

© Е.И.Слободян, Н.Н.Каладзе, А.Л.Говдалюк, 2017
УДК 616.61 – 002.3 – 036.12 – 053.32. – 036.66 : 574.156

Е.И. Слободян, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдалюк

ЦИТОКИНЫ МОЧИ – НЕИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г.Симферополь, Республика Крым, Россия

E.I. Slobodian, N.N. Kaladze, A.L. Govdalyuk

URINE CYTOKINES ARE NONINVASIVE MARKERS OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Department of pediatrics, neonatology, physiotherapy and balneology Medical Academy named after S.I. Georgievskogo of V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Simferopol, Republic of Crimea, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить диагностическую значимость оценки стойкости клинико-лабораторной ремиссии при определении цитокинов мочи у больных с хроническим пиелонефритом (ХП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование были включены 110 детей, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. Группу контроля составили 20 здоровых детей. Комплекс лабораторных исследований включал определение в разовой утренней порции мочи пациентов EGF, TGF- β 1, IGF-1, β 2-МГ, IL-4, IL-10, IL-17 и IL-12 методом твердофазного иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнение значений цитокинов в зависимости от клинической формы заболевания выявило преобладание в моче у больных обструктивным ХП уровней TGF- β 1 и IL-17. Наиболее высокие показатели uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr были получены у пациентов, в анамнезе которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Уровень uIL-10/uCr практически в 2 раза был повышен у детей с обеими клиническими формами ХП. У больных, имевших стаж заболевания до 6 лет, выявлены однонаправленные изменения цитокинов мочи – увеличение как про-, так и противовоспалительных показателей. По мере увеличения продолжительности микробно-воспалительного процесса более 6 лет происходило достоверное снижение относительно контрольной группы уровней uIGF-1/uCr, и uEGF-1/uCr, без значимых изменений со стороны uIL-12/uCr и uIL-10/uCr при сохраняющихся повышенными уровнями uTGF- β 1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-4/uCr. У пациентов с обострениями ХП не чаще одного раза в год, вне зависимости от длительности заболевания, патологических изменений уровней цитокинов не выявлено. Большинство исследуемых показателей имели зависимость от функционального состояния почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышенные концентрации исследуемых цитокинов в моче ассоциированы с наличием латентного воспалительного процесса более чем у половины обследованных.

Ключевые слова: дети, моча, хронический пиелонефрит, цитокины, ремиссия.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate diagnostic significance of clinical and laboratory resistance in determining urine cytokines in patients with chronic pyelonephritis (CP). **PATIENTS AND METHODS.** This prospective study included 110 children with CP aged 6 to 16 years in a state of clinical and laboratory remission. The control group consisted of 20 apparently healthy children. Laboratory tests used to determine EGF, TGF- β 1, IGF-1, β 2 – MG, IL-4, IL-10, IL-17 and IL-12 by ELISA in the morning urine of patients. **RESULTS.** Comparison of cytokines values depending on the clinical form of the disease revealed the prevalence of levels of TGF- β 1 and IL-17 in the urine of patients with obstructive CP. The highest uTGF- β 1 / uCr and uIL-17 / uCr were obtained in patients, which have vesicoureteral reflux in anamnesis. Level uIL-10 / uCr almost 2 times was elevated in children with both clinical forms of CP. In patients with the disease experience up to 6 years, were identified unidirectional changes of urine cytokines – increase in both pro- and anti-inflammatory parameters. As the duration of the microbial-inflammatory processes more than 6 years there was a significant decrease in the levels uIGF-1 / uCr and uEGF-1 / uCr relative to the control group, with no significant changes in the uIL-12 / uCr and uIL-10 / uCr at continuing higher levels uTGF- β 1 / uCr, uIL-17 / uCr, uIL-4 / uCr. In patients having one or less exacerbation of CP per year, regardless of the duration of the disease, no pathological changes in cytokine levels have been detected. Most of the studied parameters were dependent on renal function. **CONCLUSION.** Increased concentration of studied urine cytokines indicates the presence of a latent inflammatory process more than in half of studied patients.

Key words: children, urine, chronic pyelonephritis, cytokines, remission.

Доломатов С.И. 295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, кафедра биологии медицинской. Тел.: +7(978) 807-48-57, E-mail: path888d@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Результаты научных исследований последнего десятилетия убедительно свидетельствуют, что возникновение, характер течения и исход микробно-воспалительных поражений почек в значительной мере обусловлены дисрегуляцией различных звеньев иммунной системы, являющихся главными эффекторами воспаления, пролиферации и фиброза тубулоинтерстициальной ткани. Одним из перспективных направлений педиатрической нефрологии является изучение содержания эндогенных биологически активных медиаторов – цитокинов, обеспечивающих кооперацию на субклеточном, клеточном, органном и системном уровнях, в норме и патологии [1–3].

При хроническом пиелонефрите (ХП) прогрессирующее ремоделирование тубулоинтерстиция, обусловленное наличием микробно-воспалительного процесса, нарушениями уродинамики, дисметаболическими процессами, протекает при нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов [4–6].

