

УДК 616.61-002.31:612.118.223

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПРИ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ И НЕОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

COMPLEMENT SYSTEM AND CYTOKINE SPECTRUM AT ACUTE NONOBSTRUCTIVE AND OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS

А.Р. Джаримок¹, М.Ю. Маврин¹, М.Н. Шатохин¹, С.В. Чирков¹,
И.М. Холименко², Н.А. Быстрова²

A.R. Dzharimok¹, M.Yu. Mavrin¹, M.N. Shatokhin¹, S.V. Chirkov²,
I.M. Kholimenko², N.A. Bystrova²

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России,
урологический центр НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги»
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 84

² Курский государственный медицинский университет
Россия, 305038, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

¹ Russian Medical Academy of Postgraduated Formation of the Russian Ministry of Health,
Urological Center Scientific
Clinical Center of Russian Railways
Russia, Moscow, 125367, Volokolamskoye Highway, 84

² Kursk State Medical University
Russia, Kursk, 305041, K. Marksa St., 3

E-mail: sh.77@mail.ru

Ключевые слова: иммунный статус, острый необструктивный и обструктивный пиелонефрит, комплемент, цитокины.

Key words: immune status, acute nonobstructive and obstructive pyelonephritis, complement, cytokines.

Аннотация. Цель: изучение состояния иммунного статуса до и после стандартного лечения при остром необструктивном и обструктивном пиелонефрите (ОНП, ООП). Материалы и методы. Обследована система комплемента и параметры цитокинов плазмы крови 56 пациентов с различными формами острого пиелонефрита, рандомизированных по возрасту, полу, минимальному количеству сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии. Результаты и их обсуждение. У пациентов с ОНП, ООП до начала лечения выявлена активация системы комплемента, повышенный уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ α , ИФ γ со сниженной продукцией противовоспалительных цитокинов, недостаточная коррекция иммунных нарушений после комплексного лечения. Заключение. Выявленные различия в направленности и выраженности изменений иммунных показателей при ОНП и ООП возможно использовать для дифференциальной диагностики и внедрения методов дифференцированной иммунореабилитации.

Resume. Objective: To study the state of the immune status before and after the standard treatment for acute nonobstructive and acute obstructive pyelonephritis (ANP and AOP). Materials and methods. Examined the complement system and blood parameters of plasma cytokines 56 patients with different forms of acute pyelonephritis, randomized by age, sex, the minimum number of co-morbidities in remission. Results and its discussion. Patients with ANP, the AOP prior to treatment revealed the activation of the complement system, increased levels of TNF, IL-1.beta, IL-6, IL-8, IF α , IF γ with decreased production of anti-inflammatory cytokines, insufficient correction of immune disorders after comprehensive treatment. Conclusion. The differences in the direction and intensity of the changes of immune parameters in the ANP and the AOP can be used for differential diagnosis and methods of implementation of differentiated immunorehabilitation.

Введение

Развитие, течение и исход воспалительной реакции во многом зависит от состояния врожденного и адаптивного иммунитета, обязательными компонентами которого является цитокиновая сеть и система комплемента [Шатохин и др., 2011; Конопля и др., 2015; Конопля и др., 2015]. По мере про-

грессирования бактериально-воспалительного процесса в почке и возникновения хронического течения заболевания развивается иммунологическая недостаточность. Это связано с персистенцией микроорганизмов, пролонгированным антигенным воздействием, приводящим к истощению резервных возможностей иммунной системы, и иммунодепрессивным действием длительной антибактериальной терапии [Прокопенко и др., 1997; Конопля и др., 2006; Шатохин и др., 2009; Хаитов и др., 2010; Конопля и др., 2013].

Известно, что у пациентов с острым пиелонефритом выявляется лейкоцитоз, лимфопения, увеличение гранулоцитов, IgG, повышенная активность комплемента, супрессия Т-зависимого звена иммунитета, дисбаланс гуморальной системы по В-клеткам и иммуноглобулинам, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение уровня противо- и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-4, ФНО, ИФУ, МСР-1) [Земсков и др., 2007; Бельчусова и др., 2012; Бычковских и др., 2012; Дранник и др., 2013].

