

УДК 618.3-06:616.61-002.3]-092  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28).151

Г.А. Игнатенко, Ю.А. Талалаенко, А.С. Прилуцкий

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Пиелонефрит является одним из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний во время беременности и нередко приводит к развитию целого ряда гестационных и перинатальных осложнений, повышению числа преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности [8, 9, 17, 22, 23]. В связи с этим важное значение приобретает решение вопросов как ранней, своевременной диагностики, так и объективной оценки активности процесса и тяжести заболевания у беременной, прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при этой патологии.

Пиелонефрит сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у матери с активацией компонентов гуморального и клеточного иммунитета. Эти медиаторы регулируют процессы, отвечающие за выраженность иммунного ответа и контролируют соответствующие механизмы [10, 15]. Можно предположить, что изначально воспалительная реакция направлена на защиту организма от повреждения. Тем не менее неконтролируемая активность провоспалительных медиаторов приносит вред, и относительное благополучие индивидуума, в отношении здоровья и патологии, зависит от реактивности и эндогенной модуляции воспалительного ответа [5, 11].

Многокомпонентной системе комплемента отводят важную роль в противобактериальном иммунном ответе организма. В связи с этим отмечается существенное значение повышения уровня С3а-компонента комплемента в развитии воспалительного процесса, в том числе при острой и хронической патологии [14].

В клинической практике для оценки наличия воспалительного процесса, определения его выраженности используют определение С-реактивного белка (СРБ), который является представителем семейства белков острой фазы воспаления [2]. Если у здоровых людей СРБ содержится в минимальных количествах, то при бактериальных процессах его уровень повышается в десятки раз, обнаруживая корреляцию с

активностью заболевания и стадией процесса. При этом повышение концентрации СРБ может быть самым ранним признаком инфекции [13].

В последнее время для диагностики системных бактериальных процессов рекомендуется использовать и определение прокальцитонина (ПКТ). Концентрация циркулирующего в крови ПКТ чрезвычайно низкая и у здоровых определяется на уровне 0,01 нг/мл. В ходе же бактериальной инфекции нерасщепленная молекула ПКТ выделяется в кровоток. При тяжелых бактериальных инфекциях значения его могут возрастать до концентраций от 20 до 200 нг/мл [1].

Активно изучается в последнее время также система цитокинового межклеточного взаимодействия клеток иммунной системы, важнейшей из которых является макрофаг. Макрофаги являются ключевыми клетками в развитии процесса воспаления. Они выделяют медиаторы, главным образом, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины (ИЛ), которые запускают каскад реакций и активируют нейтрофилы, а также клетки эндотелия сосудов и тромбоциты [3, 11].

В ряде работ показано, что при пиелонефрите у беременных происходят иммунные реакции по своим проявлениям схожие с ССВО, однако окончательно не выделены критерии, по которым можно определять его тяжесть. Малоизученным нам представляется ССВО у плода и новорожденного при пиелонефрите у беременной.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность воспалительного, бактериального процесса у беременных женщин, страдающих пиелонефритом и их новорожденных с помощью определения С3а-компонента комплемента, СРБ, ПКТ и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8. А также выявить

корреляционные связи между вышеназванными показателями и клиническими признаками этого заболевания у беременной, плода и новорожденного.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование было проведено 152 пациенткам основной группы с острым инфекционным процессом в почках. Контрольными данными служили результаты соответствующего обследования 68 здоровых беременных.

Кроме этого было проведено лабораторное исследование 44 проб крови новорожденных, матери которых перенесли при беременности пиелонефрит (основная группа новорожденных). Еще 34 пробы крови были набраны у новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. Результаты обследования последней группы служили контрольными. Забор крови плода осуществлялся в момент родов в пробирку после пересечения пуповины путем снятия жжима с ее материнской части.