В педиатрической практике, безусловно, предпочтение отдается неинвазивным методам исследования, одним из которых является определение мочевого экскреции цитокинов. Данный подход оправдан и с патофизиологических позиций, поскольку, с одной стороны, цитокины усиленно синтезируются уроэпителием тубулярного отдела нефрона в ответ на местное воспаление, обусловленное бактериальной инфекцией, а с другой – отмечается нарушение их катаболизма [7–12]. Основными принципами лечения ХП являются длительность, непрерывность и этапность. Использование цитокинового профиля мочи с целью определения стойкости клинико-лабораторной ремиссии, диагностики латентного воспаления, несомненно, актуально на всех стадиях лечения ХП, в том числе и санаторно-курортном (СКЛ) [13–15].

Одной из серьезных проблем, с которой сталкиваются в период СКЛ, является неустойчивость клинико-лабораторной ремиссии у детей с ХП. Согласно Методическим указаниям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации 22.12.1999 г. № 99/231 «Медицинские показания и противопоказания для санаторно-курортного лечения детей (кроме больных туберкулезом)» на СКЛ направляются дети в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. К сожалению, эти указания морально устарели, поэтому нередко ремиссия, определяемая посредством традиционного клинико-лабораторного обследования,

оказывается неполной, что провоцирует развитие патологической бальнеореакции, ограничивает спектр лечебных воздействий и нивелирует реабилитационный эффект СКЛ.

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилась оценка стойкости клинико-лабораторной ремиссии посредством определения цитокинов мочи у больных с ХП, поступивших на СКЛ в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, диагностированной традиционными клинико-лабораторными методами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 110 детей с диагностированным ХП в возрасте от 6 до 16 лет (в среднем $10,84 \pm 3,33$ года). Преобладали девочки – 88 (80,0%), мальчиков – 22 (20,0%). Обструктивный пиелонефрит выявлен у 93 детей (84,55%). Среди них аномалии количества почек имели 18 (19,35%) больных; гидронефротическую трансформацию – 26 (27,96%) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) был выявлен у 19 (20,43%) пациентов; аномалии расположения почек имели 15 (16,13%); нефроптоз – 7 (7,53%); синдром Фрейли – 5 (5,38%); кистозную дисплазию – 3 (3,23%) обследованных ребенка. Необструктивный ХП диагностирован у 17 пациентов (15,45%). Указанный диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев в соответствии с МКБ-Х. Длительность заболевания до 3 лет была у 27 (24,55%) пациентов, от 3 до 6 лет – у 37 (33,64%), более 6 лет – у 46 (41, 82%) больных с ХП. Обострения ХП 2 раза в год и чаще имели 49 (44,55%) пациентов, менее 2 раз в год – 61 (55,45%) больной. Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых детей аналогичного возраста. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Комплекс лабораторных тестов, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в разовой утренней порции мочи пациентов эпидермального фактора роста (EGF) с использованием стандартного набора «eBioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия), трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в моче (с помощью стандартных наборов «DRG

int., Inc», США). Интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-17 (IL-17) определяли с помощью стандартных наборов («Вектор Бест», Россия) и интерлейкин-12 (IL-12) посредством стандартного набора («eBioscience», Австрия). Исследования проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа при помощи полуавтоматического анализатора «Stat Fax 2100» (США). Для стандартизации результатов рассчитывали соотношение цитокинов к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Функциональное состояние почек оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz и анализа мочи по Зимницкому и/или Рейзельману.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии, микционной цистоуретрографии) и ультразвукового исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» («StatSoft Inc.», США). Использованы методы описательной статистики, дисперсионный и корреляционный анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M) \pm ошибка средней (m). Для оценки межгрупповых различий количественных данных применяли критерий Манна–Уитни или ANOVA Краскела–Уоллиса. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей группе детей, больных ХП, имело место повышение в разовой утренней порции мочи уровней провоспалительных цитокинов TGF- β 1, IL-17 и противовоспалительного IL-10. Уровни же EGF, IGF-1, IL-12, IL-4 достоверных отличий от значений, полученных в КГ, не имели (табл. 1).

Экскреция с мочой uTGF- β 1/uCr была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе детей с обструктив-

ным ХП ($3,62 \pm 0,16$ пг/ммоль), чем при неструктивной форме ХП ($2,78 \pm 0,13$ пг/ммоль). Уровень uIL-17/uCr у пациентов с обструктивным ХП имел значимые отличия ($p < 0,01$) от показателей условной нормы и составил $0,14 \pm 0,01$ пг/ммоль, но не отличался от такового у больных с неструктивным ХП. Уровень uIL-10/uCr практически в 2 раза был повышен у детей с обеими клиническими формами ХП и составил $0,68 \pm 0,10$ пг/ммоль при неструктивной и $0,60 \pm 0,05$ пг/ммоль при обструктивной форме ХП, $p < 0,05$, соответственно.

Среди 93 детей с обструктивным ХП особый интерес вызвали 19 (20,43%) пациентов в анамнезе, у которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). Всем детям в различные сроки до настоящего исследования было проведено лечение ПМР: эндоскопическая коррекция – 13 (68,42%), оперативное лечение – 6 (31,57%) пациентам. Несмотря на то, что у всех детей на момент обследования, по данным последних микционных цистоуретрограмм, ПМР отсутствовал, исследование показало его неоспоримое влияние на состояние цитокинового профиля мочи. Так, у данной категории пациентов, наряду с наиболее высокими уровнями uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr мочи, выявлено значимое повышение уровней противовоспалительных цитокинов uIL-10/uCr и uIL-4/uCr, причем все вышеперечисленные показатели имели достоверные отличия от соответствующих значений пациентов с ХП на фоне других обструктивных уропатий. Также имели место повышение уровня uIL-12/uCr и снижение u IGF-1/uCr, однако, без значимых отличий от других обструктивных уропатий и условной нормы (табл. 2).