Согласно одной из наиболее используемых классификаций, острый пиелонефрит разделяют на серозный, гнойный и некротический папиллит, и от формы клинического течения зависит характер лечения. При первичном (необструктивном) серозном пиелонефрите показано консервативное лечение, при вторичном (обструктивном) серозном помимо антибактериальной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии необходимо хирургическое лечение [Глыбочко, Аляев, 2012; Аль-Шукри, Ткачук, 2012; Глыбочко, Аляев, 2014]. Таким образом, благоприятный исход острого пиелонефрита зависит от состояния иммунного статуса, формы клинического течения и эффективности стандартного лечения. В связи с этим необходимость изучения изменений иммунного статуса у больных острым пиелонефритом до и после стандартного лечения в строго подобранных группах является крайне актуальной.

Цель работы

Изучить состояние системы комплемента и цитокинового статуса до и после проведенного стандартного лечения при остром серозном обструктивном и необструктивном пиелонефрите.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились пациенты с диагнозом острый серозный первичный (необструктивный) и вторичный (обструктивный) пиелонефрит, проходившие стационарное лечение в период 2014–2015 гг. в урологическом центре НУЗ Научный клинический центр ОАО «РЖД». Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование по стандартам.

Под постоянным наблюдением было 56 пациентов (60% 34 женщины и 40% 22 мужчины в возрасте 41.5 \pm 3.9 лет) с верифицированным диагнозом, подтвержденным клиническими и инструментальными методами обследования: острый серозный необструктивный (ОНП) (1 группа) и острый серозный обструктивный пиелонефрит (ООП) (2 группа), рандомизированных по возрасту, минимальным сопутствующим заболеваниям в стадии ремиссии.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз ОНП и ООП, вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов и нефармакологических методов воздействия, уровень простатспецифического антигена (PSA) у лиц мужского пола ниже 4.0 нг/мл, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения были: двусторонний процесс (блок выделительной функции обеих почек), наличие специфических инфекций, передаваемых половым путем, наличие инфравезикальной обструкции, соматической патологии в стадии неполной ремиссии и стадии обострения, аллергических реакций на проводимое лечение, уровень простатспецифического антигена (PSA) у лиц мужского пола выше 4.0 нг/мл, отказ от проводимого исследования.

Больные первой группы получали консервативную терапию: внутривенную антибактериальную, состоящую из комбинации антибиотиков разных групп (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны), инфузионно-дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию, применение дезагрегантов, антикоагулянтов и витаминов (витамин С). Пациентам второй группы выполнялось оперативное пособие на пораженной почке с целью ее дренирования, включающее в себя чрескожную нефростомию или стентирование мочеточника. После дренирования назначалась стандартная антибактериальная терапия, состоящая из комбинации антибиотиков разных групп (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны), инфузионно-дезинтоксикационная (400 мл физиологического раствора), противовоспалительная терапия, применение дезагрегантов, антикоагулянтов и витаминов (витамин С).



Забор крови производили до начала лечения и оперативного вмешательства и перед выпиской на 10 сутки после начала лечения. Группа контроля включала 15 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Уровень цитокинов (фактора некроза опухоли - ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона α и γ (ИФ α , ИФ γ), ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста интерлейкина-1 - РАИЛ) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм с использованием коммерческих наборов. Компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}) и фактор Н определяли диагностическим набором с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента (СК) и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C₁-ингибитора определяется хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (М), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel (2010). Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с p<0.05 [Лакин, 1980].

Результаты и их обсуждение

До лечения как при ОНП, так и ООП отмечаются однотипные изменения в стандартных лабораторных показателях (в крови – лейкоцитоз с повышением уровня палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфопения, повышение СОЭ, индексов лейкоцитарного токсического и сдвига лейкоцитов, повышение креатинина (особенно при ООП), СРБ, в моче – лейкоцитурия, эритроцитурия, микроальбуминурия, повышение содержания эпителиальных клеток). Кроме этого, в сыворотке крови и моче пациентов с ООП выявлено снижение концентрации цистатина, а у больных ОНП – в моче белка. Проведенное стандартное лечение способствовало нормализации или значительной коррекции всех измененных показателей.