Концентрации С3а, а также цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8, СРБ устанавливались иммуноферментным методом с помощью соответствующих наборов фирмы «Укрмедсервис» (Донецк, Украина). Для определения ПКТ использовали иммунохроматографические наборы BRAHMS PCT-Q (Германия). Метод является полуколичественным и основан на связывании ПКТ моноклональными антителами, находящимися в специальных полостях пластиковой ленточки. После введения 6 капель плазмы в специальную круглую полость пробу инкубируют в течении 30 мин при комнатной температуре. Затем визуально сравнивают интенсивность окраски пробы с окраской специально прилагаемой эталонной полоски. Концентрация ПКТ в пробе может быть определена в виде 4 уровней: менее 0,5 нг/мл; 0,5 нг/мл и более; 2 нг/мл и более; 10 нг/мл и более.

Статистическая обработка данных была проведена в пакете лицензионной программы «Медстат» в соответствии с рекомендациями GCP, ICH «Статистические принципы клинических испытаний» [6].

Проверка на нормальность распределения проводилась по Шапиро-Уилка. Если две выборки подчиняются нормальному закону распределения, для их сравнения использовался Т-критерий Стьюдента, анализировались средние значения (M) и ошибки среднего (m). Если распределение в одной из двух сравниваемых выборок не описывается нормальным законом распределения, то для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни (для несвязанных) или Уилкоксона (для связанных). Для представления о центрах выборок анализировались значения медианы (Me) и ошибки медианы (me), которые в случае нормального закона распределения практически не отличаются от среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m) [4]. Корреляционный анализ производился путем расчета показателя ранговой корреляции Спирмена (КС). Кроме этого производился анализ структуры полученных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение концентрации С3а компонента комплемента в сыворотке крови показало, что его значение ( $Me \pm me$ ) при пиелонефрите у беременных составило  $169,3 \pm 6,1$  нг/мл (табл. 1.). Аналогичный показатель у здоровых женщин соответствующего возраста был определен на уровне  $103,7 \pm 6,5$  нг/мл. Значительно увеличенный ( $P < 0,001$ ) средний уровень С3а компонента комплемента у женщин с пиелонефритом был обусловлен более частым выявлением его высоких концентраций в данной группе обследованных.

Известно, что активация системы комплемента сопровождается диссоциацией третьего компонента (С3) на С3а и С3b. С3а молекулы яв-

Уровни С3а компонента комплемента, С-реактивного белка и прокальцитонина у беременных, страдающих пиелонефритом

Таблица 1.

Группа обследованных женщин	Концентрации в сыворотке крови		
	С3а, нг/мл ( $M \pm m$ )	СРБ, мг/л ( $Me \pm me$ )	ПКТ, нг/мл ( $M \pm m$ )
Беременные с пиелонефритом, n=152	$169,3 \pm 6,1$	$20,7 \pm 1,48$	$0,5 \pm 0,37$
Здоровые беременные, n=68	$103,7 \pm 6,5$	$1,16 \pm 0,15$	$0 \pm 0,01$
P между группами	$<0,001^*$	$<0,001^{\#}$	$<0,001^*$

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

ляются анафилотоксинами, обладают хемотаксическими свойствами, воздействует на проницаемость сосудов, активируют тучные клетки и вызывают сокращение гладкой мускулатуры [14]. Его повышение в крови у беременных может являться фактором, вызывающим сокращение гладкой мускулатуры матки и имеющим значение в патогенезе досрочного прерывания беременности при пиелонефрите.

Кроме повышения в сыворотке крови уровня С3а-компонента комплемента беременные женщины, страдающие пиелонефритом, характеризовались значительным ( $P < 0,001$ ) нарастанием концентраций в сыворотке крови СРБ (табл. 1.). Значения СРБ у больных распределялись в интервале от 1,2 до 76,8 мг/л, при этом  $Me = 20,7$  мг/л. Причем всего 11 пациентов (7,2 %) имели показатели СРБ в пределах до 5 мг/л, остальные характеризовались более высокими уровнями острофазового белка. В отличие от беременных, страдающих пиелонефритом, у здоровых женщин минимальное и максимальное значения СРБ составили соответственно 0,05 и 3,8 мг/л, а  $Me = 1,2$  мг/л.