В настоящем исследовании оценена зависимость уровней цитокинов мочи от длительности заболевания, частоты обострений и их активности. Было установлено изменение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов в динамике развития патологии по мере увеличения частоты обострений и длительности заболевания. Так, у пациентов, имевших обострения 2 раза в год и чаще, были выявлены наиболее выраженные отклонения цитокинового профиля

Таблица 1

Уровни цитокинов мочи у больных с ХП в общей группе

Показатель	uEGF-1/uCr, пг/ммоль	uTGF- β 1/uCr, пг/ммоль	uIGF-1/uCr, нг/ммоль	uIL-12/uCr, пг/ммоль	uIL-17/uCr, пг/ммоль	uIL-10/uCr, пг/ммоль	uIL-4/uCr, пг/ммоль
КГ (n=20)	59,63 \pm 4,41	2,69 \pm 0,17	0,37 \pm 0,06	0,97 \pm 0,05	0,07 \pm 0,01	0,38 \pm 0,06	0,16 \pm 0,03
Больные с ХП (n=110)	63,89 \pm 2,15	3,47 \pm 0,14 $p < 0,05$	0,34 \pm 0,02	1,24 \pm 0,05	0,13 \pm 0,01 $p < 0,001$	0,62 \pm 0,04 $p < 0,05$	0,21 \pm 0,02

Примечание. p – уровень значимости при сравнении исходного значения с КГ.

Таблица 2

Уровни цитокинов мочи у больных с хроническим пиелонефритом на фоне ПМП и других обструктивных уропатий

Показатель	ХП на фоне ПМП (n=19)	ХП на фоне других обструктивных уропатий (кроме ПМП) (n=74)	Контрольная группа (n=20)
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	57,86±6,15	63,89±2,69	59,63±4,41
uTGF-β1/uCr, пг/ммоль	5,05±0,33 p1<0,001 p2<0,001	3,25±0,15 p1<0,05	2,69±0,17
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	0,30±0,07	0,34±0,03	0,37±0,06
uIL-12/uCr, пг/ммоль	1,38±0,16	1,26±0,06	0,97±0,05
uIL-17/uCr, пг/ммоль	0,22±0,03 p1<0,01 p2<0,05	0,20 ±0,05 p1<0,05	0,07±0,01
uIL-10/uCr, пг/ммоль	0,92±0,13 p1<0,01 p2<0,01	0,52±0,05	0,38±0,06
uIL-4/uCr, пг/ммоль	0,26±0,01 p1<0,05 p2<0,05	0,19±0,02	0,16±0,03

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: p1 – уровень значимости при сравнении исходного значения с КГ; p2 – уровень значимости при сравнении показателей в подгруппах.

Таблица 3

Уровни цитокинов мочи у детей, больных с ХП, с различной частотой обострений и длительностью заболевания до 6 лет

Показатель	Длительность заболевания до 3 лет		Длительность заболевания от 3 до 6 лет		Контрольная группа (n=20)
	Обострения 2 раза в год и чаще (n=13)	Обострения реже 2 раз в год (n=14)	Обострения 2 раза в год и чаще (n=16)	Обострения реже 2 раз в год (n=20)	
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	90,13±3,41 p1<0,001 p2<0,01	63,25±3,59	78,40±7,48 p1<0,05	57,89±2,23	59,63±4,41
uTGF-β1/uCr, пг/ммоль	4,12±0,44 p1<0,001 p2<0,001	2,61±0,14	3,60±0,28 p1<0,05	2,66±0,22	2,69±0,17
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	0,58±0,08 p1<0,01 p2<0,001	0,25±0,03	0,55±0,09 p1<0,05	0,29±0,02	0,37±0,06
uIL-12/uCr, пг/ммоль	1,72±0,16 p1<0,001 p2<0,01	1,07±0,15	1,42±0,12 p1<0,01	0,98±0,09	0,97±0,05
uIL-17/uCr, пг/ммоль	0,16±0,02 p1<0,01	0,14±0,01 p1<0,01	0,12±0,02 p1<0,01	0,10±0,02 p1<0,05	0,07±0,01
uIL-10/uCr, пг/ммоль	0,99±0,11 p1<0,001 p2<0,05	0,53±0,14	0,86±0,08 p1<0,001	0,51±0,07	0,38±0,06
uIL-4/uCr, пг/ммоль	0,25±0,02 p1<0,05 p2<0,05	0,15±0,04	0,28±0,02 p1<0,01	0,19±0,03	0,16±0,03

мочи, зависящие от продолжительности течения ХП. У детей с длительностью заболевания до 3 лет и от 3 до 6 лет выявлены однонаправленные изменения уровней цитокинов мочи – увеличение как про-, так и противовоспалительных показателей (табл. 3).

По мере увеличения продолжительности микробно-воспалительного процесса (анамнез более 6 лет, n=21) происходила трансформация

локальной цитокиновой реакции – отмечалось достоверное снижение относительно КГ уровней uIGF-1/uCr, p<0,05 и uEGF-1/uCr, p<0,01 (0,21±0,02 и 44,63±3,05 пг/ммоль соответственно); отсутствовали значимые изменения со стороны uIL-12/uCr и uIL-10/uCr при сохраняющихся повышенными уровнях uTGF-β1/uCr, p<0,001; uIL-17/uCr, p<0,01 и uIL-4/uCr, p<0,05 (4,90±0,30; 0,20±0,03 и 0,29±0,06 пг/ммоль соответственно).