У пациентов с ОНП до начала лечения в плазме периферической крови установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО в 3.6 раза, ИЛ-6 в 4.8 раз, ИЛ-8 в 2 раза), ИФ α и ИФ γ соответственно в 2.4 и 4.5 раз. В отношении противовоспалительных цитокинов выявлено их разнонаправленное изменение (повышение ИЛ-4 в 5.7, ИЛ-10 в 7.9 раз и снижение РАИЛ в 2.3 раза). Уровень ИЛ-1 β статистически не изменился. После проведенного стандартного лечения нормализовалось содержание ИФ α , корригировалась в сторону значений доноров содержание ИЛ-6, ИФ γ , ИЛ-10, РАИЛ, еще в большей степени повышался уровень ИЛ-4, без изменений остались концентрации остальных исследованных цитокинов (табл. 1).

Таблица 1
Table. 1

Цитокиновый спектр плазмы крови при остром необструктивном и обструктивном пиелонефрите (M \pm m)
The cytokine spectrum of blood plasma in acute nonobstructive and obstructive pyelonephritis (M \pm m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с пиелонефритом			
			Необструктивным		Обструктивным	
		До лечения		После лечения		
ФНО	пкг/мл	5.2 \pm 0.6	18.9 \pm 3.1 ^{*1}	17.4 \pm 2.2 ^{*1}	30.1 \pm 4.2 ^{*1,2}	16.3 \pm 3.3 ^{*1,4}
ИЛ-1 β	пкг/мл	3.1 \pm 0.4	3.3 \pm 0.2	3.8 \pm 0.3	5.1 \pm 0.3 ^{*1,2}	4.0 \pm 0.4 ^{*1,4}
ИЛ-6	пкг/мл	1.7 \pm 0.2	8.2 \pm 0.9 ^{*1}	4.1 \pm 1.0 ^{*1,2}	17.3 \pm 2.5 ^{*1,2}	10.3 \pm 2.0 ^{*1,4}
ИЛ-8	пкг/мл	21.2 \pm 2.1	43.1 \pm 4.8 ^{*1}	36.2 \pm 4.0 ^{*1}	45.8 \pm 5.2 ^{*1}	37.9 \pm 6.0 ^{*1}
ИФ α	пкг/мл	5.9 \pm 0.7	14.2 \pm 1.3 ^{*1}	6.2 \pm 1.1 ^{*2}	52.3 \pm 8.8 ^{*1,2}	20.1 \pm 3.8 ^{*1,4}
ИФ γ	пкг/мл	0.29 \pm 0.02	1.3 \pm 0.08 ^{*1}	0.42 \pm 0.04 ^{*1,2}	3.9 \pm 0.6 ^{*1,2}	2.7 \pm 0.2 ^{*1,4}
ИЛ-4	пкг/мл	0.3 \pm 0.02	1.7 \pm 0.2 ^{*1}	3.1 \pm 0.3 ^{*1,2}	4.8 \pm 0.5 ^{*1,2}	5.3 \pm 0.6 ^{*1}
ИЛ-10	пкг/мл	4.3 \pm 0.3	34.0 \pm 2.1 ^{*1}	20.7 \pm 1.8 ^{*1,2}	43.5 \pm 2.7 ^{*1,2}	20.0 \pm 1.1 ^{*1,4}
РАИЛ	пкг/мл	559.0 \pm 25.1	248.3 \pm 3.6 ^{*1}	326.0 \pm 14.2 ^{*1,2}	304.5 \pm 8.9 ^{*1,2}	275.2 \pm 10.4 ^{*1,4}

Примечание: на этой и таблице 2 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p < 0.05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия

У больных ООП выявлены однонаправленные, но значительно более выраженные изменения цитокинового спектра: повышение уровня ФНО в 5.8 раз, ИЛ-1 β в 1.6 раз, ИЛ-6 в 10.1 раз, ИЛ-8 в 2.2 раз, ИФ α и ИФ γ соответственно в 8.9 и 13.4 раз, ИЛ-4 и ИЛ-10 в 16 и 10.1 раз, снижение РАИЛ в 1.8 раз. После лечения не изменилось, по сравнению поступления в клинику, содержание ИЛ-8 и ИЛ-4, еще в большей степени снижался уровень РАИЛ, концентрация остальных исследованных цитокинов корректировалась, но не до уровня здоровых доноров (табл. 1).