Наряду с увеличением концентраций СРБ у женщин, обследованных в связи с наличием у них пиелонефрита, отмечено повышение ( $P < 0,001$ ) и уровней ПКТ. Так, если у здоровых максимальное значение составило 0,5 нг/мл, то у беременных, имеющих пиелонефрит данный показатель равнялся 10 нг/мл. Вместе с этим следует отметить, что не у всех пациентов были обнаружены повышенные значения ПКТ. В 35,5 % случаях ( $n = 54$ ) наличие бактериального процесса в почках не сопровождалось увеличением вышеуказанного показателя, а 42 женщины (27,6 %) имели всего лишь минимальное увеличение ПКТ (0,5 нг/мл).

Несмотря на наличие статистически значимой разницы ( $P < 0,05$ ) в показателях чувстви-

тельности двух используемых тестов для диагностики пиелонефрита, следует указать на положительную корреляционную связь между СРБ и ПКТ. Так, показатель ранговой корреляции Спирмена между уровнями СРБ и ПКТ составил +0,55 на уровне значимости  $P < 0,01$ . Наряду с корреляционным анализом был проведен анализ и структуры данных, который показал, что у большинства (64,5 %) обследованных пациентов отмечалось одновременное повышение уровней как СРБ, так и ПКТ. 11 женщин (7,2 %) имели нормальные значения обоих изученных показателей. У остальных же больных (28,3 %) обнаружился позитивный тест только одного из показателей - СРБ. Причем, в 12 (7,9 %) случаях при отрицательных показателях ПКТ значения СРБ определялись на уровне выше 20 мг/л. Более того важно заметить, что 4 из вышеуказанных 12 женщин имели значения СРБ  $> 50$  мг/л, которые свидетельствуют о тяжелой бактериальной инфекции.

Повышение уровня СРБ, по нашему мнению, несомненно, связано с развитием воспалительного процесса в почках беременной. СРБ считают одним из самых чувствительных и самых быстрых индикаторов повреждения тканей при воспалении, некрозе, травмах и опухолях, бактериальных инфекциях. Синтезируясь преимущественно в гепатоцитах, его образование инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями связи с этим развитие бактериального процесса, в частности пиелонефрита, сопровождается быстрым и резким увеличением концентраций СРБ [1, 2].

Ряд исследователей для диагностики и прогноза неонатального сепсиса у доношенных и недоношенных новорожденных использовали ПКТ и СРБ и нашли его значительное повышение при остром воспалительном процессе в почках и даже бессимптомной бактериурии [1, 7].

**Таблица 2.**  
Концентрации ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и стимулированной культуре клеток крови у беременных, страдающих пиелонефритом

Группа обследованных женщин	Концентрации (пг/мл) ФНО-альфа		
	в сыворотке ( $Me \pm me$ )	в супернатанте культуры клеток крови:	
		Спонтанной ( $Me \pm me$ )	Стимулированной ( $M \pm m$ )
Беременные с пиелонефритом, $n = 152$	$6,8 \pm 1,18$	$30,4 \pm 3,8$	$635,3 \pm 40,7$
Здоровые беременные, $n = 68$	$0 \pm 0,5$	$12,2 \pm 4,2$	$586,5 \pm 52,9$
P между группами	$< 0,001^{\#}$	$< 0,001^{\#}$	$> 0,05^*$

Примечание:  $\#$  – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни;  $*$  – для сравнения групп применялся T-критерий Стьюдента

Таблица 3.