У пациентов с обострениями ХП не чаще одного раза в год, вне зависимости от длительности заболевания, патологических изменений уровней цитокинов ни в сторону повышения, ни в сторону снижения их концентраций не выявлено. Исключение составил uIL-17. Значение uIL-17/uCr было достоверно повышено по сравнению с показателями условной нормы у пациентов вне зависимости от частоты обострений. Но лишь в группе с максимальной длительностью заболевания (более 6 лет) имелось значимое различие ($p < 0,05$) между подгруппами с различной частотой обострений: $0,20 \pm 0,03$ пг/ммоль ($p < 0,01$ по отношению к КГ) у детей с частыми обострениями и $0,09 \pm 0,01$ пг/ммоль у детей, имеющих редкие обострения.

ХБП С1 стадии была установлена у всех 110 детей, участвовавших в настоящем исследовании (СКФ составила $108,91 \pm 19,36$ мл/мин без достоверных отличий по сравнению с показателем СКФ КГ, $p = 0,45$). У 89 (80,91%) обследуемых детей также была сохранна и концентрационная способность почек. Однако у 21 (19,09%) ребенка в анамнезе имело место снижение относительной плотности мочи: у 15 (71,43%) – в период предшествующих обострений и у 6 (28,57%) – отмечалась стойкая гипоизостенурия. —Повышение у данной категории пациентов в моче уровня β_2 -МГ до $1,52 \pm 0,17$ мкг/мл по сравнению с детьми без нарушений концентрационной функции ($0,58 \pm 0,07$ мкг/мл, $p = 0,0001$) мы расценивали как подтверждение более выраженного повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек. Наиболее тесно связаны с концентрационной способностью почек показатели uEGF-1/uCr, uTGF- β 1/uCr, uIGF-1/uCr. Их значения достоверно различались

не только с этими показателями в контрольной группе, но и между подгруппами с сохранной и с нарушенной концентрационной способностью почек. Менее значим показатель uIL-17/uCr. Его значения в подгруппе со сниженной концентрационной способностью достоверно отличались только от значений в группе здоровых детей (табл. 4).

Выявлены ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнями исследуемых цитокинов мочи и факторами прогрессирования ХП: uTGF- β 1/uCr и длительностью заболевания ($r = 0,29$; $p = 0,02$), отрицательная с uEGF-1/uCr и длительностью заболевания ($r = -0,32$; $p = 0,003$), uIGF-1/uCr и длительностью заболевания ($r = -0,27$; $p = 0,012$); частоты обострений с uTGF- β 1/uCr ($r = 0,59$; $p = 0,001$), uIL-17/uCr ($r = 0,37$; $p = 0,01$), uIL-12/uCr ($r = 0,46$; $p = 0,001$), uIL-10/uCr ($r = 0,41$; $p = 0,001$); активности воспалительного процесса во время последнего обострения и uTGF- β 1/uCr ($r = 0,28$; $p = 0,05$), uIL-12/uCr ($r = 0,33$; $p = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены значительные изменения цитокинового профиля мочи у детей, больных ХП, в стадии клинико-лабораторной ремиссии, документированной традиционно принятым в нефроурологической практике клинико-лабораторным обследованием. Сочетание обструкции мочевой системы и микробно-воспалительного процесса зачастую обуславливает более тяжелое и торпидное течение обструктивного ХП [16–18]. Сравнение значений цитокинов у пациентов в зависимо-

Таблица 4

Уровни цитокинов мочи в зависимости от состояния концентрационной функции почек у больных с ХП

Показатель	С нарушением концентрационной функции почек (n=21)	Без нарушения концентрационной функции почек сохранены (n=89)	Контрольная группа (n=20)
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	$42,79 \pm 2,49$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$67,76 \pm 2,22$	$59,63 \pm 4,41$
uTGF- β 1/uCr, пг/ммоль	$4,61 \pm 0,37$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,05$	$3,26 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,17$
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	$0,18 \pm 0,02$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$	$0,37 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,06$
uIL-12/uCr, пг/ммоль	$1,14 \pm 0,14$	$1,26 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,05$
uIL-17/uCr, пг/ммоль	$0,17 \pm 0,02$ $p1 < 0,01$	$0,13 \pm 0,01$ $p1 < 0,05$	$0,07 \pm 0,01$
uIL-10/uCr, пг/ммоль	$0,56 \pm 0,13$	$0,63 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,06$
uIL-4/uCr, пг/ммоль	$0,27 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,03$

