

# ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ В РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ ГЕСТАЦИИ

Холименко И.М.<sup>1</sup>, Шатохин М.Н.<sup>2</sup>, Конопля А.А.<sup>3</sup>, Евсегнеева И.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», г. Курск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Медицинский центр ООО «СТОМЕД», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Резюме.** Среди бактериальных поражений, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья фертильных женщин, одно из первых мест занимают инфекции мочевыделительных путей при беременности, среди которых именно гестационный пиелонефрит занимает ведущую позицию в структуре причин госпитализации в стационар и развитию негативных реакций на течение беременности. Основополагающее значение для начала, развития и положительного окончания острого пиелонефрита беременных отводится состоянию иммунитета матери и особенно врожденного звена. Особую роль играет состояние цитокинов различных типов в формировании «цитокинового каскада», точнее соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рост заболеваемости пиелонефритом беременных и его порой неблагоприятные исходы показывают недостаточную осведомленность и неизученность, а также непонимание всех сторон патогенеза данной болезни, особенно это касается цитокинового статуса беременных женщин на местном и системном уровнях. Цель исследования – изучение динамики цитокинового профиля плазмы периферической крови при остром пиелонефрите в различные триместры беременности до и после лечения. В исследование были включены 143 женщины (средний возраст  $25,3 \pm 5,2$  года), разделенные на группы. Группы сравнения составили здоровые небеременные женщины и женщины с физиологической беременностью в 1-м, 2-м и 3-м триместрах без патологии почек. Основные группы: беременные с острым серозным пиелонефритом в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности, а также две группы женщин с острым пиелонефритом во 2-м и 3-м триместрах гестации с базисным лечением без и с включением иммуномодулятора «Виферон». В плазме периферической крови изучена динамика изменения цитокинового профиля до (при поступлении в стационар) и после лечения (при выписке из стационара). При остром серозном пиелонефрите на всех триместрах беременности содержание цитокинов на системном уровне оказалось повышенным, особенно во 2-м и 3-м триместрах, что свидетельствует о наличии иммунного

## Адрес для переписки:

Холименко Иван Михайлович  
ОБУЗ «Курская областная многопрофильная  
клиническая больница»  
305007, Россия, г. Курск, ул. Сумская, 45а.  
Тел.: 8 (920) 269-83-57.  
E-mail: kholimenko@yandex.ru

## Address for correspondence:

Ivan M. Kholimenko  
Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital  
45a Sumskaya St  
Kursk  
305007 Russian Federation  
Phone: +7 (920) 269-83-57.  
E-mail: kholimenko@yandex.ru

## Образец цитирования:

И.М. Холименко, М.Н. Шатохин, А.А. Конопля,  
И.В. Евсегнеева «Цитокиновый профиль сыворотки  
крови при остром пиелонефрите в различные  
триместры гестации» // Российский иммунологический  
журнал, 2026. Т. 29, № 2. С. 319-330.  
doi: 10.46235/1028-7221-17117-CPO

© Холименко И.М. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

I.M. Kholimenko, M.N. Shatokhin, A.A. Konoplya,  
I.V. Evsegneeva "Cytokine profile of blood plasma in acute  
pyelonephritis at different trimesters of gestation", *Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal*, 2026, Vol. 29, no. 2, pp. 319-330.  
doi: 10.46235/1028-7221-17117-CPO

© Kholimenko I.M. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17117-CPO

воспаления. Проведенное базисное лечение полноценно не нормализует измененные параметры цитокинового профиля, в основном во 2-м и 3-м триместрах гестации. Лучшим корректирующим эффектом обладает фармакотерапия с добавлением к базисному лечению препарата «Виферон». Результаты проведенной работы расширяют существующие представления об участии цитокинов в патогенезе острого пиелонефрита в разные триместры беременности.