Исследование системы комплемента установило у пациентов с ОНП перед началом лечения в плазме крови изменения 3 показателей из 7: повышение содержания С₃-компонента комплемента на 28.6% и С_{5a} на 22.4% и снижение ингибитора системы комплемента фактора Н на 46.1%. После проведенного лечения все параметры системы комплемента оказались в пределах нормы, за исключением фактора Н (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Показатели системы комплемента плазма крови при остром необструктивном и обструктивном пиелонефрите (M \pm m)
Indicators of the complement system of blood plasma in acute nonobstructive and obstructive pyelonephritis (M \pm m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с пиелонефритом			
			Необструктивным		Обструктивным	
		До лечения		После лечения		
С ₃	мг/дл	67.0 \pm 3.6	93.8 \pm 4.3 ^{*1}	65.1 \pm 3.1 ^{*2}	111.3 \pm 4.6 ^{*1,2}	63.0 \pm 2.5 ^{*4}
С _{3a}	нг/мл	43.4 \pm 4.3	40.8 \pm 3.7	42.4 \pm 5.0	56.1 \pm 4.0 ^{*1,2}	48.1 \pm 3.3 ^{*4}
С ₄	мг/дл	20.8 \pm 1.5	21.8 \pm 1.7	19.6 \pm 1.4	26.7 \pm 2.0 ^{*1,2}	17.8 \pm 1.9 ^{*4}
С ₅	нг/мл	6.2 \pm 0.2	6.3 \pm 0.3	5.9 \pm 0.4	8.3 \pm 0.3 ^{*1,2}	5.5 \pm 0.5 ^{*4}
С _{5a}	нг/мл	3.8 \pm 0.07	4.9 \pm 0.1 ^{*1}	3.7 \pm 0.2 ^{*2}	12.6 \pm 1.4 ^{*1,2}	6.1 \pm 0.9 ^{*1,4}
С ₁ -инг.	мкг/мл	250.1 \pm 12.3	221.7 \pm 14.1	243.8 \pm 15.0	302.5 \pm 14.8 ^{*1,2}	287.7 \pm 13.2 ^{*1}
Фактор Н	мкг/мл	103.0 \pm 5.7	55.5 \pm 6.8 ^{*1}	57.7 \pm 3.4 ^{*1}	82.0 \pm 4.4 ^{*1,2}	88.5 \pm 5.7 ^{*1}

У пациентов с ООП изменения оказались более значительными, так как выявлено повышение всех компонентов системы комплемента от 22.1 до 69.8% и разнонаправленное изменение ингибиторов – повышение С₁-инг. на 17.3% и снижение фактора Н на 20.4%. После проведенного комплексного лечения уровень С₃, С_{3a}, С₄, С₅ –компонентов комплемента нормализовался, а С_{5a} корректировался. Концентрация ингибиторов осталась на уровне начала лечения (табл. 2).

Для медицинской практики представляет большой интерес характер и степень изменения показателей системы комплемента и сети цитокинов при ОНП и ООП на начальной стадии заболевания.

При анализе исследованных 16 показателей у пациентов с ОНП и ООП до начала лечения установлено статистически достоверная разность 15 из них (93.8%) в абсолютном отношении, и, что значимо, 5 показателей (С_{3a}, С₄, С₅, С₁-инг. и ИЛ-1 β) у пациентов ООП оказались выше нормальных значений у больных ОНП (табл. 1, 2).

За последние годы наблюдается увеличение частоты пиелонефрита и нередко атипичного его течения, особенно при ненарушенном оттоке мочи. Это обусловлено как улучшением диагностики, так и возросшей вирулетностью микроорганизмов, изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие измененных иммунных реакций. Острый инфекционно-воспалительный процесс может заканчиваться выздоровлением, но после перенесенного острого гнойного пиелонефрита до 40% случаев может развиваться хронический пиелонефрит [Кривобок, 2010; Гончарова и др., 2012; Попков и др., 2013; Строева, 2015].