Уровни ИЛ-8 в сыворотке, спонтанной и стимулированной культуре клеток у беременных, страдающих пиелонефритом

Группа обследованных женщин	Концентрации (пг/мл) ИЛ-8		
	в сыворотке (Me±me)	в супернатанте культуры клеток крови:	
		Спонтанной (Me±me)	Стимулированной (Me±me)
Беременные с пиелонефритом, n=152	13±3,5	542,5±34,9	16385±636,3
Здоровые беременные, n=68	0±0,8	415±33,3	15660±889,2
Р между группами	<0,001	<0,01	>0,05

Примечание: везде для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни

Значимо (P<0,001) были повышены у беременных женщин, страдающих пиелонефритом, концентрации в сыворотке крови и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8 (табл. 2., табл. 3.). Кроме того, обследованные пациентки характеризовались и более высокими по сравнению со здоровыми концентрациями вышеуказанных цитокинов в супернатанте спонтанной культуры клеток крови (P<0,01). В стимулированной же культуре клеток у больных не было выявлено статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой (P>0,05).

Нам было интересно провести корреляционные связи между изученными показателями воспаления у беременных с пиелонефритом и общепринятыми стандартными клиническими обследованиям, которые выполняются беременным с пиелонефритом.

Так, концентрация С3а компонента комплемента оказалась положительно (P<0,05) связана с анемией (КС=+0,36) и пиурией (КС=+0,32), эритроцитурией (КС=+0,32), протеинурией (КС=0,37) в общем анализе мочи, концентрацией креатинина в крови (КС=+0,36), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,34), отрицательно - с длиной новорожденного (КС= -0,36).

Уровень СРБ связан положительно (P<0,05) с

инфекционно-септическими процессами в анамнезе беременной (КС=+0,52), анемией (КС=+0,58) при беременности, наличием пиурии (КС=+0,61), и эритроцитурии (КС=+0,49), содержанием белка в общем анализе мочи (КС=+0,61), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,38), и отрицательно - с уровнем гемоглобина и эритроцитов (КС= -0,32), удельным весом мочи (КС= -0,53), массой новорожденного (КС= -0,57).

Уровень ПКТ положительно коррелирует (P<0,05) с анемией при беременности (КС=+0,35), содержанием белка в общем анализе мочи (КС=+0,45), наличием пиурии (КС=+0,44) и эритроцитурии (КС=+0,45), концентрацией креатинина (КС=+0,36).

Концентрация ФНО-альфа оказалась связана статистически значимой (P<0,05) положительной корреляционной связью с наличием протеинурии (КС=+0,33), пиурией при беременности (КС=+0,44), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,34), концентрацией белка в общем анализе мочи (КС=+0,5), многоводием (КС=+0,69), а отрицательной - с концентрацией гемоглобина и уровнем эритроцитов в общем анализе крови (КС= -0,3), концентрацией фибриногена (КС= -0,44).

Концентрация ФНО-альфа в супернатанте

Таблица 4.

Уровни С3а компонента комплемента, С-реактивного белка и прокальцитонина у новорожденных

Группа обследованных новорожденных	Концентрации в сыворотке крови		
	С3а, нг/мл (M±m)	СРБ, мг/л (Me±me)	ПКТ, нг/мл (M±m)
Основная группа, n=44	150±12,4	2,9±0,83	0±0,1
Группа контроля, n=34	97,45±11,6	0,3±0,08	0±0,02
Р между группами	<0,01*	<0,01#	<0,01*

Примечание: # - для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* - для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

**Таблица 5.**  
Концентрации ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и стимулированной культуре клеток крови у новорожденных от матерей с пиелонефритом, получавших различные схемы терапии

Группа обследованных новорожденных	Концентрации (Me±me, пг/мл) ФНО-альфа		
	в сыворотке	в супернатанте культуры клеток крови:	
		спонтанной	стимулированной
Основная группа, n=44	0±2,5	11,4±8,3	373,4±55,6
Группа контроля, n=34	0±0,3	17,0±9,8	357,9±70,4
Р между группами	<0,01 *	>0,05 *	>0,05 #

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

спонтанной культуры клеток крови положительно (P<0,05) коррелирует с СОЭ (КС=+0,34), и отрицательно – с уровнем гемоглобина (КС= -0,41), количеством эритроцитов (КС= -0,43) и тромбоцитов (КС= -0,38) в крови. Уровень ИЛ-8 в крови беременной коррелирует положительной связью (P<0,05) с наличием пиурии (КС=+0,42) и отрицательной связью - с уровнем гемоглобина и эритроцитов (КС= -0,3). Уровень ИЛ-8 в супернатанте стимулированной культуры клеток крови положительно коррелирует с уровнем креатинина в крови (КС=+0,34).