*Ключевые слова:* цитокиновый спектр, острый пиелонефрит беременных, коррекция нарушений

## CYTOKINE PROFILE OF BLOOD PLASMA IN ACUTE PYELONEPHRITIS AT DIFFERENT TRIMESTERS OF GESTATION

Kholimenko I.M.<sup>a</sup>, Shatokhin M.N.<sup>b</sup>, Konoplya A.A.<sup>c</sup>, Evsegneeva I.V.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

<sup>b</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> LLC "STOMED" Medical Center, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Among bacterial infections that threaten female health and life, urinary tract infections take a leading position among reasons for hospitalization and the development of negative reactions during pregnancy. The fundamental importance for the onset and end of acute pyelonephritis is given to the state of the innate link of immunity. A special role in the formation of the "cytokine cascade" belongs to various types of cytokines. An increased incidence of pyelonephritis in pregnant women shows insufficient awareness, as well as a lack of understanding various aspects of the pathogenesis in this disease, especially regarding cytokine status of pregnant women at the local and systemic levels. The aim of our work was to study the dynamics of cytokine profile in peripheral blood plasma in acute pyelonephritis at different trimesters of pregnancy before and after treatment. The study included 143 women (mean age  $25.3 \pm 5.2$  years), divided into different groups. I.e., comparison group included healthy non-pregnant women and women with physiological pregnancy in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> trimesters without kidney pathology; main group consisted of pregnant women with acute serous pyelonephritis in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy, as well as two groups of women with acute pyelonephritis in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of gestation with basic treatment including the immunomodulator Viferon, or without this medication. The dynamics of changes in the cytokine profile before and after treatment were studied in the samples of peripheral blood plasma. In acute serous pyelonephritis, the cytokine content at the systemic level was increased, in the course of pregnancy, especially, over 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters, thus suggesting the presence of immune inflammation. The basic treatment does not fully normalize the altered parameters of cytokine profile, mainly in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of gestation. The best corrective effect is achieved by pharmacotherapy with the addition of Viferon to the basic treatment. The results of this work expand the existing views on the participation of cytokines in pathogenesis of acute pyelonephritis during different trimesters of pregnancy.

*Keywords:* cytokine spectrum, acute pyelonephritis in pregnant women, correction of disorders

### Введение

Среди бактериальных поражений, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья фертильных женщин, одно из первых мест занимают инфекции мочевыводящих путей при беременности, среди которых именно гестационный пиелонефрит занимает ведущую позицию в структуре причин госпитализации в стационар и развитию негативных реакций на течение беременности [14].

Вследствие анатомических и физиологических изменений мочевыводящих путей беременных (пережатие мочеточников увеличенной маткой, смещение мочевого пузыря книзу, расширение почечной лоханки и мочеточника) нередко развивается острый гестационный пиелонефрит и чаще это случается во 2-м и 3-м триместрах гестации. Не исключено, что в механизме развития острого гестационного пиелонефрита играет нарушение баланса между эстрогенами и прогесте-

роном в крови беременной в сторону повышения концентрации гестагенов [8, 7].

Существенное значение в патогенезе пиелонефрита беременных имеет изменение иммунного статуса, при этом значительную роль отводят изменениям цитокинового профиля на системном и местном уровне. Характер иммунологических сдвигов во многом зависит от формы и степени тяжести заболевания в почках. Воспалительный процесс, особенно при двустороннем поражении почек, сопровождается увеличением в крови содержания провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN $\gamma$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов. Прогрессирование гестационного пиелонефрита с развитием гнойного воспаления сопровождается дисбалансом цитокиновой системы и проявляется снижением уровня IFN $\gamma$  при высоких значениях IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8 и IL-10 [3, 4, 16].

Основополагающее значение для начала, развития и положительного окончания острого пиелонефрита беременных отводится состоянию иммунитета матери и особенно врожденного звена. Особую роль играет состояние цитокинов различных типов в формировании «цитокинового каскада», точнее соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рост заболеваемости пиелонефритом беременных и его порой неблагоприятные исходы показывают недостаточную осведомленность и не изученность, а также непонимание всех сторон патогенеза данной болезни, особенно это касается цитокинового статуса беременных женщин на местном и системном уровнях [12, 13].