При первичных формах острого пиелонефрита современные ультразвуковые и рентгеновские методы (КТ, МРТ) информативны лишь при наличии выраженной деструкции паренхимы почек (абсцессы, карбункулы). Апостематозные разновидности диагностировать с их помощью трудно, а диагностическая ценность стандартных лабораторных методов, позволяющих оценить особенности общих реакций организма, невелика, что отмечено и в нашей работе. Имеющиеся публикации относительно иммунных нарушений при остром пиелонефрите касаются или отдельных ее сторон, или противоречивы, или при этом используются различные классификации данной патологии. В определенной мере это связано с проведением исследований на первично выявленных больных в активной фазе болезни, когда в принципе затруднена диагностика дефектов иммунного статуса вследствие адаптивной его реакции на воспаление [Литвинов и др., 2008; Аль-Шукри, Ткачук, 2012; Снопков и др., 2013; Никуличева и др., 2014;].

Цитокины являются основными гуморальными факторами воспаления, необходимыми для реализации функций врожденного иммунитета. В развитии воспаления участвуют три группы цитокинов – провоспалительные, хемокины и колониестимулирующие. Цитокинам также принадлежит роль в ограничении воспалительной реакции. Основная роль воспалительных цитокинов – организация местной воспалительной реакции: усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, усиление кислородного метаболизма клеток, стимуляция выработки цитокинов, бактерицидных пептидов и др. При их избыточной продукции они попадают в кровоток и вызывают системное проявление воспаления: повышение температуры тела, стимуляцию синтеза белков острой фазы, действие на нервную и эндокринную системы, в высоких дозах вызывают развитие патологических эффектов. Интерфероны образуют автономную группу цитокинов, проявляющую антивирусную активность, усиление защиты от внутриклеточных патогенов, противоопухолевое действие и регуляторные свойства [Серебренникова и др., 2008; Воронина и др., 2014; Локтионов и др., 2015].

Система комплемента представляет собой мощный инструмент как для защиты организма от патогенов, так и для удаления апоптотических клеток, является одной из главных частей врожденной иммунной системы, а ее активация служит для связи врожденного и адаптивного иммунного ответа. Комплемент в качестве защитной системы организма имеет определенное преимущество перед цитотоксическими клетками, так как его компоненты представляют собой растворимые молекулы, которые синтезируются и секретируются множеством типов клеток, такими, как макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. [Локтионов и др., 2013; Хаитов и др., 2010; Ярилин, 2010].

У пациентов с острым серозным обструктивным и необструктивным пиелонефритом до начала комплексного лечения выявлены однотипные изменения систем комплемента и цитокиновой сети: активация системы комплемента и синтеза цитокинов со сниженной продукцией противовоспалительных. Но следует отметить, что направленность и выраженность исследованных иммунных показателей оказались статистически разными, что важно для изучения патогенеза данных форм острого пиелонефрита. Недостаточная коррекция иммунных нарушений после комплексного лечения, как ОНП, так и ООП, свидетельствует о необходимости применения при обеих формах острого пиелонефрита с самого начала лечения иммунокорректирующих средств и методов.