В таблице 4 представлены результаты определения в пуповинной крови новорожденных маркеров воспалительного процесса С3а компонента комплемента, СРБ и ПКТ. Выявлено, что пиелонефрит у беременных обусловил значительно более высокие содержания в пуповинной крови концентрации всех трех вышеуказанных маркеров по сравнению со здоровыми новорожденными (P<0,01). Так уровень С3а у новорожденных основной группы составил 150±12,4нг/мл, а в группе контроля – 97,45±11,6 нг/мл (P<0,05). Уровень СРБ более чем в 9 раз превосходил нор-

му – 2,9±0,83мг/л против 0,3±0,08мг/л (P<0,05). Концентрация ПКТ составила соответственно 0±0,1нг/мл и 0±0,02нг/мл (P<0,05).

Выявленные нами высокие значения С3а компонента комплемента, СРБ, ПКТ делают особенно целесообразным определение этих показателей для диагностики и прогноза не только для инфекции почек у беременной, но и бактериальной инфекции у плода и новорожденного. К такому заключению пришли и другие авторы [12, 16, 21].

У новорожденных основной группы выявлены также более высокие (P<0,01) значения в сыворотке пуповинной крови ФНО-альфа (табл. 5.). Однако следует отметить, что между исследуемыми группами не было выявлено различий по концентрациям ФНО-альфа в спонтанной и стимулированной культуре клеток крови (P>0,05).

Изучение другого провоспалительного цитокина ИЛ-8 также показало его увеличение у новорожденных основной группы (P<0,01), по сравнению со здоровыми новорожденными (табл. 6.). Эти же пробы крови характеризовались существенным повышением секреции ИЛ-8 и в

**Таблица 6.**  
Уровни ИЛ-8 в сыворотке, спонтанной и стимулированной культуре клеток у новорожденных от матерей с пиелонефритом

Группа обследованных новорожденных	Концентрации (Me±me, пг/мл) ИЛ-8		
	в сыворотке	в супернатанте культуры клеток крови:	
		спонтанной	стимулированной
Первая группа, n=44	4,3±6,1	658±72,4	15400±1034
Группа контроля, n=34	0±0,6	234±45,8	14889±1520
Р между группами	<0,01 *	<0,01 #	>0,05 #

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента



спонтанной культуре клеток. Аналогично ФНО-альфа концентрация ИЛ-8 в супернатанте стимулированной культуры клеток крови не отличалась от здоровых новорожденных ( $P > 0,05$ ).

ФНО-альфа принимает участие в острой фазе ответа организма на инфекцию, обуславливая повышение температуры тела, и инициирует синтез острофазовых белков печени, таких как СБР [19]. Рядом авторов была изучена роль провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-альфа, в пуповинной крови и амниотической жидкости в индукции преждевременных родов посредством усиления синтеза матричных металлопротеиназ и апоптоза [3,20]. Объединенный эффект этих механизмов может вызвать прерывание беременности. Концентрации матричных металлопротеиназ, ИЛ-6, ФНО-альфа в амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе, были значительно выше у пациентов, у которых впоследствии произошли преждевременные роды чем у тех, кто родил своевременно [3,11,12,18].

Повышение содержания в пуповинной крови СБР и ФНО-альфа было обнаружено в крови у плодов и новорожденных с внутриутробной инфекцией и последующим неонатальным сепсисом и названо рядом авторов как синдром воспалительного ответа плода (fetal inflammatory response syndrome - FIRS) [19,20].

