерія (померлі)N=20 | Сальмонельоз, клебсієльоз (померлі)N= 14 | Міжгрупове порівняння P |
| Еритро-цити | 3,83 | ± | 0,55 | 3,59±0,40 | 3,22 ± 0,32 | 0,0037 |
| Гемог-лобін | 132,13 | ± | 15,46 | 120±9,32 | 109,07 | ± | 9,65 | 0,0001 |
| Лейко-цити | 13,38 | ± | 4,19 | 17,15±4,77 | 17,82 | ± | 3,34 | 0,0104 |
| П/ядерні | 15,43 | ± | 6,95 | 17,60±3,60 | 20,07 | ± | 11,75 | 0,4297 |
| Сегменти | 59,82 | ± | 9,65 | 57,75±9,53 | 57,57 | ± | 10,4 | 0,1863 |
| Еозино-філи | 3,30 | ± | 1,60 | 2,45±1,29 | 3,12 | ± | 1,55 | 0,1559 |
| Лімфо-цити | 18,17 | ± | 7,86 | 15,10±4,65 | 16,28 | ± | 3,19 | 0,7233 |
| Моно-цити | 4,39 | ± | 2,86 | 5,10±4,55 | 4,28 | ± | 3,81 | 0,7888 |
| ШОЕ | 12,61 | ± | 9,79 | 29,25±10,54 | 18,50 | ± | 6,99 | 0,0001 |

Вивчення показників білірубіну (загального, прямого, непрямого) свідчить про наявність їх підвищення в групах хворих на гепатит В, що видужали після лікування і групі померлих, при цьому, у останніх спостерігаються вірогідні вище вивчені показники (рис. 1).

Дослідження показників сечовини, залишкового азоту й азоту сечовини свідчить про відсутність підвищення в групах ГРВІ та гострого пієлонефриту, невірогідного підвищення відносно нормальних показників в групах як видужавши, так і померлих від гепатиту В, у той час як в групах хворих, що померли від ускладненого перебігу дифтерії, та кишкових інфекцій спостерігається вірогідне підвищення цих показників, що свідчить про наявність ниркової недостатності (рис. 2).

Одним із механізмів розвитку морфологічних змін у нирках та гострої ниркової недостатності при вказаних інфекційних захворюваннях є різке порушення кровообігу в нирках внаслідок зниження артеріального тиску. Виявлення причин цього стану дозволяє не тільки коригувати терапію, а й прогнозувати несприятливі наслідки.

Гістологічні дослідження здійснені нами після смерті хворих дозволили виділити важ-ливу особливість, яка є універсальною для інфекційного процесу. Так, при гістологічному дослідженні нирок хворих, які померли від вірусного гепатиту В виявлені морфологічні особливості їх ушкодження, які патогенетично пов’язані із специфічною дією вірусу гепатиту В на ниркові структури. При цьому у ниркових канальцях та інших відділах нефрону розвиваються дистрофічні та запальні зміни, аналогічні тим, що викликають пошкодження гепатоцитів.

Рис. 1. Динаміка показників білірубіну (загального, прямого, непрямого)

 Рис. 2. Динаміка показників сечовини, залишкового азоту й азоту сечовини: 1 – пацієнти, що видужали; 2 – пацієнти, що померли.

Ці зміни супроводжуються виразними порушеннями гемомікроциркуляції, секреції та пасажу сечі і, отже, функції нирок. У той же час виявляється гіперплазія і розширення лімфомікроциркуляторного русла до утворення лімфатичних “лакун”. Пошкодження нирок має маніфестну картину при тяжких формах вірусного гепатиту і, відповідно, незворотній характер некробіотичних процесів. Відомо, що нефроцити звивистих канальців нефрону забезпечують транспорт води та електролітів до інтерстицію ниркової паренхіми і тим самим активно регулюють водно-сольовий обмін в організмі. Виходячи із цього, виявлені нами морфологічні зміни можна трактувати як результат токсичного пошкодження нефроцитів проксимальних та дистальних канальців нефрону, які призводять до порушення механізму пасажу води у тонких канальцях нефрону, та розладу водно-сольового обміну в організмі, що вказує на необхідність його корекції при гострому вірусному гепатиті В шляхом призначення препаратів, які поліпшують нирковий кровообіг та сечовиділення.