Список литературы References

- Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. 2012. Урология: учебник, 480.
Al-Shukri S.H., Tkachuk V.N. 2012. Urologiya: uchebnik [Urology: textbook], 480. (in Russian)
- Бельчусова Л.Н., Гурьянова Е.А., Белова А.Н. 2012. Динамика иммунологических показателей крови в процессе терапии у больных хроническим пиелонефритом. Вестник Чувашского университета, 3: 304–309.
Bel'chusova L.N., Gur'janova E.A., Belova A.N. 2012. Dinamika immunologicheskikh pokazatelej krovi v processe terapii u bol'nyh hronicheskim pielonefritom [Dynamics of immunologic indicators of a blood in the course of therapy at patients with a chronic pyelonephritis]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 3: 304–309. (in Russian)
- Бычковских В.А., Долгушин И.И., Коробейникова Э.Н. 2012. Сравнительное исследование показателей иммунитета и состояния про- и антиоксидантной систем у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в активной и латентной стадии заболевания. Клиническая лабораторная диагностика, 5: 43–46.
Bychkovskih V.A., Dolgushin I.I., Korobejnikova E.N. 2012. Sravnitel'noe issledovanie pokazatelej immuniteta i sostojaniya pro- i antioksidantnoj sistem u bol'nyh s hronicheskim pielonefritom edinstvennoj pochki v aktivnoj i latentnoj stadii zabolevaniya [Comparative research of indicators of immunity and a state about - and antioxidative systems at patients with a chronic pyelonephritis of the only kidney in an active and latent stage of a disease]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 5: 43–46. (in Russian)
- Воронина Е.Ю., Ласков В.Б., Шульгинова А.А., Конопля А.И. 2014. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 1: 52–58.
Voronina E.Ju., Laskov V.B., Shul'ginova A.A., Konoplja A.I. 2014. Citokinovyy spektr u bol'nyh hronicheskoy ishemiej mozga (discirkulyatornoj jencefalopatiej) i korrekcija ego narushenij [Cytokine range at patients with a chronic ischemia of a brain (distsirkulyatorny encephalopathy) and correction of its disturbances]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 1: 52–58. (in Russian)
- Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. 2014. Интегративная урология. Руководство для врачей. М.: ИД «Медфорум», 432.
P.V. Glybochko, Ju.G. Aljaeva. 2014. Integrativnaya urologiya. Rukovodstvo dlya vrachej [Integrative Urology. Guidelines for doctors]. Moscow, «Medforum», 432. (in Russian)
- Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. 2012. Практическая урология. М.: ИД «Медфорум», 352.
P.V. Glybochko, Ju.G. Aljaeva. 2012. Practical urology [Prakticheskaya urologiya]. Moscow. «Medforum», 352. (in Russian)
- Гончарова Ю.М., Кузьменко В.В., Кузьменко А.В. 2012. Перспективные направления в лечении острого пиелонефрита. Вестник новых медицинских технологий, XIX (2): 291–295.
Goncharova Ju.M., Kuz'menko V.V., Kuz'menko A.V. 2012. Perspektivnye napravlenija v lechenii ostrogo pielonefrita [The perspective directions in treatment of an acute pyelonephritis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy, XIX (2): 291–295. (in Russian)



Дранник Г.Н., Дриянская В.Е., Гайсенюк Ф.З., Руденко М.Ю., Степанова Н.М., Багдасарова И.В., Савченко В.С., Лавренчук О.В., Руденко А.В., Кругликов В.Т. 2013. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита. Иммунология, аллергология, инфектология, 13 (1): 13–19.

Drannik G.N., Drijanskaja V.E., Gajsenjuk F.Z., Rudenko M.Ju., Stepanova N.M., Bagdasarova I.V., Savchenko V.S., Lavrenchuk O.V., Rudenko A.V., Kruglikov V.T. 2013. Faktory mezhkletочноj kooperacii v immunogeneze pielonefrita [Factors of intercellular cooperation in a pyelonephritis immunogenesis]. Immunologiya, allergologiya, infektologiya. 13 (1): 13–19. (in Russian)

Земсков А.М., Земсков В.М., Коротких И.Н., Земсков М.А., Коротких Н.Н. 2007. Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. М.: «Триада-Х», 159.

Zemskov A.M., Zemskov V.M., Korotkih I.N., Zemskov M.A., Korotkih N.N. 2007. Immunnye rasstroystva i ikh korrektsiya pri gnoyno-vozpалitel'nykh protsessakh [Immune disorders and their correction at pyoinflammatory processes]. Moscow «Triada-H», 159. (in Russian)

Конопля А.А., Евстигнеева И.В., Гаврилюк В.П., Караулов А.В. 2015. Нарушения иммунитета и их коррекция при хроническом сальпингоофорите. Физиология и патология иммунной системы, 19 (9): 3–15.

Konoplya A.A., Evstigneeva I.V., Gavriljuk V.P., Karaulov A.V. 2015. Narusheniya immuniteta i ikh korrektsiya pri hronicheskom salpingooforite. Fiziologiya i patologiya immunnnoy sistemy [Violations of the immune system and their correction in chronic salpingooforite. Physiology and pathology of the immune system]. 19 (9): 3–15. (in Russian)

Конопля А.И., Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П., Маврин М.Ю. 2013. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. Урология, 4: 99–103.