Проведенный нами корреляционный анализ изученных показателей у пуповинной крови показал следующее. Обнаружены интересные, с нашей точки зрения, корреляционные

связи ( $P < 0,01$ ) изученных показателей активности воспалительного процесса в пуповинной крови новорожденных и общеклиническими показателями, такими, как патология плаценты и околоплодной среды по данным УЗИ. Хотя связей этих значительно меньше, чем у матери. Наибольшего внимания, опять-таки, заслуживает СБР. Его уровень положительно связан с назначением антибиотиков новорожденному ( $KC = 0,45$ ).

С другой стороны, найдено большое количество корреляционных связей между иммунологическими параметрами крови новорожденных и крови матери, что может свидетельствовать о переходе через плаценту ряда изученных субстанций.

## ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты увеличения концентрации С3а компонента комплемента, СБР, ПКТ, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО-альфа в крови беременных с пиелонефритом, а также их новорожденных являются проявлением системной воспалительной реакции как у матери, так и у плода. Изученные показатели связаны корреляционной зависимостью между собой, а также с клиническими показателями течения пиелонефрита у беременной, патологии фетоплацентарного комплекса и новорожденного. Увеличение этих показателей может являться критерием тяжести патологического процесса при пиелонефрите у беременной.

*Г.А. Игнатенко, Ю.А. Талалаенко, А.С. Прилуцкий*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Было проведено исследование крови 152 пациентов с пиелонефритом при беременности и 68 здоровых беременных. Также лабораторному исследованию подверглись 44 пробы крови новорожденных, матери которых перенесли при беременности пиелонефрит и 34 пробы крови новорожденных от здоровых матерей. Иммуноферментным методом определялись концентрации С3а компонента комплемента, С реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-8, а иммунохроматографическим – концентрация прокальци-

тонина. Выявлено значительное повышение концентрации изученных показателей как в крови беременных с пиелонефритом, так и в крови их новорожденных. Увеличение этих показателей является проявлением системного воспалительного ответа матери и плода и может служить критерием тяжести патологического процесса при пиелонефрите у беременной.

**Ключевые слова:** беременность, пиелонефрит, плод, системный воспалительный ответ

G.A. Ignatenko, J.A. Talalaenko, A.S. Prilutskij

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE OF MOTHER AND FETUS IN THE CASE OF PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WOMEN

The blood analysis of 152 patients with pyelonephritis in pregnancy and 68 healthy pregnant women has been undertaken. Also 44 blood samples of newborns, whose mothers had pyelonephritis and 34 blood samples of healthy mothers' newborns have undergone a laboratory research. Immunoenzymic method was used to determine concentration of C3a component of complement, C-reactive protein, TNF- $\alpha$  and IL-8, and immunochromatographic method for concentration of procalcitonin. Substantial increase in concentration of the in-

vestigated parameters either in blood of pregnant women with pyelonephritis, and in blood of their newborns was identified. The increase in these indicators demonstrates the systemic inflammatory response of the mother and fetus and can serve as a criterion for the severity of the pathological process in the case of pyelonephritis in a pregnant woman.

**Key words:** pregnancy, pyelonephritis, fetus, systemic inflammatory response

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В., Давыдова Н.В., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2007; 86 (4): 43-50.
2. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Мітченко М.В. Моніторинг С-реактивного білка в оцінці ступеня пошкодження нирки при екстракорпоральній ударно-хвильовій літотрипсії та гострому пієлонефриті. Урологія. 2004; 8 (3): 5-11.
3. Котлинская Ю.В., Крестелева И.М., Устинович Ю.А., Шилкина Е.В., Шишко Г.А., Войтенко Н.Н. Растворимая форма рецептора интерлейкина-8 CXCR2 в качестве маркера воспаления при патологии перинатального периода. Вестник ВГМУ. 2015; 14 (6): 70-77.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. К.: МОРИОН; 2002. 160.
5. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 3: 37-40.
6. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк : Папакица Е.К.; 2006. 211.
7. Михайлова О. В., Ионов О. В., Антонов А. Г., Никитина И. В., Дегтярёва А. В., Левадная А. В., Насонова Д. М., Алексеева М. Л., Иванец Т. Ю., Дегтярёв Д. Н. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 422-428.
8. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение. РМЖ. 2008; 16 (1): 10-13.
9. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Набиуллина А.А., Низаметдинова Л.К. Острый гестационный пиелонефрит, этиопатогенетические аспекты, диагностика и лечение (обзорная статья). Проблемы современной науки и образования. 2015; 6 (36): 201-204.
10. Талалаенко Ю.О., Юлиш Е.И., Талалаенко А.К. Пиелонефрит, плацента і новонароджених. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014; 19 (1): 98-103.
11. Щербак В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Особенности содержания про- и противовос-