сти от клинической формы заболевания выявило преобладание в моче у больных с обструктивным ХП уровней TGF- β 1 и IL-17. Данные литературы свидетельствуют о важной профиброгенной роли TGF- β 1, способствующего усилению синтеза и угнетающего деградации соединительнотканного матрикса почек [19–21]. Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о неоднозначной роли TGF- β в цитокиновой регуляции дифференцировки Th17: в низких дозах он индуцирует дифференцировку Th17, в то время как высокие дозы TGF- β ингибируют их развитие и стимулируют T-регуляторные лимфоциты [22]. По другим данным, TGF- β индуцирует дифференцировку наивных T-клеток периферической крови в Th17 и экспрессию IL-17 [23], обладающего многочисленными воспалительными и гемопозитическими эффектами на эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты [24]. IL-17 вырабатывается T-хелперами 17-го типа (Th17), вовлекаясь в иммунный ответ при бактериальном заражении, патогенетически связанном с развитием хронических воспалительных заболеваний. Ряд авторов склоняются к тому, что Th17 и IL-17 являются не столько провоспалительными, сколько выступают в роли медиаторов иммунного ответа [25, 26]. В настоящем исследовании выявлена взаимозависимость профибротического цитокина TGF- β 1 и IL-17, что подтверждается наличием положительной корреляционной связи $r=0,57$; $p<0,001$ и позволяет предположить возможное участие IL-17 в провокации усиленного образования мезангиального матрикса, а учитывая данные литературы [27–29], свидетельствующие о его воспалительных эффектах и усилении под его воздействием продукции моноцитарного хемотаксического протеина 1, IL-17 может косвенно способствовать профиброгенной активности. Данный факт с определенной уверенностью позволяет утверждать о наиболее выраженном дисбалансе цитокинов мочи у больных с обструктивным ХП, свидетельствующем о преобладании у них процессов фиброобразования тубулоинтерстиция. Наибольшее проявления данные патологические изменения достигли у больных с обструктивным пиелонефритом на фоне ПМР в анамнезе. Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о влиянии дисбаланса цитокинов и факторов роста на формирование инфильтративно-склеротических изменений у больных с ПМР [30–34]. В отличие от значений у пациентов с другими обструктивными уропатиями и без них для пациентов с ПМР в анамнезе были характер-

ны наиболее высокие показатели uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr. Однако отсутствие реакции uEGF-1/uCr и тенденция к снижению uIGF-1/uCr ($p=0,07$) мы связываем с отсутствием адекватных репаративных процессов и превалирования процессов фиброгенеза. Достоверно повышенные уровни противовоспалительных цитокинов uIL-4/uCr и uIL-10/uCr на фоне незначительно и недостоверно измененного уровня провоспалительного uIL-12/uC говорят о подавлении должного воспалительного ответа на действие этиотропного фактора, вследствие чего хронический воспалительный процесс приобретает торпидное течение. Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании заболевания, несмотря на ликвидацию ПМР с возможным развитием рефлюкс-нефропатии, что предопределяет сугубо индивидуальный подход к реабилитационным мероприятиям у данной категории пациентов.

Сравнения цитокинового профиля мочи у больных с различной продолжительностью микробно-воспалительного процесса и частотой обострений не выявили значимых отклонений у пациентов с обострениями ХП 1 раз в год и реже вне зависимости от длительности заболевания, что свидетельствует о благополучном разрешении микробно-воспалительного процесса и наличии стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Данная категория детей, без сомнения, имеет минимальный риск развития побочных эффектов СКЛ и подлежит санаторно-курортной реабилитации согласно принятым стандартам.

Дети с частыми обострениями (более 2 раз в год), напротив, имели значительные изменения концентрации цитокинов в моче, направленность и степень которых находились в зависимости от длительности заболевания. Наряду с прогрессирующим ростом uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr, что свидетельствует, как говорилось выше, о прогрессировании процессов фиброобразования, наиболее значимым изменениям содержания в моче подверглись концентрации IGF-1 и EGF.

Современные исследования акцентируют внимание на значении IGF-1 в разнообразных формах компенсационного почечного роста [35]. Некоторые из них ассоциируют изменения значений IGF-1 с ухудшением почечных функций и развитием фиброза [36, 37]. Ряд экспериментальных работ, связанных с почечным повреждением, свидетельствуют о повышении уровня IGF-1 параллельно с увеличением концентраций других профибротических цитокинов, в частности – TGF- β 1 [38], что отражает тяжесть течения и прогноз заболевания [39, 40].

Данные литературы о роли EGF при заболеваниях почек противоречивы. Большинство из них позволяют сделать вывод о значительной роли EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения [41–44]. Активация EGFR с повышением экспрессии EGF способствует развитию и прогрессированию заболеваний почек в различных экспериментальных моделях на животных. Острое повреждение почек приводит к устойчивой активации EGFR, которая необходима для репаративной реакции клеток почечных канальцев на начальном этапе заболевания, но в дальнейшем приводит к активному фиброгенезу [42, 45].

В настоящем исследовании динамика uEGF-1/uCr и uIGF-1/uCr однонаправлена, подтверждением чему может служить статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,67$; $p=0,001$). У пациентов, имевших незначительный стаж заболевания, отмечено достоверное повышение исследуемых показателей, что говорит об интенсивности их выработки активно пролиферирующими эпителиальными и эндотелиальными клетками и косвенно указывает на активацию репаративных механизмов и, возможно, обратимость патологических изменений, происходящих в тубулоинтерстиции.

Продолжительность заболевания и частые обострения ХП, по нашим данным, сопровождались значимым снижением uEGF/uCr и uIGF-1/uCr. Вероятно, в случае длительно текущего ХП, имеющего частые обострения, процесс апоптоза с подавлением разрушения почечного соединительнотканного матрикса прогрессирует, что подтверждается достоверно высокими цифрами TGF- β 1, а уровень EGF и IGF-1 в моче снижается, что можно рассматривать как показатель ослабления ингибирования физиологической гибели клеток, подтверждением чему служит выраженная обратная корреляция между uTGF- β 1/uCr и uEGF/uCr $-0,63$, $p=0,007$; uTGF- β 1/uCr и uIGF/u $-0,54$, $p=0,025$.