Преренальні фактори ушкодження нирок зумовлені тяжким перебігом дифтерії з розвит-ком інфекційно-токсичного шоку, а при ускладнені – з пошкодженням серцевого м’яза у вигляді інфекційно-токсичного міокарду. У таких випадках спостерігається стійке зниження систолічного артеріального тиску до 70 мм рт. ст. і нижче, що різко порушує кровообіг у нирках і є одним із етіологічних факторів розвитку пієлонефриту. Нами проведений аналіз історій хвороб пацієнтів на дифтерію за період з 1994р. по 2005р. Всього за 12 років обстежено 327 хворих: 252 дорослих та 55 дітей і 20 хворих, які померли внаслідок токсичної форми дифтерії ротоглотки: 14 (4,28%) дорослих і 6 (1,83%) дітей. Загальна летальність становить 5,8%. У 100% померлих внаслідок тяжкого перебігу дифтерії в сечовому осаду виявлені лейкоцитурія, несправжня протеїнурія, еритроцитурія; підвищення вмісту у плазмі крові залишкового азоту, сечовини, азоту сечовини. Відповідні зміни при лабораторному дослідженні серед 105 дорослих (1997-2000рр.) - виявлені у 80 (76,2%) пацієнтів, із 20 дітей - у 18 (90%). Усього проаналізовано 327 історій хвороб. У 164 випадках виявлений тяжкий перебіг дифтерії. У 35 (10,7%) пацієнтів спостерігався розвиток інфекційно-токсичного шоку. Гостра ниркова недостатність спостерігалась у 100% хворих, які померли в наслідок тяжкого перебігу дифтерії. Основним ускладненням і причиною смерті був міокардит і гостра ниркова недостатність. Бактеріологічне підтвердження дифтерії було у 100% хворих. Гістологічне дослідження нирок проведено у 20 хворих у віці від 2 до 57 років, які померли внаслідок тяжкого перебігу (токсичної форми) дифтерії. При дифтерії насамперед в ниркових канальцях і у других відділах нефрону розвиваються дистрофічні і запальні зміни, які супроводжуються вираженими порушеннями гемомікроциркуляції, виділенням і пасажу сечі. Виявлена також гіперплазія і розширення лімфомікроциркуляторного русла навіть до виникнення лімфатичних “лакун” і “озер”, у дитячому віці перебіг дифтерії відрізняється більш вираженими змінами ниркової паренхіми ніж у дорослих. Запальні зміни у паренхімі нирки супроводжуються вираженими ексудативними змінами, дискомплексацією паренхіми, більш вираженою активацією системи лімфатичного дренування інтерстиція, формуванням скопичення імунокомпетентних клітин крові. Виявлені морфологічні зміни являються результатом токсичного враження на тлі дифтерії.

Результати дослідження привертають увагу на значимість ураження нирок у перебігу і кінцевому результаті дифтерійної інфекції. Доказана роль лімфатичної системи у механізмах компенсації порушення дренування інтерстиція і перенаповнення системи канальців у період токсинемії і розвитку поліорганних вражень, що диктує необхідність пошуку нових способів як детоксикації з урахуванням ендолімфатичного введення антитоксичної сироватки, так і розробки тактики корегування гломерулярних і тубуло-інтерстиційних вражень нирок з забезпеченням нормалізації пасажу сечі. Крім того мають рацію катамнестичні спостереження і цільоспрямоване обстеження хворих, які перенесли дифтерію у плані оцінки повноти репараційних процесів у нирках і діагностики можливих ускладнень, які пов’язані з токсемічними враженнями, імунопатологічними механізмами і приєднанням вторинної інфекції.

Для досягнення поставленої мети нами проведено вивчення зміни у нирках 14 хворих у віці від 1 місяця до 1,5 року, які померли у результаті ускладненого протікання гострої кишко-вої інфекції. У 9 хворих була виявлена інфекція, яка викликана сальмонелами, і у 5 хворих ГКІ – клебсієлами. Грамнегативна інфекція, класичним прикладом якої є сальмонели, кишкова паличка, клебсієли, завдяки наявності на поверхні їх клітинних мембран молекули ендотоксину, обумовлюють в організмі розвиток каскаду медіаторних реакцій, які призводять до інфекційно-токсичного шоку та поліорганним порушенням. Встановлено, що при інфекціях, викликаних сальмонелами та клебсієлами виникають, з одного боку, однотипові зміни у нирках (ішемія та гідропічна дистрофія канальцевого апарату нефрону) обумовлені мікроциркуляторними порушеннями, з іншого боку – є деякі специфічні для кожного виду інфекції зміни. Так, при сальмонельозі зміни ниркових тілець менш значимі, ніж у хворих на ГКІ викликаної клебсієлами, але більш виражені зміни, які пов’язані з ішемією усіх структурних компонентів. При клебсієльозній інфекції переважають процеси атрофії ниркового епітелію канальців нефрону, та більш виражені явища інтерстиційного набряку.

Ключовим етапом інфекційного процесу являється адгезія мікроорганізмів. Молекулярні системи адгезії патогенних мікроорганізмів пов’язані з поверхневими шарами (стінками, мембранами) паразиту і забезпечують міжмембранні взаємодії в системі паразит – господар. Виявлені особливості адгезії до клітинної мембрани грамнегативної мікробної флори, яка викликає запальні захворювання органів сечостатевої системи.

Поставлено 5 серій досліджень.

Тварин на 3, 7 та 14 добу виводили із експерименту шляхом введення в глибокий наркоз і знекровлення.

Бактеріологічним дослідження встановлено, що у деяких тварин висівається штам бактерій із тканини сечового міхура, нирок, печінки - уведений в сечовий міхур, що пов’язане з наявністю наступної транслокацією мікрофлори.

