

# СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ГНОЙНЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

И.В. Михайлов, П.В. Глыбочки, М.Л. Чехонацкая

Саратовский государственный медицинский университет

## IMMUNE STATUS OF PREGNANT PATIENTS WITH PURULENT PYELONEPHRITIS

I.V. Mikhailov, P.V. Glibochko, M.L. Chekhonackaya

*Abstract.* The purpose of the research was to study cellular immune status and serum cytokines in pregnant patients with pyelonephritis. We have studied 106 pregnant patients with purulent pyelonephritis: 50 patients with serous pyelonephritis; 30 healthy pregnant women constituted control groups. Clinical, microbiological and immunological methods of research have been used. Distinctions in parameters of cellular immune status and serum level of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-8, Interleukin-4, Interleukin-10 and Interferon-gamma in pregnant patients with serous and purulent pyelonephritis were determined. Deep depression of cellular immunity, an increase in serum concentration of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-8, Interleukin-4, Interleukin-10 and lower contents of Interferon-gamma were registered in pregnant patients with purulent pyelonephritis. Criteria of early diagnostics of bacterial shock in pyelonephritis in pregnancy are offered.

*Key words:* pyelonephritis, pregnancy, cellular immune status, cytokines, bacterial shock.

Проблема профилактики, своевременной диагностики и лечения острого гестационного пиелонефрита (ОГП) остается окончательно не решенной и продолжает привлекать внимание клиницистов. Пристальный интерес к проблеме гестационного пиелонефрита обусловлен его высокой распространенностью: по данным ряда статистик пиелонефрит осложняет течение беременности у 3–17 % женщин [6, 13, 15]. В последние два десятилетия отмечен рост частоты ОГП, при этом у 3–8 % беременных развиваются гнойно-деструктивные формы пиелонефрита [3, 5]. Гестационный пиелонефрит нарушает течение беременности, является фактором риска внутриутробного инфицирования, материнской и перинатальной смертностей [1, 13].

В современных концепциях патогенеза ОГП ведущее место отводят нарушениям уродинамики и гемодинамики, возникающим при беременности на фоне изменений гормонального фона и компрессионных факторов [7, 15]. Вместе с тем заболевание развивается лишь у части беременных. Рост частоты ОГП связывают с изменением иммунного статуса женщин, способствующим возрастанию роли условно-патогенных возбудителей и переходом их в патогенные [2, 10, 13].

Известно, что значительное количество женщин репродуктивного возраста имеют в настоящее время нарушения иммунитета, что предрасполагает к развитию инфекционно-воспалительных процессов. Ряд причин, в первую очередь, широкое и неоправданное применение антибиотиков, загрязнение окружающей среды, хронические эмоциональные и физические стрессы, изменили эндокринный статус современных пациенток, снизили интенсивность им-

мунного ответа [11, 12]. Изменение в современных условиях иммунного статуса женщин диктует необходимость поиска новых критериев ранней диагностики как развития заболевания, так и перехода серозной его формы в гнойную.

Признано, что основой патогенеза гнойных хирургических инфекций является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя оппозитными группами во многом определяет характер течения и исход заболеваний [4, 9]. Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако их системная продукция не означает высокую эффективность противоинфекционного иммунитета. Напротив, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию бактериотоксического шока и органных дисфункций [4, 14]. К настоящему времени имеются лишь единичные исследования патогенетической роли цитокинов при гестационном пиелонефrite.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клеточного звена иммунитета и содержания цитокинов в сыворотке крови у пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 106 пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом, группы сравнения составили 50 больных серозной формой гестационного пиелонефрита и 30 первородящих здо-

ровых беременных женщин. В контрольную группу вошли 25 небеременных, практически здоровых женщин.

При постановке диагноза использовали классические клинические, лабораторные и ультразвуковые методы исследования [8]. В ряде случаев при подозрении на гнойный гестационный пиелонефрит проводили экскреторную урографию. Критериями исключения пациенток из исследования служили мочекаменная болезнь и аномалии органов мочевыделительной системы.