Идентичные значимые изменения со стороны рассматриваемых факторов роста были характерны и для больных с устойчивыми и/или транзиторными нарушениями концентрационной способности почек, что отражает изменения со стороны тубулярного аппарата, свидетельством чему служит многократное повышение уровня β_2 -МГ мочи. А выявленные корреляционные связи подтверждают активное участие рассматриваемых факторов в развитии тубулоинтерстициального повреждения: β_2 -МГ и uEGF/uCr $-0,31$, $p=0,005$;

β_2 -МГ и uTGF- β 1/uCr $0,49$, $p=0,0001$; β_2 -МГ и uIL-17/uCr $0,41$, $p=0,0001$.

Уровень uIL-4/uCr оставался достоверно повышенным вне зависимости от продолжительности заболевания, что, согласно данным литературы [46–48], приводит к угнетению реакций антителозависимого фагоцитоза, антителозависимой цитотоксичности и снижению активности гуморального звена иммунитета. Концентрации uIL-12/uCr и uIL-10/uCr значимо превышали условную норму у пациентов с длительностью заболевания до 3 и от 3 до 6 лет – свидетельство активности воспалительного процесса и отсутствия полной ремиссии. При увеличении длительности заболевания происходило снижение содержания данных цитокинов в моче, несмотря на сохраняющуюся частоту обострений. Данный факт демонстрировал истощение эндогенного потенциала IL-12 и IL-10 ввиду частого рецидивирования ХП, что способствует преобразованию инфильтративных процессов в фибропластические, приводит к развитию почечных дисфункций и, в совокупности с другими факторами, может обусловить неадекватное реагирование при лечении естественными и преформированными физическими факторами с трансформацией хронического вяло текущего воспалительного процесса в активную стадию ХП, что нивелирует реабилитационный эффект СКЛ и ухудшит прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторная ремиссия, верифицированная на основании традиционного клинико-лабораторного обследования у детей, поступающих на санаторно-курортный этап реабилитации, к сожалению, зачастую является мнимой. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии стойкой ремиссии более чем у половины обследованных детей. Изменение концентрации исследуемых цитокинов в моче подтверждает наличие у ряда больных с ХП состояния латентного воспалительного процесса (не выявляемого с помощью традиционных методов обследования) с сохраняющимся активным фиброгенезом, как основы дальнейшего прогрессирования дисфункции почек. К категориям риска могут быть отнесены пациенты с частотой обострений более двух раз год вне зависимости от продолжительности ХП, имеющих стойкие или транзиторные нарушения функции почек; наличие обструктивной уропатии и ПМР в анамнезе. Это диктует необходимость предварительного анализа клинико-иммунологических факторов, влияющих на безо-

пасность и эффективность санаторно-курортной реабилитации. Для данных больных должны быть разработаны персонализированные схемы СКЛ во избежание патологических бальнеореакций с последующим переходом стадии нестойкой ремиссии в нежелательное обострение, направленные на замедление темпов прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и почечных дисфункций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД (ред.). *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600 [Papaian AV, Savenkova ND (red.). *Clinicheskaia nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej*. Levsha, SPb., 2008; 600]
2. Возианов АФ, Майданник ВГ, Бидный ВГ, Багдасарова ИВ. *Основы нефрологии детского возраста*. Книга плюс, К., 2002; 348 [Vozianov AF, Majdannik VG, Bidnyj VG, Bagdasarova IV. *Osnovy nefrologii detskogo vozrasta*. Kniga plus, K., 2002; 348]
3. Утц ИА, Костина МЛ. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальные нефропатии в педиатрической нефрологии. *Педиатрия* 2008; 87 (1): 146-149 [Utc IA, Kostina ML. Konceptsiya hronicheskoj bolezni pochek i tubulointersticijal'nye nefropatii v pediatricheskoj nefrologii. *Pediatrija* 2008; 87 (1): 146-149]
4. Дранник ГН, Дрянская ВЕ, Гайсенюк ФЗ и др. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита. *Иммунология, аллергология, инфектология* 2013; 1: 13-19 [Drannik GN, Drijanskaja VE, Gajsenjuk FZ i dr. Faktory mezhkлетochnoj kooperacii v immunogeneze pielonefrita. *Immunologija, Allergologija, Infektologija* 2013; 1: 13-19]
5. Утц ИА, Захарова НБ, Костина МЛ. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий. *Саратовск науч-мед журн* 2007; 3 (3): 44-49 [Utc IA, Zaharova NB, Kostina ML. Sovremennye aspekty mezhkлетochnyh vzaimodejstvij i ih rol' v geneze tubulointersticijal'nyh nefropatij. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2007; 3 (3): 44-49]
6. Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ и др. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (1): 151-157 [Morozov DA, Morrison VV, Morozova OL i dr. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye vozmozhnosti rannej diagnostiki nefroskleroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljuksom. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (1): 151-157]
7. Маянский АН. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы. *Цитокины и воспаление* 2003; 4: 3-9 [Majanskij AN. Citokiny i mediatornye funkcii urojepitelija v vospalitel'nyh reakcijah mochevyvodjashhej sistemy. *Citokiny i vospalenie* 2003; 4: 3-9]
8. Кетлинский СА, Симбирцев АС. *Цитокины*. Фолиант, СПб., 2008; 552 [Ketlinskij SA, Simbircev AS. *Citokiny*. Foliant, SPb., 2008; 552]
9. Паунова СС, Петричук СВ, Кучеренко АГ и др. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы. *Педиатрия* 2008; 3: 34-37 [Paunova SS, Petrichuk SV, Kucherenko AG i dr. Mediatory vospaleniya i fibrogeneza u detej s infekciej mochevoj sistemy. *Pediatrija* 2008; 3: 34-37]
10. Булатова АВ, Макарова ТП, Маянский АН. Диагностическая значимость цитокинового профиля мочи при хроническом пиелонефрите у детей. *Казанск мед журн* 2010; 91 (2): 228-232 [Bulatova AV, Makarova TP, Majanskij AN. Diagnosticheskaja znachimost' citokinovogo profilja mochi pri hronicheskom pielonefrite u detej. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2010; 91 (2): 228-232]
11. Меркоданова ЮА, Утц ИА. Цитокиновый профиль мочи