Таблиця 4

Результати порівняння груп тварин за морфометричними показниками

 з використанням непараметричного критерія Краскела-Уолліса для незалежних показників

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Дні | Серії | χ2 | Р |
| І(М±m) | II(М±m) | III(М±m) | IY(М±m) | Y(М±m) |
| Лімфоцити | 3 | 5,6±1,7 | 7,8±1,9 | 6,1±3,0 | 17,2±1,3 | 11,9±1,9 | 43,95 | 0,0000 |
|  | 7 | 7,6±5,4 | 6,3±1,8 | 18,2±2,7 | 1,2±0,4 | 3,4±1,3 | 51,27 | 0,0000 |
|  | 14 | 7,7±5,3 | 6,2±2,5 | 11,5±3,6 | 5,2±1,3 | 16,0±2,2 | 40,82 | 0,0000 |
| Нейтрофіли | 3 | 0,5±0,7 | 2,6±1,4 | 8,2±8,6 | 20,2±1,9 | 0 | 39,23 | 0,0000 |
|  | 7 | 0,8±0,6 | 0,8±0,4 | 4,9±3,3 | 20,3±3,9 | 0,1±0,3 | 37,31 | 0,0000 |
|  | 14 | 0,6±0,6 | 0,9±0,8 | 0,4±0,6 | 12,7±1,6 | 1,9±0,9 | 37,06 | 0,0000 |
| Плазмоцити | 3 | 1,8±1,6 | 6,7±2,3 | 3,6±3,8 | 10,8±0,7 | 8,9±3,3 | 33.11 | 0,0000 |
|  | 7 | 2,2±2,2 | 6,9±2,5 | 11,3±2,2 | 0,4±0,5 | 2,2±1,1 | 42,51 | 0,0000 |
|  | 14 | 2,0±2,1 | 12,6±1,8 | 6,8±2,3 | 3,2±1,7 | 13,7±2,3 | 57,75 | 0,0000 |
| Гістіоцити | 3 | 0,4±0,6 | 1,1±0,9 | 2,8±1,7 | 0,8±0,7 | 0 | 44,29 | 0,0000 |
|  | 7 | 0,3±0,4 | 0,9±0,7 | 2,3±1,9 | 0,7±0,8 | 0,4±0,2 | 22,42 | 0,0001 |
|  | 14 | 0,1±0,3 | 3,2±1,2 | 0,2±0,1 | 1,5±0,9 | 3,1±1,2 | 62,10 | 0,0000 |

Для оцінки запальної реакції та порівняння вмісту лімфоцитів, плазмоцитів, нейтрофілів і гістіоцитів у тканині стінки сечового міхура щурів ми застосовували непараметричний критерій Краскела-Уолліса для незалежних груп. Із даних табл. 4 видно, що при порівнянні за всіма показниками значення критерію згоди χ2 перевищує критичний (9,48) для чотирьох ступенів свободи й рівня значимості 5%.

В І серії (контрольній) на 3 добу та у однієї тварини на 7 добу спостерігалося повнокрів’я капілярів. Патологічних змін у тканині стінки сечового міхура не виявлено. Вірогідних морфометричних змін стосовно наявності лімфоцитів, нейтрофілів, плазмоцитів й гістіоцитів у різні строки експерименту не виявлено.

У ІІ серії тварин, яким вводили протаміна сульфат, на 3 добу при гістологічному дослідженні виявлене повнокрів’я капілярів, поодинокі ділянки злущення епітелію, помірно виражений набряк строми, що зменшувався до 7-ї і практично не спостерігався на 14 добу експерименту. Вірогідних змін вмісту запальних клітин в тканині сечового міхура не спостерігалось.

В результаті гістологічного дослідження тканин сечового міхура встановлено, що в І (контрольній) і ІІ серіях на 3 добу і на 7 добу спостерігалося повнокрів’я капілярів. Патологічних змін у тканині стінки сечового міхура не виявлено. Вірогідних морфометричних змін стосовно наявності лімфоцитів, нейтрофілів, плазмоцитів й гістіоцитів у різні строки експерименту не виявлено. За даними морфометрії в ІІІ серії спостерігається вірогідне (р <0,01) підвищення вмісту запальних клітин у порівнянні з І і ІІ серіями.

Для ІV серії характерна максимальна інфільтрація тканини сечового міхура лімфоцитами і нейтрофілами, що свідчить про виражену запальну реакцію, яка зменшується на протязі спостереження. Слід підкреслити, що виявлені зміни вірогідно (р<0,01) більш виражені ніж в ІІІ серії, особливо в ранні строки дослідження. У V групі тварин, яким в сечовий міхур вводили аерококи, на 3 добу спостерігається набряк строми помірна мононуклеарна інфільтрація (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги), одиничні поліморфно-ядерні лейкоцити, які зменшуються при подальшому спостереженні.

Проведені нами експериментальні дослідження показали, що зміна проникності слизової сечового міхура й порушення покриваючого її захисного шару слизу приводить до розвитку максимально виражених патологічних змін у присутності уропатогенної флори. Влучення умовно патогенної мікрофлори в сечові шляхи веде до їх колонізації і розвитку циститу, а потім і пієлонефриту. Введення в сечові шляхи аерококів не викликає запального процесу. Результати посівів свідчить про тривале перебування аерококів у сечових шляхах експериментальних тварин, що свідчить про їхню колонізацію.