Иммунологические тесты включали фенотипирование лимфоцитов периферической крови непрямым иммунофлюoresцентным методом с помощью моноклональных антител по СД-рецепторам производства "Sorbent Ltd" института Иммунологии МЗ и СР России и "Медбиосервис" на люминесцентном микроскопе "Люминал Р-8". Определение содержания цитокинов [интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ )] в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов "BioSource Int." (Бельгия) согласно прилагаемой инструкции на иммуноферментном анализаторе "Multiscan" (Финляндия). Расчет количества цитокинов производили путем построения калибривочной кривой, количество выражали в пг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ "STATISTICA". Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов клинико-инструментального обследования у 85 (80,2 %) больных выявлен правосторонний гнойный пиелонефрит, реже – левосторонний – у 16 (15,1 %) или двухсторонний – у 5 (4,7 %) пациенток. Среди 106 больных 9 (8,5 %) находились в I, 72 (67,9 %) – во II, 25 (23,6 %) – в III триместрах беременности. Первые роды предстояли 92 (86,8 %) пациенткам, 14 (13,2 %) женщин имели в анамнезе одни роды.

Большинство пациенток с гнойным пиелонефритом (58,5 %) поступали в стационар на 3–5 сутки от начала заболевания. На основании данных ультразвукового, а в ряде случаев и рентгенологического исследований предварительно устанавливали форму и локализацию гнойно-деструктивного процесса в почках, которые впоследствии были верифицированы интраоперационно. Рентгенологическое исследование выполняли беременным, больным гнойными формами пиелонефрита, перед оперативным вмешательством для оценки функционального состояния почек, особенно противоположной.

Наиболее часто среди беременных, больных гнойным пиелонефритом, наблюдали карбункулы почек (44,3 %) или сочетание апостем и карбункулов почки (31,1 %), реже – апостематозный нефрит (12,3 %). У 13 пациенток (12,3 %) находили карбункулы с абсцедированием. В этой группе больных отмечали наибольшую давность заболевания до момента госпитализации (9,3±1,4 суток).

В табл. 1 приведены показатели иммунного статуса пациенток с ОГП по сравнению с аналогичными данными здоровых беременных женщин и практически здоровых женщин.

При анализе роли иммунных механизмов в развитии гестационного пиелонефрита учитывали, что изменения иммунореактивности у пациенток определяются не только патологическим процессом в почках, но и перестройкой иммунной системы беременной. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при физиологической беременности отмечаются изменения в клеточном звене иммунитета, характеризующиеся уменьшением абсолютного и относительного чисел общей популяции лимфоцитов, Т-хелперов, повышением относительных показателей Т-супрессоров со снижением иммунорегуляторного индекса СД4/СД8, а также уменьшением абсолютного и относительного количества субпопуляции естественных киллеров (СД16).

У пациенток с ОГП регистрировали лейкоцитоз с достоверным снижением количества лимфоцитов, более значительный при гнойном ОГП. У пациенток с ОГП отмечено уменьшение общей популяции лимфоцитов в основном за счет снижения количества Т-лимфоцитов (CD3). Если у пациенток с серозным ОГП выявляли снижение только относительного числа общей популяции Т-лимфоцитов, то при гнойном пиелонефрите беременных сниженными были как их относительные, так и абсолютные показатели.

При исследовании количественных показателей клеточного иммунитета у беременных с серозной формой ОГП установлено, что изменения в большей степени наблюдались со стороны СД8-лимфоцитов – рост их относительных и абсолютных значений при снижении относительных показателей Т-хелперов. При гнойном ОГП выявлены значительные нарушения численности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов: снижение относительного и абсолютного количества СД4-лимфоцитов и нарастание относительного числа СД8-лимфоцитов. Имеет место достоверное снижение иммунорегуляторного индекса СД4/СД8, где его показатели колебались в зависимости формы ОГП в пределах 1,40–1,28.

Абсолютное и относительное числа В-лимфоцитов при серозной форме ОГП не изменилась и находилась в пределах значений у здоровых беременных женщин, тогда как при гнойном ОГП наблюдали достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества В-клеток.