при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (4): 901-904. [Merkodanova JuA, Utc IA. Citokinovoj profil' mochi pri razlichnyh etiopatogeneticheskih variantah hronicheskoj pielonefrita u detej. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (4): 901-904.]

12. Вафина РА, Сагитова ГР. Критерии диагностики рецидива хронического пиелонефрита у детей в амбулаторных условиях. *Фундаментальные исследования* 2014; 10(3): 478-481 [Vafina RA, Sagitova GR. Kriterii diagnostiki recidiva hronicheskoj pielonefrita u detej v ambulatornyh uslovijah. *Fundamental'nye issledovanija* 2014; 10 - 3: 478-481]

13. Пономаренко ГН (ред.). *Физиотерапия: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 864 [Ponomarenko GN (red.). *Fizioterapija: nacional'noe rukovodstvo*. GEOTAR-Media, M., 2009; 864]

14. Неймарк АИ, Сульдина АП. Немедикаментозные методы в лечении хронического пиелонефрита. Опыт применения пеллоидотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2014; 3: 44-48 [Nejmark AI, Sul'dina AP. Nemedikamentoznye metody v lechenii hronicheskoj pielonefrita. Opyt primenenija peloidoterapii. *Fizioterapija, Bal'neologija i Reabilitacija* 2014; 3: 44-48]

15. Хан МА, Новикова ЕВ. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом. *Педиатрия* 2011; 90 (3): 128-131 [Han MA, Novikova EV. Vosstanovitel'noe lechenie detej s hronicheskim pielonefritom. *Pediatrija* 2011; 90 (3): 128-131]

16. Морозова ОЛ, Морозов ДА, Захарова НБ. Причины и ключевые звенья патогенеза локального воспаления в мочевыводящих путях у детей с обструктивными уропатиями. *Педиатрия. Журн им. Г.Н. Сперанского* 2014; 93 (2): 117-123 [Morozova OL, Morozov DA, Zaharova NB. Prichiny i kljuchevye zven'ja patogeneza lokal'nogo vospaleniya v mochevyvodjashhih putjah u detej s obstruktivnymi uropatijami. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2014; 93 (2): 117-123]

17. Хворостов ИН, Зоркин СН, Сминов ИЕ. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей. *Вопр соврем педиатр* 2005; 4 (1): 62-66 [Hvorostov IN, Zorkin SN, Sminov IE. Mehanizmy formirovanija i osobennosti diagnostiki obstruktivnyh uropatij u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2005; 4 (1): 62-66]

18. Глыбченко ПВ, Морозов ДА, Свистунов АА, Морозова ОЛ. Новые возможности диагностики и прогнозирования течения хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Цитокины и воспаление* 2009; 8 (3): 64-67 [Glybchenko PV, Morozov DA, Svistunov AA, Morozova OL. Novye vozmozhnosti diagnostiki i prognozirovaniya techenija hronicheskoj obstruktivnoy pielonefrita u detej. *Citokiny i vospalenie* 2009; 8 (3): 64-67]

19. Gewin L, Zent R. How does TGF- β mediate tubulointerstitial fibrosis? *Semin Nephrol* 2012 May; 32 (3): 228-235

20. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214 (2): 199-210

21. Honda E, Yoshida K, Munakata H. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts. *Tohoku J Exp Med* 2010 Apr; 220 (4): 319-327

22. Tesmer LA, Lundy K, Sarkar S et al. Th17 cells in human disease. *Immunological Reviews* 2008; 223: 87-113

23. Volpe E, Servant N, Zollinger R et al. A critical function for transforming growth factor beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th-17 responses. *Nature Immunology* 2008; 9: 650-657

24. Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of Th17 responses. *Semin Immunol* 2007; 13: 394-399

25. Кологривова ИВ, Кологривова ЕН, Сусллова ТЕ. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюл сибирск мед* 2011; 4: 93-99 [Kologrivova IV, Kologrivova EN, Suslova TE. Molekuljarnye aspekty funkcionirovanija T-helperov 17-go tipa. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2011; 4: 93-99]