Отримані результати демонструють важливість розробки превентивних мір здатних блокувати розвиток вказаних уражень, що може кардинальним чином впливати на ефективність терапії, яка здійснюється.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі проведене теоретичне узагальнення і отримані нові дані про клініко-морфологічну характеристику уражень нирок при запальних захворюваннях та нефропатіях бактеріальної і вірусної етіології, які лягли в основу розробки заходів комплексного диференційного лікування та проведення профілактики у пацієнтів із груп підвищеного ризику розвитку захворювання.

1. Ведучою бактеріальною флорою сечі при пієлонефриті (68,9%) у хворих, оперованих з приводу урологічної патології, є E. сoli. На ступінь бактеріурії, співвідношення штамів збудників впливають вік пацієнта, тривалість інфекції, її перебіг і попереднє лікування. Через 15 років спостереження після операції мікрофлора виявлялася у 78,6% хворих цієї групи. Спостерігається зниження питомої ваги кишкової палички (48,2%), підвищення нозокоміальних штамів протею (29,6%) і синьогнійної палички (15,9%). Відзначено патоморфоз збудників за останні 25 років, що характеризується підвищенням ролі Enterobacter sp (з 7,2 до 31,3%) та Enterococcus sp ( з 3,6 до 17,2%). Частота виділення Pseudomonas aeruginosa залишається на стійкому високому рівні (21-26%), разом з тим відзначене значне зниження частоти виділення культур Proteus spp (на 7,1%), Serratia marcescens (на 11,6%), Klebsiella pneumoniae (на 16,3%)

2. Виявлено, що 20,3% хворих із загостренням хронічного пієлонефриту, які потрапляють до урологічних стаціонарів напередодні перенесли інфекційні захворювання. У 33,7% хворих, що страждають на системні кишкові інфекції (сальмонельоз та клебсієльоз), дифтерію, грип та вірусний гепатит В спостерігаються симптоми ураження нирок та ниркова недостатність, які погіршують прогноз перебігу хвороби.

3. При гепатиті В, дифтерії, клебсієльозній та сальмонельозній інфекціях виникають порушення мікроциркуляції та функції пасажу первинної сечі у системі ниркових канальців, які погіршують прогноз перебігу хвороби і визначають летальний кінець. Клінічний перебіг пієлонефриту на тлі досліджуваних інфекційних захворювань у перші дні носить абактеріальний характер і супроводжується лейкоцитурією, хибною протеїнурією, підвищенням у плазмі крові залишкового азоту, сечовини та азоту сечовини. На 5 – 7 день до вірусного ураження нирок у 79-82,7% хворих приєднується умовно патогенна інфекція.

4. При інфекціях, викликаних сальмонелами та клебсієлами, у нирках виникають однотипові мікроциркуляторні порушення, що мають специфічні для кожного виду інфекції зміни: при сальмонельозі зміни ниркових тілець менш значимі ніж у хворих на гострі кишкові інфекції викликаною клебсієлами, але більш виражені зміни, які пов’язані з ішемією усіх структурних компонентів; при клебсієльозній інфекції переважають процеси атрофії ниркового епітелію канальців нефрону та більш виражені явища інтерстиційного набряку. Ураження нирок у хворих на гострий вірусний гепатит В у більшості випадків проявляється змінами сечового осаду у вигляді транзиторної протеїнурії, помірної лейкоцитурії та еритроцитурії; інтенсивність змін зростає при тяжкому перебігу інфекції у результаті пошкоджень структур нефрону і призводить до порушення утворення та пасажу сечі у системі ниркових канальців. Запальні зміни в нирковій паренхімі при дифтерії супроводжуються вираженими ексудативними змінами, дискомплексацією ниркової паренхіми, більш вираженою активацією системи лімфатичного дренування інтерстицію, формуванням скупчень імунокомпетентних клітин крові, що вказує на імунопатологічний характер змін у нирках. Перебіг пієлонефриту у дитячому віці відрізняється більш вираженими змінами ниркової паренхіми у порівнянні зі змінами в нирках дорослого.

5. Доведена роль лімфатичної системи у механізмах компенсації порушення дренажу інтерстицію і переповнення системи канальців у період токсинемії і розвитку поліорганних вражень, що диктує необхідність пошуку нових засобів як детоксикації з урахуванням ендолімфатичного введення антитоксичної сироватки, так і розробки тактики корегування гломерулярних і тубулоінтерстиційних уражень нирок із забезпеченням нормалізації пасажу сечі.

6. Зміна проникності слизової сечових шляхів й порушення покриваючого ї захисного шару слизу призводить до розвитку максимально виражених запальних змін у присутності уропатогенної мікрофлори. Інстиляція в сечовий міхур суспензії аерококів приводить до пролонгованої (до 14 діб) колонізації слизової сечового міхура, що супроводжується підвищенням рівня лімфоцитів, які інфільтрують слизову, і це є засобом захисту її від адгезії патогенної флори та порушення патогенетичної ланки розвитку висхідного пієлонефриту.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

 1. Пацієнти, прооперовані з приводу урологічних захворювань, у яких спостерігались ознаки пієлонефриту, потребують ретельного моніторингу у віддалені строки після оперативного втручання з метою своєчасного виявлення сечової інфекції та й ефективного лікування. У пацієнтів на сечокам’яну хворобу після оперативного втручання спостерігається тривала бактеріурія, яка потребує регулярного контролю стану сечі з проведенням профілактичної протимікробної терапії згідно з бактеріологічним дослідженням сечі та визначенням чутливості мікрофлори до антибактеріальних засобів. З метою розробки найефективніших схем антибактеріального лікування пієлонефриту у людей страждаючих на сечокам’яну хворобу обов’язковому бактеріологічному дослідженню підлягають тканина нирки, клітковина синусу та видалені камені під час оперативного втручання.