Показатели клеточного иммунитета у пациенток с острым гестационным пиелонефритом

Показатель		Группы обследованных			
		Практически здоровые женщины, n = 25	Здоровые беременные женщины, n = 30	Пациентки с серозной формой ОГП, n = 50	Пациентки с гнойным ОГП, n = 106
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л		6,30±0,19	6,19±0,15	9,78±0,22*#	11,60±0,15**#
Лимфоциты, кл/мкл	%	30,13±0,54 1902,73±71,18	26,98±0,42* 1672,81±51,04*	17,25±0,32*# 1672,09±44,38*	10,27±0,17**# 1146,42±22,24**#
СД3-(Т)	% кл/мкл	60,28±0,91 1148,27±46,68	55,60±0,68* 936,11±24,45*	50,11±0,35*# 875,97±25,52*	47,14±0,41**# 553,06±33,00**#
СД4-(Х)	% кл/мкл	44,22±0,37 876,65±34,66	42,21±0,46* 708,17±20,72*	40,41±0,31*# 703,56±17,91*	37,76±0,34**# 447,76±25,98**#
СД8-(С)	% кл/мкл	20,84±0,84 399,21±18,96	26,52±0,48* 442,98±17,66	28,96±0,24*# 504,75±13,05*#	30,37±0,34**# 347,53±20,63**#
СД4/СД8		2,32±0,08	1,64±0,05*	1,40±0,02*#	1,28±0,02**#
СД72(В)	% кл/мкл	10,82 ± 0,50 204,96±11,24	11,78±0,39 199,55±10,03	11,90±0,42 207,41±6,63	10,44±0,35**# 124,83±9,14**#
СД16(ЕК)	% кл/мкл	20,44±0,34 391,13±18,30	17,24±0,26* 290,82±12,10*	19,64±0,28*# 346,38±15,37*	15,43±0,51**# 179,23±11,98**#

При мечані. \* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых женщин; # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых беременных женщин; \*\* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группах здоровых беременных женщин и пациенток с серозной формой гестационного пиелонефрита ( $p < 0,05$ ).

В полном соответствии с выявленными различиями реактивности пациенток с различными формами ОГП находились результаты определения у них субпопуляции естественных киллеров (ЕК). У беременных с серозным ОГП абсолютное и относительное количество ЕК превышало аналогичные показатели у здоровых беременных женщин. Увеличение уровня ЕК у больных серозным ОГП можно считать вполне обоснованным, так как для ЕК характерен транзиторный синтез ИФН- $\gamma$ , предназначенный для контроля развития активной стадии инфекции [9]. При гнойном ОГП абсолютное и относительное содержание ЕК было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Отмеченный факт также свидетельствует об анергии и дисбалансе в системе агрессии – защита у беременных с гнойным ОГП.

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови у пациенток с ОГП представлены в табл. 2. У беременных с серозной формой ОГП отмечено значительное повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в крови. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в 7,7 раз, а ИНФ $\gamma$  – в 9,4 раз превосходило значения в группе здоровых беременных женщин. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при серозной форме ОГП было уравновешено повышением противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-4, содержание которых в 6,9–8,9 раз пре-восходило значения в группе здоровых беременных.

При серозном гестационном пиелонефrite была отмечена связь содержания ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10

с иммунорегуляторным индексом CD4/CD8 (гИФН- $\gamma$  = 0,672; гИЛ-10 = -0,613). Установленные нами взаимосвязи являются закономерными: ИФН- $\gamma$  известен как один из наиболее мощных медиаторов, модулирующий Т-клеточный ответ, а ИЛ-10 – как иммуносупрессивный цитокин [9]. Также имела место обратная зависимость между уровнем в сыворотке крови ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 ( $r = -0,538$ ), что подтверждает антагонистические взаимоотношения между этими цитокинами.

У беременных с гнойным пиелонефритом зарегистрирована гиперцитокинемия как за счет про-, так и противовоспалительных цитокинов с максимальной концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10. Нами отмечена тенденция к снижению ИФН- $\gamma$  при гнойном пиелонефрите и выраженный разброс его уровней, вплоть до полного отсутствия у пациенток с апостематозным пиелонефритом и карбункулами почки с абсцедированием (от 0 до 83 пг/мл). Зарегистрировано, что при гнойном пиелонефрите происходит увеличение ИЛ-4 в сыворотке крови в 11,2 раза, но еще более значительно (в 16,3 раз) возрастает уровень ИЛ-10, являющегося самым сильным ингибитором синтеза макрофагами ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$ . Результатом прямого и опосредованного действия ИЛ-10 в избыточных концентрациях является подавление антиген-презентирующей и цитотоксической функций макрофагов/моноцитов, естественных киллеров и нейтрофилов, имеющих важное значение в антибактериальной защите [16]. Высокий уровень ИЛ-10 при гнойном ОГП оказывал негативное влияние на показатели иммунорегуляторного индекса ( $r = -0,688$ ).

## Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациенток с острым гестационным пиелонефритом

Показатель	Практически здоровые женщины, n = 25	Здоровые беременные женщины, n = 30	Пациентки с серозной формой ОГП, n = 50	Пациентки с гнойным ОГП, n = 106
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	28,84±1,21	16,32±1,25*	123,41±3,22**	456,39±7,04***#
ИЛ-8, пг/мл	25,16±1,25	18,36±1,47*	91,16±2,46**	525,66±5,10***#
ИНФ $\gamma$ , пг/мл	31,04±1,23	21,32±0,84*	201,44±3,06**	35,20±3,94***#
ИЛ-4, пг/мл	14,32±0,87	24,04±0,86*	214,45±3,15**	296,20±4,71***#
ИЛ-10, пг/мл	18,35±1,15	26,44±1,40*	179,17±3,80**	424,34±7,15***#

Примечание. \* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых женщин; \*\* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группах практически здоровых женщин и здоровых беременных женщин; # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациенток с серозной формой гестационного пиелонефрита ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

## Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациенток с различными формами гнойного гестационного пиелонефрита

Показатель	Здоровые беременные женщины, n = 50	Пациентки с гнойным гестационным пиелонефритом			
		Апостематозный пиелонефрит и сочетание апостем и карбункулов, n = 46	Карбункулы с абсцедированием, n = 13	Множественные карбункулы, n = 30	Единичные карбункулы, n = 17
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	16,32±1,25	466,59±10,38*	478,15±15,62* $p_1>0,05$	451,54±13,65* $p_{2,4}>0,05$	401,00±9,48* $p_{3,5,6}<0,05$
ИЛ-8, пг/мл	18,36±1,47	547,80±6,13*	539,54±12,59* $p_1>0,05$	503,62±5,66* $p_{2,4}<0,05$	475,00±4,52* $p_{3,5,6}<0,05$
ИНФ $\gamma$ , пг/мл	21,32±0,84	22,83±6,79	12,75±6,24 $p_1>0,05$	54,77±6,21* $p_{2,4}<0,05$	81,05±8,17* $p_{3,5,6}<0,05$
ИЛ-4, пг/мл	24,04±0,86	323,41±3,62*	325,22±8,12* $p_1>0,05$	298,85±8,31* $p_{2,4}<0,05$	285,46±15,12* $p_{3,5}<0,05,$ $p_{6}>0,05$
ИЛ-10, пг/мл	26,44±1,40	466,22±6,75*	447,10±13,00* $p_1>0,05$	419,08±17,61* $p_2<0,05, p_4>0,05$	403,85±18,23* $p_3<0,05,$ $p_{5,6}>0,05$

Примечание. \* – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых женщин ( $p < 0,05$ );  $p_1$  – сравнение средних значений в группах пациенток с апостематозным пиелонефритом и карбункулами почки с абсцедированием;  $p_2$  – сравнение средних значений в группах пациенток с апостематозным пиелонефритом и множественными карбункулами почки;  $p_3$  – сравнение средних значений в группах больных апостематозным пиелонефритом и единичными карбункулами почки;  $p_4$  – сравнение средних значений в группах больных карбункулами почки с абсцедированием и множественными карбункулами почки;  $p_5$  – сравнение средних значений в группах больных карбункулами почки с абсцедированием и единичными карбункулами почки;  $p_6$  – сравнение средних значений в группах больных множественными карбункулами почки и единичными карбункулами почки.

Нами также проведено сравнение цитокинового статуса у пациенток с различными формами гнойного гестационного пиелонефрита (табл. 3). Отмечено, что содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с апостематозным пиелонефритом и карбункулами почки с абсцедированием достоверно превышало аналогичные значения у пациенток с карбункулами почки, а уровень ИФН- $\gamma$  при апостематозном пиелонефrite и карбункулах почки с абсцедированием был значительно ниже, чем у пациенток с карбункулами почки. Полученные результаты свидетельствуют об усугублении нарушений в цитокиновом звене иммунитета у пациенток соответственно тяжести воспалительно-деструктивного процесса в почках.

У 29 пациенток (27,4 %) течение ОГП осложнилось бактериотоксическим шоком, из них у 13 (18,5 %) пациенток с ОГП нами диагностирована ранняя стадия, а у 6 (8,6 %) больных – клинически выраженная стадия бактериотоксического шока по классификации, предложенной Н.А. Лопаткиным с соавт. (1991).