Имеющиеся публикации относительно цитокинового профиля при гестационном пиелонефрите беременных женщин в основном касаются только отдельных их представителей и достаточно противоречивы по результатам. Различия связаны со многими факторами, в том числе и с тем, что нет работ, разделяющих беременность на trimestры, с изучением динамики цитокинового спектра на каждом из них, почти нет исследований изменений, связанных с лечением острого гестационного пиелонефрита.

**Цель** – изучение динамики цитокинового профиля плазмы периферической крови при остром пиелонефрите в различные trimestры беременности до и после лечения.

## Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников исследования было получено добровольное информированное

согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025 г.

В исследование были включены 143 женщины (средний возраст 25,3 $\pm$ 5,2 года), разделенные на группы. Первая группа сравнения состояла из 20 здоровых небеременных женщин. Во вторую группу сравнения вошло 48 женщин в равных количествах в 1-м, 2-м и 3-м trimestрах физиологической беременности без патологии почек.

Основные группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки с верифицированным диагнозом «острый гестационный серозный пиелонефрит», подтвержденный клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования, рандомизированных по возрасту, минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии, находившиеся на лечении в урологическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018-2022 гг. Из них три группы составили пациентки с пиелонефритом в 1-м, 2-м и 3-м trimestрах беременности с проведенным базисным лечением. И трем группам беременных женщин в каждом trimestре гестации в базисное лечение был включен препарат «Виферон».

Критериями включения беременных с патологией почек в исследование: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, вовлечение в процесс одной почки, отсутствие нарушения пассажа мочи при ультразвуковом исследовании, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями исключения были: отказ от исследования, двусторонний процесс, многоплодная беременность, наличие гинекологической и соматической патологии, наличие специфических и анафилактических реакций на получаемую терапию, отсутствие желания участвовать в исследовании.

Критериями диагностики пиелонефрита у исследуемых больных являлось: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс); местная реакция организма (боли в поясничной области); повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл.

Получение биологического материала (периферическая кровь), необходимого для определения лабораторных показателей, выполнялось до старта медикаментозной терапии (при поступле-

нии в стационар) и в конце лечения (при выписке из стационара), с достигнутыми признаками клинического купирования болезни.

Всем пациенткам была назначена инфузионно-дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспоридами 4-го поколения согласно клиническим рекомендациями и стандартам оказания медицинской помощи: внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней. Часть пациенток к базисной терапии получали «Виферон» (иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием, разрешенный у беременных со 2-го триместра беременности) по 1 суппозиторию 500000 МЕ 2 раза/сут ректально (каждые 12 ч) ежедневно в течение 10 суток.

В плазме периферической крови уровень цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, рецепторный антагонист IL-1ra, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405-630 нм, с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Россия). Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра Sunrise (Tecan, Швейцария).

#### Статистическая обработка данных

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (m). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. За пороговый уровень достоверности принимали уровень  $p \leq 0,05$ . В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010, MS Office, США).

## Результаты

Исследование цитокинового спектра на системном уровне (плазма крови) у женщин без патологии почек с физиологическим течением в 1-м триместре беременности установило незначительное, но достоверное снижение содержания провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-8, TNF $\alpha$ ), IL-2, дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение IL-4 и IL-10, но снижение IL-1ra). Содержание остальных исследованных IL (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ , G-CSF)

осталось на уровне здоровых женщин. У пациенток без пиелонефрита во 2-м и 3-м триместрах гестации, по сравнению с 1-м триместром, еще в большей степени уменьшалось содержание TNF $\alpha$ , IL-8 и повышалось IL-4, IL-10. Кроме этого, снижался уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$ . Единственным отличием стала нормализация в 3-м триместре концентрации IL-1ra (табл. 1).

У пациенток с острым пиелонефритом в 1-м триместре беременности выявлено, по сравнению с показателями женщин с физиологической беременностью и отсутствием пиелонефрита, более измененные концентрации всех исследованных IL. Так, содержание следующих цитокинов увеличилось, соответственно: TNF $\alpha$  в 8,6; IL-1 $\beta$  в 4,6; IL-6 в 5,4; IL-8 в 2,9; IL-17 в 1,7; IL-18 в 3,1; IL-4 в 3,3; IL-10 в 3,2; IFN $\gamma$  в 4,1; IFN $\alpha$  в 4,6; IL-2 в 15,7 и G-CSF в 1,8 раза. Только содержание IL-1ra снизилось в 2,1 раза (табл. 1).