Konoplya A.I., Teodorovich O.V., Shatohin M.N., Gavriljuk V.P., Mavrin M. Ju. 2013. Hronicheskij prostatit, adenoma predstatel'noj zhelezy i immunitet: narusheniya i korrektsiya. [Chronic prostatitis, adenoma of a prostate and immunity: disturbances and correction]. Urologija, 4: 99–103. (in Russian)

Конопля А.И., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П., Караулов А.В. 2015. Иммунологические проблемы хронического простатита. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2: 29–34.

Konoplya A.I., Shatohin M.N., Gavriljuk V.P., Karaulov A.V., 2015. Immunologicheskie problemy hronicheskogo prostatita [The immunological problems chronic prostatitis]. Immunologiya, allergologiya, infektologiya, 2: 29–34. (in Russian)

Конопля А.И., Шестаков С.Г., Братчиков О.И., Прокопенко Л.Г., Шумакова Е.А. 2006. Аденома предстательной железы, осложненная хроническим простатитом. Курск: Изд-во КГМУ, 232.

Konoplya A.I., Shestakov S.G., Bratchikov O.I., Prokopenko L.G., Shumakova E.A. 2006. Adenoma predstatel'noy zhelezy, oslozhnennaya khronicheskim prostatitom [Prostate adenoma complicated by chronic prostatitis]. Publishing Kursk State Medical University, 232. (in Russian)

Кривобок А.Г. 2010. Иммунологические критерии серозного и гнойного калькулезных пиелонефритов. Загальна патологія та патологічна фізіологія, 5 (1): 157–162.

Krivobok A.G. 2010. Immunologicheskie kriterii seroznogo i gnojnogo kal'kuleznyh pielonefritov. [Immunologic criteria of serous and purulent calculous pyelonephritis]. Zagal'na patologija ta patologichna fiziologija. 5 (1): 157–162. (in Russian)

Лакин Г.Ф. 1980. Биометрия, 75.

Lakin G.F. 1980. Biometriya [Biometrics.], 75. (in Russian)

Литвинов В., Черепяхина Н., Санаев А., Котенко О., Матушевский И., Величковский Б., Винницкий Л., Перлин Д., Демкин В., Сучков С. 2008. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммуногенодиагностики. Врач, 1: 12–17.

Litvinov V., Cherepahina N., Sanaev A., Kotenko O., Matushevskij I., Velichkovskij B., Vinnickij L., Perlin D., Demkin V., Suchkov S. 2008. Hronicheskij pielonefrit: osobennosti immunopatogeneza i principy klinicheskoy immunogenodiagnostiki. [Chronic pyelonephritis: features of an immunopathogenesis and principles of a clinical immunogenodiagnostika]. Vrach, 1: 12–17. (in Russian)

Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В. 2013. Острый панкреатит как клинко-иммунологическая проблема. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика, 17 (11): 3–17.

Loktionov A.L., Konoplja A.I., Evsegneeveva I.V. 2013. Ostryj pankreatit kak kliniko-immunologicheskaja problema. Fiziologija i patologija immunnnoy sistemy [Acute pancreatitis as clinic and immunologic problem. Physiology and pathology of immune system]. Immunofarmakogenetika. 17 (11): 3–17. (in Russian)

Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунев М.А., Караулов А.В. 2015. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Иммунология, 36 (5): 319–328.

Loktionov A.L., Konoplja A.I., Lunev M.A., Karaulov A.V. 2015. Immunnye i oksidantnye narusheniya v patogeneze vozpалitel'nyh zabolevanij parodonta. [Immune and oxidativ disturbances in a pathogenesis of inflammatory diseases of a parodont]. Immunologija. 36 (5): 319–328. (in Russian)

Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш., Карпина Н.С., Лехмус Т.Ю., Вагапова Д.Р., Алонова С.В. 2014. Иммуновоспалительные маркеры хронического пиелонефрита. Бюллетень ВСИЦ СО РАМН, 95 (1): 45–49.