2. Хворі, які страждають на респіраторну вірусну інфекцію, вірусний гепатит В, кишкові інфекції, мають ризик розвинення пієлонефриту, що потребує профілактичного застосування антимікробної терапії, враховуючи можливість приєднання умовно-патогенної інфекції на 5-7 день вірусного враження. Одним із основних і нерідко єдиним доказом бактеріальної природи пієлонефриту в інфекційних хворих у клінічних дослідженнях є висівання бактерій із сечі – безсимптомна бактеріурія, яка ще не супроводжується лейкоцитурією, тому головним методом дослідження таких хворих є мікробіологічний аналіз сечі з обов’язковим визначенням чутливості до різноманітних груп антимікробних препаратів. Стандартна (7-12 денна) антибактеріальна терапія не може бути правилом для лікування пієлонефриту на тлі вірусного захворювання. З метою переривання епідпроцесу у хворих на сальмонельоз необхідні додаткові заходи щодо знезараження сечі.

3. Необхідні катамнестичні спостереження і цілеспрямоване обстеження хворих, які перенесли вірусну інфекцію, ускладнену поліорганними порушеннями, у плані оцінки повноти репараційних процесів у нирках з метою виявлення можливих ускладнень, пов’язаних з токсемічними ураженнями і приєднанням вторинної інфекції та їх своєчасного лікування. Інтенсивна терапія гострого пієлонефриту як бактеріальної, так і вірусної етіології, що спрямована на пригнічення життєдіяльності збудників захворювання, нейтралізацію їх токсинів і відновлення порушених функцій організму, є обов’язковим компонентом лікування при тяжкому перебігу захворювання.

4. Враховуючи різноманітність патологічних змін при інфекціях викликаних сальмонелами і клебсієлами, гепатитом В та дифтерією, необхідно враховувати характер враження ниркових структур для розробки патогенетичних та етіотропних ефективних, лікувальних заходів.

5. Основою патогенетичної ланки у розвитку пієлонефриту є порушення ниркового кровотоку та лімфообігу. Для зменшення змін, що виникають у нирках під впливом дії вірусу гепатиту та гострих кишкових інфекцій, необхідно призначати препарати, які поліпшують кровообіг та сечовиділення з імунокорекцією і метаболічною терапією.

6. Ключовим етапом інфекційного процесу являється адгезія мікроорганізм-мів. Враховуючи можливість пролонгованої колонізації пробіотиком Aerococcus Viridans (А-бактерином) слизової сечових шляхів, що не супроводжується запальною реакцією, для профілактики і лікування інфекції сечових шляхів необхідне подальше впровадження даного пробіотичного препарату, дія якого заснована на блокуванні адгезії патогенних мікроорганізмів.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Павлюк С.О. Про інфекційну етіологію пієлонефриту // Урологія, 1997. - № 2. - С. 45-47.

2. Люлько О.В. Морфологічні зміни у нирках при вірусному гепатиті В / О.В Люлько., Л.Р. Шостакович-Корецька, В.С. Котляров, С.О. Павлюк // Урологія, 1999. - № 1. - С. 3-8.

3. Люлько О.В. Клініко-морфологічна характеристика вражень нирок при дифтерії / О.В. Люлько, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Павлюк, Л.С. Маркман // Урологія, 1999. - № 4. - С. 6-11.

4. Люлько О.В. Ураження нирок при кишковій інфекції сальмонельозної та клебсієльозної етіології / О.В. Люлько, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Павлюк, Л.С. Маркман // Урологія, 2000. - № 1. - С. 33-38.

5. Люлько О.В. Роль колонізаційних механізмів у патогенезі сечової інфекції / О.В. Люлько, Р.Н. Молчанов, С.О. Павлюк // Урологія, 2001. - № 4. - С.16-22.

6. Люлько О.В. Значення адгезії паразита у патогенезі інфекційного процесу / О.В. Люлько, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Павлюк, Р.Н. Молчанов // Медичні перспективи, 2002.- № 1. - С. 4-20.

7. Люлько О.В. Деякі питання еволюції і структури збудників пієлонефриту і динаміка їхньої резистентності до широко застосовуваних антибіотиків / О.В. Люлько, О.О. Люлько, С.О. Павлюк, С.І. Забашний, Е.О. Свєтлічний, Ю.М. Постолов // Медичні перспективи, 2004. - № 1. - С. 16-24.

8. Люлько О.В. Особливості перебігу, діагностики і лікування гострого пієлонефриту у хворих на цукровий діабет / О.В. Люлько, О.О. Люлько, Г.В. Бачурін, С.О. Павлюк // Урологія, 2004. - № 4. - С. 15-24.

9. Павлюк С.О. Патогенетичне взаємовідношення вірусної і бактеріальної інфекції нирок // Урологія, 2006. - № 1. - С. 35-40.