Во 2-м и 3-м триместрах гестации у женщин с острым пиелонефритом, по сравнению с параметрами цитокинового статуса беременных пациенток без патологии почек в соответствующем триместре, выявлено, что большинство исследованных показателей изменялись аналогично таковым в 1-м триместре (табл. 1).

Проведенное базисное комплексное лечение острого пиелонефрита в 1-м триместре беременности привело к нормализации содержания G-CSF, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , при этом не влияя на IL-17, в большей степени увеличивало уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1ra) и приближало к содержанию контроля (здоровые женщины), но не до их значений, концентрацию остальных исследованных цитокинов (табл. 1).

После базисной терапии острого пиелонефрита во 2-м триместре гестации на системном уровне содержание IL-1 $\beta$  нормализовалось, IL-10 и IL-1ra осталось без изменения, концентрация остальных цитокинов корригировалась в сторону значений здоровых доноров. «Виферон», в составе комплексной фармакотерапии острого пиелонефрита во 2-м триместре беременности, по сравнению с базисным лечением, нормализовал в плазме крови концентрацию IL-8, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , в большей мере компенсаторно повышало содержание противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1ra), повышало, но не до значений нормы, остальные исследованные цитокины, оставляя без изменений уровень рогового фактора G-CSF (табл. 2).

При остром пиелонефрите после базисного лечения в 3-м триместре беременности в плазме крови содержание всех противовоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2 и рогового фактора G-CSF существенно снизилось, но далеко не до

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА РАЗНЫХ ТРИМЕСТРАХ ГЕСТАЦИИ (M±m)

TABLE 1. CYTOKINE SPECTRUM OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIFFERENT TRIMESTERS OF GESTATION (M±m)