Установлено, что у пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом, осложнившегося бактериотоксическим шоком, содержание в крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-10 достоверно превосходило аналогичные показатели у пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом, имеющим не осложненное течение (табл. 4).

Таблица 4

**Содержание цитокинов в крови у пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом, осложненным бактериотоксическим шоком**

Показатель	Здоровые беременные женщины, n = 30	Пациентки с гнойным гестационным пиелонефритом	
		течение без осложнений, n = 77	течение, осложненное бактериотоксическим шоком, n = 29
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	16,32±1,25	416,66±4,27*	512,58±7,94**
ИЛ-8, пг/мл	18,36±1,47	509,39±4,81*	553,48±8,01**
ИНФ $\gamma$ , пг/мл	21,32±0,84	34,63±5,26*	36,00±5,83*
ИЛ-4, пг/мл	24,04±0,86	298,41±3,62*	285,72±3,75*
ИЛ-10, пг/мл	26,44±1,40	379,28±8,83*	456,22±6,75*

Примечание. \* – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых женщин; # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациенток с гестационным гнойным пиелонефритом без осложнений ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, наличие осложнений ОГП, и, в частности, гемодинамических расстройств ассоциировано с высокими значениями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-10.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что формирование гестационного пиелонефрита во многом обусловлено нарушением защитных и компенсаторных функций организма, а именно дисбалансом в иммунной системе.

Изучение состояния иммунной системы у беременных с серозной формой острого пиелонефрита выявило нарушения в клеточном звене иммунитета, характеризующиеся снижением иммунорегуляторного индекса и повышением ЕК. При серозном ОГП наблюдается повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ ), которое в достаточной степени компенсируется нарастанием концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что отражает сохранение баланса между популяциями иммунокомпетентных клеток, опосредующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, и определяет отсутствие таких проявлений системной воспалительной реакции, как бактериотоксический шок.

При гнойном ОГП наблюдается глубокое угнетение клеточного звена иммунитета, отягощающее течение и прогноз патологического процесса: на фоне существующего иммунного дисбаланса наблюдается развитие гнойно-деструктивного процесса в почках, что, в свою очередь, истощает адаптационные системы организма

и приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности. У больных гнойным ОГП регистрируется цитокиновый дисбаланс с резким увеличением концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 на фоне недостаточности содержания ИНФ $\gamma$ , что предопределяет глубокий дефект клеточно-опосредованного иммунитета. Высокое содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови ассоциировано с развитием бактериотоксического шока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатели иммунного статуса и содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИНФ $\gamma$  в сыворотке крови могут быть использованы в качестве надежных дополнительных критериев, отражающих тяжесть воспалительно-деструктивного процесса в почках. Сопряженность изменений ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-10 с наличием гемодинамических нарушений при гнойном гестационном пиелонефрите позволяет рекомендовать исследование этих показателей для оценки течения гестационного пиелонефрита.

## ЛИТЕРАТУРА

- Давлатян А.А., Морозов Д.В., Аль-Курди И.М. // Урология. – 2001. – № 2. – С. 10–13.
- Мысяков В.Б. // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 12. – С. 3–6.
- Лопаткина О.Н., Васильева З.В. // Урология и нефрология. – 1990. – № 4. – С. 58–59.
- Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 38–44.
- Петричко М.И. Гнойный пиелонефрит у беременных: автореф. дис .... д-ра мед. наук. – К., 1989. – 37 с.
- Петричко М.И. Мартынова М.М., Левши С.Ю. // Дальневост. мед. журнал. – 1999. – № 2. – С. 93–99.
- Пытель Ю.А., Лоран О.Б. // Материалы Пленума Всерос. общества урологов. – М., 1996. – С. 229–233.
- Руководство по урологии. В 3 т. / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – 768 с.
- Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.
- Ткачук В.Н., Аль-Шкури С.Х., Гвоздарев И.О. // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 3. – С. 53–57.
- Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. // Журнал микробиологии. – 2001. – № 2. – С. 94–104.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Гранитъ, 1998. – Т. 2. – С. 338–339.
- Шехтман М.М. Давлатян А.А. Гестационный пиелонефрит: науч-практ. пособие для врачей. – М., 1997. – 24 с.
- Boonham P., Chandran P., Rowlands B., et al. // Surgeon. – 2003. – Vol. 1, № 4. – P. 187–206.
- Nowicki B. // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 529–535.
- Thomson A.M. The Cytokine. – London, 1994. – 615 p.