### REFERENCES

1. Biryukova T.V., Soldatova I.G., Volodin N.N., Mileva O.I., Prodeus A.P., Galeeva E.V., Davyidova N.V., Borovkova N.B., Klimanov I.A., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S., Degtyareva M.V. Sravnitel'naya informativnost' opredeleniya urovney prokaltsitonina, interleykina-8 i C-reaktivnogo belka v syvorotke krovi kak kriteriev sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri rannem neonatalnom sepsise [Comparative informational content of determination of levels of a procalcitonin, interleukin-8 and C-reactive protein in blood serum as criteria of the systemic inflammatory answer at an early neonatal sepsis]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2007; 86 (4): 43-50 (in Russian).
2. Vozianov O.F., Pasechnikov S.P., Mitchenko M.V. Monitoring S-reaktivnogo bilka v otsintsi stupenya poshkodzhennya nirki pri ekstrakorporalnyi udarno-hviloviy litotripsiyi ta gostromu pielonefrite [Monitoring C-reactive protein in the assessment of the extent of kidney damage when ekstrakorporalnyi shock wave ltures and acute pyelonephritis]. *Urologiya*. 2004; 8 (3): 5-11 (in Ukraine).
3. Kotlinskaya Yu.V., Krasteleva I.M., Ustinovich Yu.A., Shilkina E.V., Shishko G.A., Voytenok N.N. Rastvorimaya forma retseptora interleykina-8 CXCR2 v kachestve markera vospaleniya pri patologii perinatalnogo perioda [Soluble shape of a receptor of CXCR2 interleukin-8 as an inflammation marker at pathology of the perinatal period]. *Vestnik VGMU*. 2015; 14 (6): 70-77 (in Russian).
4. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Osnovnyie printsipy primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispytaniyah [The basic principles of use of statistical methods in clinical tests]. K.: MORION; 2002. 160 (in Russian).
5. Levkovich M.A. Sovremennyye predstavleniya o roli tsitokinov v geneze fiziologicheskogo i patologicheskogo techeniya beremennosti [Modern ideas of a role of cytokines in a genesis of a physiological and pathological course of pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 3: 37-40 (in Russian).
6. Lyah Yu.E., Guryanov V.G., Homenko V.N., Panchenko O.A. Osnovyi kompyuternoy biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat [Fundamentals of computer biostatistics: the analysis of information in biology, medicine and a pharmacuetics a statistical MedStat package]. Donetsk : Papakitsa E.K.; 2006. 211 (in Russian).
7. Mihaylova O. V., Ionov O. V., Antonov A. G., Nikitina I. V., Degtyaryova A. V., Levadnaya A. V., Nasonova D. M., Alekseeva M. L., Ivanets T. Yu., Degtyaryov D. N. Diagnosticheskaya tsennost' prokaltsitonina i C-reaktivnogo belka pri vrozhdennyih infektsiyah u detey s ekstremalno nizkoy i ochen nizkoy massoy tela pri rozhdenii [The diagnostic value of a pro-calcitonin and C-reactive protein at congenital infections at children with extremely low and