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом Pregnant women with and without acute pyelonephritis									
	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester			2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester			3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester			10
	без патологии почек without kidney pathology (n = 16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment	без патологии почек without kidney pathology (n = 16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment	без патологии почек without kidney pathology (n = 16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment	
1	Здоровые небеременные (n = 20) Healthy non-pregnant									
TNFα	4,7±0,4* <sup>1</sup>	40,6±4,3* <sup>1,2</sup>	9,1±1,8* <sup>1-3</sup>	3,3±0,2* <sup>1,2</sup>	47,2±5,8* <sup>1,5</sup>	29,9±1,5* <sup>1,5,6</sup>	3,4±0,2* <sup>1,2</sup>	41,2±3,2* <sup>1,8</sup>	20,3±1,2* <sup>1,8,9</sup>	
IL-1β	3,7±0,2	17,2±3,5* <sup>1,2</sup>	4,1±0,2* <sup>3</sup>	3,1±0,3* <sup>1,2</sup>	14,4±3,2* <sup>1,5</sup>	3,8±0,3* <sup>5,6</sup>	3,2±0,3* <sup>1,2</sup>	15,1±3,8* <sup>1,8</sup>	6,3±0,2* <sup>1,8,9</sup>	
IL-6	2,10±0,07	11,3±1,6* <sup>1,2</sup>	3,1±0,2* <sup>1-3</sup>	1,70±0,08* <sup>1,2</sup>	15,7±1,4* <sup>1,5</sup>	8,8±0,6* <sup>1,5,6</sup>	1,5±0,8* <sup>1,2</sup>	17,5±2,6* <sup>1,8</sup>	14,1±0,8* <sup>1,8,9</sup>	
IL-8	1,8±0,1* <sup>1</sup>	5,3±0,3* <sup>1,2</sup>	3,2±0,2* <sup>1-3</sup>	1,40±0,08* <sup>1,2</sup>	6,3±0,9* <sup>1,5</sup>	3,6±0,5* <sup>1,5,6</sup>	1,5±0,1* <sup>1,2</sup>	6,4±0,7* <sup>1,8</sup>	5,1±0,5* <sup>1,8,9</sup>	
IL-17	6,7±0,4* <sup>1</sup>	11,4±1,3* <sup>1,2</sup>	13,4±1,8* <sup>1,2</sup>	6,1±0,7* <sup>1</sup>	39,4±4,1* <sup>1,5</sup>	28,4±3,1* <sup>1,5,6</sup>	5,8±1,1* <sup>1</sup>	42,8±4,4* <sup>1,8</sup>	34,7±3,4* <sup>1,8,9</sup>	
IL-18	45,4±3,3	140,3±8,8* <sup>1,2</sup>	66,3±7,1* <sup>1-3</sup>	41,8±2,9	168,7±12,4* <sup>1,5</sup>	109,4±9,7* <sup>1,5,6</sup>	40,1±2,8	178,3±10,1* <sup>1,8</sup>	98,4±6,8* <sup>1,8,9</sup>	
IL-4	0,80±0,02* <sup>1</sup>	2,6±0,3* <sup>1,2</sup>	1,8±0,2* <sup>1-3</sup>	1,10±0,08* <sup>1,2</sup>	11,2±1,2* <sup>1,5</sup>	8,1±1,1* <sup>1,5,6</sup>	1,4±0,1* <sup>1,2</sup>	15,2±2,3* <sup>1,8</sup>	10,4±2,7* <sup>1,8,9</sup>	
IL-10	4,3±0,2* <sup>1</sup>	13,7±1,7* <sup>1,2</sup>	20,9±1,6* <sup>1-3</sup>	5,0±0,3* <sup>1,2</sup>	16,3±2,5* <sup>1,5</sup>	16,2±1,5* <sup>1,5</sup>	5,2±0,3* <sup>1,2</sup>	17,7±2,4* <sup>1,8</sup>	20,9±1,6* <sup>1,8</sup>	
IL-1ra	438,3±11,5	184,3±7,3* <sup>1,2</sup>	206,9±6,6* <sup>1-3</sup>	381,7±13,1* <sup>1</sup>	119,7±9,5* <sup>1,5</sup>	125,3±3,4* <sup>1,5</sup>	434,2±12,7* <sup>2,5</sup>	127,3±6,5* <sup>1,8</sup>	147,4±4,3* <sup>1,8,9</sup>	
IFNγ	0,36±0,04	0,32±0,02	0,35±0,03* <sup>3</sup>	0,25±0,03* <sup>1,2</sup>	1,50±0,04* <sup>1,5</sup>	0,50±0,05* <sup>1,5,6</sup>	0,23±0,02* <sup>1,2</sup>	1,7±0,2* <sup>1,8</sup>	0,76±0,06* <sup>1,8,9</sup>	
IFNα	6,4±0,9	30,5±3,5* <sup>1,2</sup>	9,6±1,8* <sup>1-3</sup>	6,0±0,1	36,7±3,6* <sup>1,5</sup>	25,6±1,8* <sup>1,5,6</sup>	5,8±0,1	39,9±3,8* <sup>1,8</sup>	9,50±0,42* <sup>1,8,9</sup>	
IL-2	0,22±0,04	2,6±0,2* <sup>1</sup>	7,1±1,4* <sup>1-3</sup>	2,3±0,2* <sup>1</sup>	36,2±3,2* <sup>1,5</sup>	14,6±0,7* <sup>1,5,6</sup>	2,2±0,1* <sup>1</sup>	40,9±4,2* <sup>1,8</sup>	19,4±1,2* <sup>1,8,9</sup>	
G-CSF	12,4±1,1	22,5±2,4* <sup>1,2</sup>	14,1±1,9* <sup>3</sup>	11,7±1,3	43,8±4,0* <sup>1,5</sup>	22,5±3,7* <sup>1,5,6</sup>	10,7±0,9	50,2±6,7* <sup>1,8</sup>	33,8±4,6* <sup>1,8,9</sup>	

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные различия M (p < 0,05); цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы даны эти различия. Единицы измерения – пг/мл.

Note. Reliable differences M (p < 0.05) are marked with an asterisk; the numbers next to the asterisk indicate the group in relation to which these differences are given. Units of measurement are pg/mL.

**ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ «ВИФЕРОНА» НА ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА РАЗНЫХ ТРИМЕСТРАХ ГЕСТАЦИИ (M±m)**  
**TABLE 2. EFFECT OF VIFERON ON CHANGES IN THE CYTOKINE PROFILE IN ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIFFERENT TRIMESTERS OF GESTATION (M±m)**

Показатели, пкг/мл Indicators, pkg/mL	1	2			3			4			5			6			7									
		Беременные женщины без и с острым пиелонефритом Pregnant women with and without acute pyelonephritis																								
		Здоровые небеременные Healthy non-pregnant (n = 20)						2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester			3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester			до лечения before treatment			после базисного лечения after basic treatment			до лечения before treatment			после базисного лечения after basic treatment			базисное лечение + Виферон basic treatment + Viferon
<b>TNFα</b>	5,9±0,9	47,2±5,8* <sup>1</sup>	29,9±1,5* <sup>1,2</sup>	11,1±1,4* <sup>1-3</sup>	41,2±3,2* <sup>1</sup>	20,3±1,2* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			9,8±1,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			9,8±1,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-1β</b>	3,9±0,2	14,4±3,2* <sup>1</sup>	3,8±0,3* <sup>2</sup>	4,1±0,3* <sup>2</sup>	15,1±3,8* <sup>1</sup>	6,3±0,2* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			4,1±0,2* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			4,1±0,2* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-6</b>	2,2±0,3	15,7±1,4* <sup>1</sup>	8,8±0,6* <sup>1,2</sup>	6,3±0,4* <sup>1-3</sup>	17,5±2,6* <sup>1</sup>	14,1±0,8* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			10,5±1,7* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			10,5±1,7* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-8</b>	2,1±0,2	6,3±0,9* <sup>1</sup>	3,6±0,5* <sup>1,2</sup>	2,4±0,2* <sup>2,3</sup>	6,4±0,7* <sup>1</sup>	5,1±0,5* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			3,3±0,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			3,3±0,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-17</b>	7,7±0,3	39,4±4,1* <sup>1</sup>	28,4±3,1* <sup>1,2</sup>	17,5±1,9* <sup>1-3</sup>	42,8±4,4* <sup>1</sup>	34,7±3,4* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			20,5±2,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			20,5±2,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-18</b>	46,5±2,2	168,7±12,4* <sup>1</sup>	109,4±9,7* <sup>1,2</sup>	57,7±7,4* <sup>1-3</sup>	178,3±10,1* <sup>1</sup>	98,4±6,8* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			70,3±5,8* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			70,3±5,8* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-4</b>	0,32±0,02	11,2±1,2* <sup>1</sup>	8,1±1,1* <sup>1,2</sup>	14,1±1,1* <sup>1-3</sup>	15,2±2,3* <sup>1</sup>	10,4±2,7* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			18,4±2,8* <sup>1,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			18,4±2,8* <sup>1,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-10</b>	2,8±0,2	16,3±2,5* <sup>1</sup>	16,2±1,5* <sup>1,2</sup>	21,1±2,2* <sup>1-3</sup>	17,7±2,4* <sup>1</sup>	20,9±1,6* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			29,2±2,4* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			29,2±2,4* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-1ra</b>	438,3±11,5	119,7±9,5* <sup>1</sup>	125,3±3,4* <sup>1</sup>	223,8±7,2* <sup>1-3</sup>	127,3±6,5* <sup>1</sup>	147,4±4,4* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			252,3±10,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			252,3±10,2* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IFNγ</b>	0,36±0,04	1,50±0,04* <sup>1</sup>	0,50±0,05* <sup>1,25</sup>	0,35±0,04* <sup>2,3</sup>	1,7±0,2* <sup>1</sup>	0,76±0,06* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			0,41±0,02* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			0,41±0,02* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IFNα</b>	6,4±0,9	36,7±3,6* <sup>1</sup>	25,6±1,8* <sup>1,2</sup>	8,1±1,1* <sup>2,3</sup>	39,9±3,8* <sup>1</sup>	9,50±0,42* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			7,5±1,2* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			7,5±1,2* <sup>5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>IL-2</b>	0,22±0,04	36,2±3,2* <sup>1</sup>	14,6±0,7* <sup>1,2</sup>	10,8±1,6* <sup>1-3</sup>	40,9±4,2* <sup>1</sup>	19,4±1,2* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			10,2±2,1* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>			10,2±2,1* <sup>1,5,6</sup>	<b>(n = 15)</b>											
<b>G-CSF</b>	12,4±1,1	43,8±4,0* <sup>1</sup>	22,5±3,7* <sup>1,2</sup>	24,3±3,1* <sup>1,2</sup>	50,2±6,7* <sup>1</sup>	33,8±4,6* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			29,7±3,9* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>			29,7±3,9* <sup>1,5</sup>	<b>(n = 15)</b>											