26. O'Connor W, Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology* 2010; 11 (6): 471-476

27. Liang SC, Long AJ, Bennet F et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 2007; 179: 7791-7799
28. Wright JF, Guo Y, Quazi A et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-13455
29. Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M et al. IL-17A and IL-17P stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK 1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF- α and IL-1 β . *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298 (3): F779-F787
30. Вялкова АА, Зорин ИВ. Роль трансформирующего фактора роста- β в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Бюл Оренбургск научн центра НрО РАН (электронный журнал <http://www.elmag/uran.ru>)* 2013; 4: 1-9 [Vjalkova AA, Zorin IV. Rol' transformirujushhego faktora rosta- β v formirovanii i progressirovanii intersticial'nogo fibroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljksom. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra Nro RAN (jelektronnyj zhurnal <http://www.elmag/uran.ru>)* 2013; 4: 1-9]
31. Паунова СС. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед наук, М., 2004; 44 [Paunova SS. Patogeneticheskie osnovy formirovanija refljks-nefropatii u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk, M., 2004; 44]
32. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008 Aug; 180 (2): 694-700
33. Sadeghi-Bojd S, Kordi-Tamandani DM, Hashemi M. Effect of pro-inflammatory cytokine (IFN- γ +874, IL-18-137 G/C, -607 C/A) genes in relation to risk of vesico-ureteral reflux. *Ren Fail* 2014 Feb; 36 (1): 1-4
34. Şekerci ÇA, İşbilen B, İşman F et al. Urinary NGF, TGF- β 1, TIMP-2 and bladder wall thickness predict neurourological findings in children with myelodysplasia. *J Urol* 2014 Jan; 191 (1): 199-205
35. Yildiz B, Kural N, Colak O et al. IGF-1, IGFBP-3, VEGF and MMP-9 levels and their potential relationship with renal functions in patients with compensatory renal growth. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28 (2): 107-112
36. Chertin B, Farkas A, Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux-nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2004; 20 (1): 283-289
37. Rabkin R, Schaefer F. New concepts: growth hormone, insulin-like growth factor-I and the kidney. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (4): 270-276
38. Томилина НА, Багдасарян АР. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (3): 121-128 [Tomilina NA, Bagdasarjan AR. Mehanizmy nefroskleroza i farmakologicheskaja ingibicija vnutripochechnoj renin-angiotenzinovoj sistemy kak osnova nefroprotektivnoj strategii pri hronicheskikh zabojevanijah nativnyh poček i pochechnogo transplantata. *Nefrologija i dializ* 2004; 6 (3): 121-128]
39. Россоловский АН, Попков ВМ, Понукалин АН, и др. Клиническое значение экскреции инсулиноподобного фактора роста-1 с мочой у пациентов с нефролитиазом. *Курский науч-практ вестн «Человек и его здоровье»* 2010; 3: 121-127 [Rossolovskij AN, Popkov VM, Ponuskalin AN, i dr. Klinicheskoe znachenie jekskrecii insulinopodobnogo faktora rosta-1 s mochoj u pacientov s nefrolitiazom. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* 2010; 3: 121-127]
40. Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ и др. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (1): 151-157 [Morozov DA, Morrison VV, Morozova OL i dr. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye vozmozhnosti rannej diagnostiki nefroskleroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljksom. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (1): 151-157]
41. Bartoli F, Gesualdo L, Niglio F et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis is associated with higher tissue expression of monocyte chemotactic protein-1. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17 (5): 365-369
42. Tang J, Liu N, Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 804-810
43. Stangou M, Alexopoulos E, Papagianni A et al. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2009; 14 (6): 613-620
44. Stangou M, Papagianni A, Bantis C et al. Detection of multiple cytokines in the urine of patients with focal necrotising glomerulonephritis may predict short and long term outcome of renal function. *Cytokine* 2012; 57 (1): 120-126
45. Tang J, Liu N, Tolbert E et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. *Am J Pathol* 2013; 183 (1): 160-172
46. Дранник ГМ (ред.). *Клиническая иммунология и аллергология: учеб. Здоровье, Киев, 2006; 888* [Drannik GM (red.). *Klinicheskaja immunologija i allergologija: ucheb. Zdorov'ja, K., 2006; 888*]
47. Симбирцев АС. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление* 2002; 1: 8-11 [Simbircev AS. Citokinovaja sistema regulacii zashhitnyh reakcij organizma. *Citokiny i vospalenie* 2002; 1: 8-11]
48. Буряк ВН, Бабич ВЛ. Характер общей иммунологической резистентности у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом. *Соврем педиатр* 2014; 2 (58): 111-115 [Burjak VN, Babich VL. Charakter obshhej immunologicheskoy rezistentnosti u detej s hronicheskim neobstruktivnym pielonefritom. *Sovremennaja pediatrija* 2014; 2 (58): 111-115]

Сведения об авторах:

Доц. Слободян Елена Иркиновна, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 335-71; (978) 820-18-97; факс: (36569) 36700, e-mail: elenaslobod@gmail.com
Associate prof. Helen I. Slobodian, MD, PhD,
Affiliations: 295600, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571 – office phone number; (978) 8201897; e-mail: elenaslobod@gmail.com

Проф. Каладзе Николай Николаевич, д-р мед наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 335-71; факс: +73-6569-36700

Prof. Nikolai N. Kaladze MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 295600 Russia Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571

Говдалюк Александр Леонидович, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар
Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевско-
го Федерального государственного автономного образова-
тельного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И.
Вернадского», кафедра анестезиологии-реаниматологии и
скорой медицинской помощи. Тел.: (3652) 373-581, e-mail:
gal.simfi@yandex.ua

Alexander L. Govdalyuk MD, PhD

Affiliations: 295600, Russia Republic of Crimea, Simferopol,
Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsko-

go Federal state autonomic educational establishment of higher
education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Depart-
ment of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical
Care. Phone (3652) 373581. e-mail: gal.simfi@yandex.ua

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 10.03.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.