10. Люлько О.В. Значення лімфатичної системи у патогенезі гострого пієлонефриту / О.В. Люлько, О.О. Люлько, Ю.М. Постолов, О.А. Бібік, Т.А. Черненко, В.С. Котляров, С.О. Павлюк // Медичні перспективи, 2006. - № 2. - С. 4-15.

11. Молчанов Р.Н. Роль бактеріальної колонізації слизової сечового міхура в патогенезі сечової інфекйії / Р.Н. Молчанов, С.О. Павлюк // Медичні перспективи, 2006. - № 4. - С. 4-10.

12. Павлюк С.О. Роль кишкових інфекцій у розвитку гострих запальних захворювань нирок // Урологія, 2006. - № 2. - С. 15-19.

13. Касимов М.М. О роли обтурации мочеточника в патогенезе различных форм острого пиелонефрита / М.М. Касимов, В.А. Бабенко, Г.В. Бачурин, С.А. Павлюк // Труды международной научно-практической конференции урологов, нефрологов и андрологов.- Киев, 1996. - С. 25-29.

14. Павлюк С.А. Роль вирусной инфекции в развитии острых инфекционно-воспалительных заболеваний почек / С.А. Павлюк, Н.А. Кальченко // Труды международной научно-практической конференции урологов, нефрологов и андрологов.- К., 1996. - С. 29-32.

**АНОТАЦІЯ**

Павлюк С.О. Клініко-морфологічна характеристика уражень нирок при інфекційних захворюваннях та нефропатіях бактеріальної і вірусної етіології.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія. Державна установа «Інститут урології АМН України». Київ, 2009.

У дисертації визначена суттєва роль гострої респіраторної інфекції в провокації загострення хронічного запального процесу в нирках. У 94 обстежених хворих спостерігався гострий початок пієлонефриту. Госпіталізація їх до стаціонару проводилась ургентно. Майже 20% хворих потрапили до клініки із загостренням хронічного пієлонефриту, що розвинувся під час (або після) захворювання на грип, гепатит та інші інфекційні захворювання. Вірусне ураження нирок під час епідемії відзначено у 33,7% хворих. Вивчення аутопсійних даних дітей, що померли від тяжкого перебігу грипу показало пошкодження нирок у 53,4% випадків.

Ураження нирок та ниркова недостатність, які розвиваються при важких системних кишкових інфекціях, дифтерії та вірусному гепатиті В, погіршують прогноз перебігу хвороби і визначати летальний кінець. Грамнегативна інфекція завдяки наявності на поверхні її клітинних мембран молекул ендотоксину, обумовлює в організмі розвиток каскаду медіаторних реакцій, які призводять до інфекційно-токсичного шоку та поліорганним порушенням де нирки є не тільки результатом побічного впливу інфекційного процесу, а одним із основних органів-мішеней.

Доведена роль лімфатичної системи нирок у механізмах компенсації порушення дренажу інтерстицію і переповнення системи канальців у період токсинемії і розвитку поліорганних вражень, що диктує необхідність пошуку нових способів як детоксикації з урахуванням ендолімфатичного введення антитоксичної сироватки, так і розробки тактики корегування гломерулярних і тубуло-інтерстиційних уражень нирок з забезпеченням нормалізації пасажу сечі.

Дисертацію присвячено вивченню питання нових патогенетичних механізмів ураження нирок при захворюваннях бактеріальної і вірусної етіології. Велику увагу звернено на адгезію та колонізацію мікроорганізмів до епітелію сечовивідних шляхів, з метою створення нових методів діагностики, лікування і профілактики запальних і інфекційних захворювань.

Проведені нами експериментальні дослідження показали, що зміна проникності слизової сечового міхура і порушення вкриваючого її захисного шару слизу приводить до розвитку максимально виражених патологічних змін у присутності уропатогенної флори. Виділення мікрофлори, уведеної в сечовий міхур із тканини нирок та печінки, у тварин пов’язане з наявністю рефлюксу сечі й наступної транслокацією мікрофлори. Потрапляючи в сечові шляхи, умовно патогенна мікрофлора веде до їх колонізації та розвитку спочатку циститу, а потім і пієлонефриту. Введення в сечові шляхи аерококів не викликає запального процесу. Результати посівів свідчать про тривале перебування аерококів у сечових шляхах експериментальних тварин, що говорить про їхню колонізацію. З огляду на дані про здатність аерококів до колонізації слизових і раньових поверхонь, сполучається з можливістю витиснення і придушення патогенної флори, що дає змогу запропонувати розробку методу лікування і профілактики сечової інфекції з використанням введення аерококів у сечові шляхи. При введенні аерококів у сечовий міхур (по катетеру, епіцистостомічному дренажу) можливе досягнення придушення патогенної мікрофлори з наступною їхньою колонізацією слизової. Даний підхід дозволить переривати ланку патогенезу висхідного пієлонефриту. У свою чергу застосування введення аерококів у порожнинну систему нирок з метою лікування пієлонефриту по нефростомічному дренажу, сечовідному катетеру. Транслокація аерококів не призводить до патологічних змін. На сьогоднішній день ефективність цих лікувально-профілактичних заходів вимагає більш глибокого вивчення з метою використання у пацієнтів, що страждають інфекцією сечових шляхів і пієлонефритом. Інстиляція в сечовий міхур суспензії аерококів приводить до пролонгованої колонізації слизової сечового міхура, що супроводжується незначно вираженою запальною реакцією.