Nikulicheva V.I., Safuanova G.Sh., Karpina N.S., Lehmus T.Ju., Vagapova D.R., Alonova S.V. 2014. Immunovospalitel'nye markery hronicheskogo pielonefrita. [Immunoinflammatory markers of a chronic pyelonephritis]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk. 95 (1): 45–49. (in Russian)

Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Вараксин Н.А. 2013. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите. Саратовский научно-медицинский журнал, 9 (1): 110–115.

Popkov V.M., Dolgov A.B., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Varaksin N.A. 2013. Mochevye biomarkery pri ostrom pielonefrite. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Urinary biomarkers at an acute pyelonephritis. Saratov journal of medical scientific]. 9 (1): 110–115. (in Russian)

Прокопенко Л.Г., Конопля Е.Н., Ласкова И.Л., Конопля А.И., Лазарев А.И. 1997. Метаболическая коррекция токсических и лекарственных иммунопатий. Курск: Изд-во КГМУ, 188.

Prokopenko L.G., Konoplya E.N., Laskova I.L., Konoplya A.I., Lazarev A.I. 1997. Metabolicheskaya korrektsiya toksicheskikh i lekarstvennykh immunopatiy [Metabolic correction of toxic and medicinal immunopathy]. Publishing of Kursk State Medical University, 188. (in Russian)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. 2008. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2). Сибирский медицинский журнал. 8: 5–8.

Serebrennikov S.N., Seminsky I.Zh. 2008. Rol' citokinov v vospalitel'nom processe (soobshhenie 2). [The role of cytokines in the inflammatory process (post 2)]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, 8: 5–8. (in Russian)

Снопков В.Н., Бурмакова А.А., Гонтарев С.Н., Иванов В.А. 2013. Прогностическая значимость показателей системного иммунитета при почечной патологии. Научные ведомости НИУ «БелГУ». Серия: Медицина. Фармация, 154 (11): 222–225.

Snopkov V.N., Burmakova A.A., Gontarev S.N., Ivanov V.A. 2013. Prognosticheskaja znachimost' pokazatelej sistemnogo immuniteta pri pochechnoj patologii. [The prognostic importance of indicators of systemic immunity at renal pathology]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya, 154 (11): 222–225. (in Russian)

Строева Д.Е., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В. 2015. Фототерапия в комплексном лечении острого серозного необструктивного пиелонефрита. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 14 (1): 75–78.

Stroeva D.E., Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V. 2015. Fototerapija v kompleksnom lechenii ostrogo seroznogo neobstruktivnogo pielonefrita. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemakh [Phototherapy in complex treatment of an acute serous not obstructive pyelonephritis. System analysis and control in biomedical systems]. 14 (1): 75–78. (in Russian)

Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. 2010. Иммунология. Норма и патология. М. ОАО «Издательство «Медицина», 752.

Khaitov R.M., Ignateva G.A., Sidorovich I.G. 2010. Immunologiya. Norma i patologiya [Immunology. Norm and pathology]. Moscow, Meditsina, 752. (in Russian)

Шатохин М.Н., Мальцев В.Н., Конопля А.И., Локтионов А.Л. 2009. Иммунокорректирующие эффекты различных лекарственных форм лонгидазы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. Аллергология и иммунология, 10 (2): 243.

Shatokhin M.N., Maltsev V.N., Konoplya A.I., Loktionov A.L. 2009. Immunokorrigiruyushchie efekty razlichnykh lekarstvennykh form longidazy u bol'nykh dobrokachestvenoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy v sochetanii s khronicheskim prostatitom [Immunokorrigiruyushchy effects of various dosage forms of a longidaza at patients of a good-quality giperplaziy prostate gland in combination with chronic prostatitis]. Allergologiya i immunologiya. 10 (2): 243. (in Russian)

Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Маврин М.Ю., Краснов А.В. 2011. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. Урология. 5: 39–42.

Shatokhin M.N., Teodorovich O.V., Konoplya A.I., Gavrilyuk V.P., Mavrin M.Yu., Krasnov A.V. 2011. Immunometabolicheskie narusheniya pri khronicheskom bakterial'nom prostatite i ikh korrektsiya [Immunometabolic disorders at chronic bacterial prostatitis and their correction]. Urologiya. 5: 39–42. (in Russian)

Ярилин А.А. 2010. Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 749.

Yarilin A.A. 2010. Immunologiya [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 749. (in Russian)