- палительных цитокинов при беременности на фоне хронического пиелонефрита. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (3): 95-98.
12. Antonette T. Dulay, Irina A. Buhimschi, Guomao Zhao, Mert O. Bahtiyar, Stephen F. Thung, Michael Cackovic, and Catalin S. Buhimschi. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76 (2): 236-243.
  13. Bilir F., Akdemir N., Ozden S., Cevrioglu A.S., Bilir C. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 25.
  14. Bolger M.S., Ross D.S., Jiang H., Frank M.M., Ghio A.J., Schwartz D.A., Wright J.R. Complement Levels and Activity in the Normal and LPS-Injured Lung. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006; 10: 27.
  15. Dotters-Katz S.K., Heine R.P., Groteg C.A. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2013; 2013:124102.
  16. Dulay A.T., Buhimschi I.A., Zhao G., Bahtiyar M.O., Thung S.F., Cackovic M., Buhimschi C.S. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76(2): 236-243.
  17. Glaser A. P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. North. Am.* 2015; 42 (4): 547-560.
  18. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 67-77.
  19. Romero R., Athayde N., Gomez R., Mazor M., Yoon B.H., Edwin S.S., Ghezzi F., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1998; 178: 3-5.
  20. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *J. Nutr*. 2003; 133: 1668-1673.
  21. Su L, Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J. Value of soluble TREM1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 157.
  22. Szweda H., Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev Period Med*. 2016; 20 (4): 263-272.
  23. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (3): 219.e1-6.
  - very low body weight at the birth]. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2015; 12 (4): 422-428 (in Russian).
  8. Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Gestatsionnyy pielonefrit: diagnostika, profilaktika, lechenie [Gestational pyelonephritis: diagnostics, prophylaxis, treatment]. *RMZh*. 2008; 16 (1): 10-13 (in Russian).
  9. Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Nabiullina A.A., Nizametdinova L.K. Ostryy gestatsionnyy pielonefrit, etiopatogeneticheskie aspekty, diagnostika i lechenie (obzornaya statya) [Acute gestational pyelonephritis, etiopatogenetichesky aspects, diagnostics and treatment (review article)]. *Problemyi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6 (36): 201-204 (in Russian).
  10. Talalaenko Yu.O., Yulish E.I., Talalaenko A.K. Pielonefrit, platsenta i novonarodzhennyi [Pyelonephritis, placenta and newborn]. *Mediko-sotsialnye problemyi semi*. 2014; 19 (1): 98-103 (in Ukraine).
  11. Scherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyireva G.A., Trunov A.N. Osobennosti soderzhaniya pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov pri beremennosti na fone hronicheskogo pielonefrita [Features of contents about – and antiinflammatory cytokines at pregnancy against the background of a chronic pyelonephritis]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (3): 95-98 (in Russian).
  12. Antonette T. Dulay, Irina A. Buhimschi, Guomao Zhao, Mert O. Bahtiyar, Stephen F. Thung, Michael Cackovic, and Catalin S. Buhimschi. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76 (2): 236-243.
  13. Bilir F., Akdemir N., Ozden S., Cevrioglu A.S., Bilir C. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 25.
  14. Bolger M.S., Ross D.S., Jiang H., Frank M.M., Ghio A.J., Schwartz D.A., Wright J.R. Complement Levels and Activity in the Normal and LPS-Injured Lung. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006; 10: 27.
  15. Dotters-Katz S.K., Heine R.P., Groteg C.A. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2013; 2013:124102.
  16. Dulay A.T., Buhimschi I.A., Zhao G., Bahtiyar M.O., Thung S.F., Cackovic M., Buhimschi C.S. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76(2): 236-243.
  17. Glaser A. P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. North. Am.* 2015; 42 (4): 547-560.
  18. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 67-77.
  19. Romero R., Athayde N., Gomez R., Mazor M., Yoon B.H., Edwin S.S., Ghezzi F., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1998; 178: 3-5.
  20. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *J. Nutr*. 2003; 133: 1668-1673.
  21. Su L, Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J. Value of soluble TREM1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 157.
  22. Szweda H., Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev Period Med*. 2016; 20 (4): 263-272.
  23. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (3): 219.e1-6.