 На основі адгезивного механізму в експерименті на щурах розроблений ефективний метод профілактики сечової інфекції з використанням А-бактерину.

**Ключові слова:** вірус, адгезія, колонізація, сечова інфекція, бактеріурія, морфологічні зміни.

**АННОТАЦИЯ**

Павлюк С.А. Клинико-морфологическая характеристика поражения почек при инфекционных заболеваниях и нефропатиях бактериальной и вирусной этиологии.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специаль-ности 14.01.06 – урология. Государственное учреждение «Институт урологии АМН Украины». Киев, 2009.

В дисертации установлена существенная роль острой респираторной вирусной инфекции в провокации обострения хронического воспалительного процесса в почках. У 94 обследованных больных наблюдался острое начало пиелонефрита.

Для решения поставленных в работе задач обследовано 310 больных в возрасте от 3 недель до 78 лет. Женщин - 165 (53,2 %), мужчин - 145 (46,8 %).

Исследованию подвергались больные, которые госпитализированы на стационарное обследование и лечение в урологическое отделение Днепропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова и отделения инфекционной больницы города Днепропетровска. Для определения клинических манифестаций заболевания, этапности и эффективности диагностических и лечебных процессов проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с установленным диагнозом острый неспецифический пиелонефрит, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), кишечные инфекции (сальмонеллез, клебсиэллез), вирусный гепатит В и дифтерия. Диагноз во всех случаях был верифицирован на основании данных стандартных схем диагностики. Больные распределены на VI групп: І группа – 94 больных клиники урологии областной больницы им. И.И. Мечникова с острым первичным двусторонним пиелонефритом, 60 из них накануне перенесли ОРВИ, а 34 – грипп (1994-2001 гг.). ІІ группа – 123 больных ОРВИ инфекционной больницы города Днепропетровска (1995-1998 гг.), у которых выявлены изменения мочи (гематурия, протеинурия, цилиндрурия). ІІІ группа – 36 больных вирусным гепатитом В инфекционной больницы города Днепропетровска (1997 г.), у которых в моче определены гематурия, протеинурия, цилиндрурия. ІV группа – 23 больных больницы города Днепропетровска (1994-2005 гг.), которые умерли в результате неблагоприятного течения вирусного гепатита В. V группа – 20 больных инфекционной больницы города Днепропетровска (1994-2005 гг.), которые умерли в результате неблагоприятного течения токсической формы дифтерии ротоглотки.VІ група – 14 пациентов больницы города Днепропетровска (1994-2005 гг.), которые умерли в результате неблагоприятного течения острых кишечных инфекций: клебсиэллез - 5, сальмонеллез – 9.

Госпитализация больных в стационар проводилась ургентно. Почти 20% больных поступили в клинику с обострением хронического пиелонефрита, который развился во время (или после) гриппа, гепатита и других инфекционных заболеваний. Вирусное поражение почек во время эпидемии отмечено у 33,7% больных. Изучение аутопсийных данных детей, которые умерли от тяжелого течения гриппа показало поражение почек у 53,4% случаев.

Поражение почек и почечная недостаточность, которые возникают при тяжелых системных кишечных инфекциях, дифтерии и вирусном гепатите В, значительно ухудшают прогноз течения болезни и могут определять летальный исход. Грамнегативная инфекция, благодаря наличию на поверхности клеточных мембран молекул эндотоксина, обеспечивает в организме развитие каскада медиаторных реакций, которые приводят к инфекционно-токсическому шоку и полиорганным нарушениям, где почки являются не только результатом побочного воздействия инфекционного процесса, а и одним из основных органов-мишеней. Доказана роль лимфатической системы в механизмах компенсации нарушения дренажа интерстиция и перенаполнения системы канальцев в период токсинемии и развитие полиорганных нарушений, что диктует необходимость поиска новых способов как детоксикации с учетом эндолимфатического введения антитоксической сыворотки, так и разработки тактики коррекции гломерулярных и тубуло-интерстициальных поражений почек с обеспечением нормализации пассажа мочи.

Диссертация посвящена изучению вопроса новых патогенетических механизмов при воспалительных заболеваниях почек бактериальной и вирусной этиологии. Большое внимание уделено адгезии и колонизации микроорганизмов к эпителию мочевыделительной системы, с целью создания новых методов диагностики, лечения и профилактики воспалительных и инфекционных заболеваний.

Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что изменение проницаемости слизистой мочевого пузыря и нарушения покрывающего ее защитного слоя слизи приводит к развитию максимально выраженных патологических изменений в присутствии уропатогенной флоры. Выделение микрофлоры, введенной в мочевой пузырь из ткани почек и печени, у животных связано с наличием рефлюкса мочи и в последующее транслокацией микрофлоры. Попадая в мочевые пути, условно патогенная микрофлора приводит к колонизации и развитию сначала цистита, а потом и пиелонефрита. Введение в мочевые пути аэрококков не вызывает воспалительного процесса. Результаты посевов мочи свидетельствуют о длительном пребывание аэрококков в мочевых путях экспериментальных животных, что свидетельствует о длительной их колонизации. Данные о способности аэрококков к колонизации слизистых и раневых поверхностей, сопоставляется с возможностью вытеснения и подавления патогенной флоры, что дает возможность предложить разработку метода лечения и профилактики мочевой инфекции с использованием введения аэрококков в мочевые пути. При введении аэрококков в мочевой пузырь (по катетеру, эпицистостомическому дренажу) позволит не только предупреждать инфицирование мочевого пузыря, а и использовать это направление и с лечебной целью, что в свою очередь позволит прерывать патологическую цепь инфицирования верхних мочевых путей восходящим путем.. Введение аэрококков в полостную систему почек (ретроградно, или антеградно) возможно с лечебной целью. Транслокация аэрококков не приводит к патологическим изменениям. Эффективность этих лечебно-профилактических мероприятий требует более глубокого изучения.

На основе адгезивного механизма в эксперименте на крысах разработан эффективный метод профилактики мочевой инфекции с использованием А-бактерина.

**Ключевые слова:** вирус, адгезия, колонизация, мочевая инфекция, бактериурия, морфологические изменения.

**ANNOTATION**

Pavluk S.O. Clinico-moprhological characteristic of kidney lesions in infectious diseases and nephropathies of bacterial and viral etiology. – A manuscript.

Thesis for obtaining Candidate’s Degree in medical sciences in specialty 14.01.06 – urology. The “Urology Institute of the ASU” state establishment. Kiev, 2009.

The thesis covers the issues of the acute respiratory infection role in provoking the exacerbation of chronic inflammatory process in kidneys. The acute beginning of pyelonephritis was observed in 94 examined patients. Their hospitalization to an out-patient department was performed in an urgent way. Almost 20% of the patients appeared in the hospital with the exacerbation of chronic pyelonephritis, which developed during (or after) influenza, hepatitis and other infectious diseases. Viral lesion of kidneys during the epidemics is observed in 33.7% of the patients. The studies of autopsic data of the children that died of complicated course of influenza revealed kidney damage in 53.4% of case.

Kidney lesion and insufficiency which develop in complicated system intestinal infections, diphtheria and viral hepatitis B, aggravate the prognosis of the course of the disease and determine lethal outcome. Because of the presence of its surface of the cellar membranes of endotoxine molecules, the gram-negative infection preconditions in the organism the development of the cascade of mediator reactions, which lead to infectious toxic shock and polyoprganic damages where kidneys are not only the result of the side influence of infectious process, but also one of the main target organs.

The author proves the role of kidney lymphatic system in compensatory mechanisms of drainage damage interstition and overflow of the canaliculi system during the period of toxinemia and polyoprganic damages development, which determines the necessity of search for new ways of detoxication considering endolymphatic injection of anti-toxic serum as well as elaboration of the methods of correcting glomerular and tubulo-interstitial kidney lesions with provision of urine passage normalization.

The thesis is dedicated to the studies of the issue of new pathogenetic mechanisms of kidney lesion in diseases of bacterial and viral etiology. Great attention is paid to microorganisms adhesion and colonization to the urinary excretion epithelium in order to create new methods of diagnostics, treatment and prophylactic of inflammatory and infectious diseases.

The performed experimental researches showed that the change of penetration of the urinary bladder mucous membrane and the damage of superficial protective mucous layer lead to the development of ultimately expressed pathological changes in the presence of uropathogenic flora. The excretion of the micro flora introduced into the urinary bladder from liver and kidney tissues is connected in animals with the presence of the urines reflex and following micro flora translocation. Getting into urinary tracts, pathogenic micro flora leads to their colonization and development firstly of cystitis and then pyelonephritis. The introduction of the aerococci into urinary tracts does not induce inflammatory process. The seeding results witness to the long-term presence of the aerococci in urinary tracts of experimental animals, which proves the fact of their colonization. The data of the aerococci ability to colonize mucous and wound surfaces are compared with the possibility of supplanting of pathogenic micro flora, which give an opportunity to offer and elaboration of methods of treatment and prophylactic of urinary infection with the aerococci introduction into urinary tracts. During the aerococci introduction into urinary bladder (through a catheter, an epicystostomic drainage) there is a possibility of pathogenic micro flora supplanting with its further colonization of the mucous membrane. The given approach will make it possible to break the chain of pathogenesis of the superior pyelonephritis. In its turn, the utilization of the aerococci introduction into the kidney cavity gives an opportunity to treat pyelonephritis through nephrostomic drainage and urinary excretion catheter. The aerococci translocation does not lead to pathological changes. At the present moment, the effectiveness of this treatment and prophylactic events demands deeper studies in order to be used with the patients suffering from the infection of urinary tracts and pyelonephritis. The instillation into the urinary bladder of the aerococci suspense leads to the prolonged colonization of the urinary bladder mucous membrane, which is accompanied by insignificantly expressed inflammatory reaction.

 On the basis of adhesive mechanism used in the experiment with rats an effective method of prophylactic of the urinary infection with the help of A-bacterine is elaborated.

**Key words:** virus, adhesion, colonization, urinary infection, bacteriuria, morphological changes.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>