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

**ТАБЛИЦА 3. ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВКЛЮЧЕНИЯ «ВИФЕРОНА» ПРИ ОСТРОМ ГЕСТАЦИОННОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ**

TABLE 3. IMMUNE DISORDERS AFTER BASIC TREATMENT AND INCLUSION OF VIFERON IN ACUTE GESTATIONAL PYELONEPHRITIS

Условия исследования Research conditions	Измененные лабораторные показатели Altered laboratory values		Лабораторные показатели после лечения Laboratory parameters after treatment					
	Абс. Absolute	%	нормализованы normalized		корректированы corrected		не изменились или увеличились did not change or increased	
			Абс. Absolute	%	Абс. Absolute	%	Абс. Absolute	%
После базисного лечения, 1-й триместр After basic treatment, 1 <sup>st</sup> trimester	13	100	3	23,1	6	46,1	4	30,8
После базисного лечения, 2-й триместр After basic treatment, 2 <sup>nd</sup> trimester	13	100	1	7,8	10	76,8	2	15,4
После базисного лечения и «Виферона», 2-й триместр After basic treatment and Viferon, 2 <sup>nd</sup> trimester			4	30,8	5	38,4	4	30,8
После базисного лечения, 3-й триместр After basic treatment, 3 <sup>rd</sup> trimester	13	100	0	0	11	84,6	2	15,4
После базисного лечения и «Виферона», 3-й триместр After basic treatment and Viferon, 3 <sup>rd</sup> trimester			3	23,2	6	46,1	4	30,8

значений контроля, разнонаправленно изменился уровень противовоспалительных: снижение IL-4, без изменения IL-10 и повышение IL-1ra (табл. 2).

Наличие «Виферона» в базисной терапии острого пиелонефрита у пациенток в 3-м триместре гестации, по сравнению с лечением без данного препарата, нормализовало содержание IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и IFN $\alpha$ , компенсаторно в большей мере повышало содержание противовоспалительных, не влияло на уровень рогового фактора G-CSF и корректировало, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию остальных исследованных IL (табл. 2).

Таким образом, из 13 исследованных параметров цитокинового профиля на системном уровне у женщин с физиологической беременностью без патологии почек в 1-м, 2-м и 3-м триместрах

гестации оказались измененными показатели IL от здоровых женщин соответственно 7 (53,8%), 10 (76,9%) и 9 (69,2%). У пациенток с острым пиелонефритом во всех триместрах беременности на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров 13 (100%) показателей.

После проведенного комплексного базисного лечения острого пиелонефрита из измененных показателей в 1-м триместре гестации нормализованы оказались 3 (23,1%), корректированы в сторону параметров контроля, но не до их значений, 6 (46,1%) и остались на уровне начала лечения или были увеличены выше показателей контроля 4 (30,8%) (табл. 3).

Во 2-м триместре беременности нормализован оказался 1 (7,8%), корректированы в сторону параметров контроля, но не до их значений,

10 (76,8%) и остались на уровне начала лечения или были увеличены выше показателей контроля 2 (15,4%). В группе, где в традиционное лечение был включен «Виферон», из измененных показателей нормализовано 4 (30,8%), скорректированы в сторону параметров доноров 5 (38,4%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 4 (30,8%) (табл. 3).

У пациенток в 3-м триместре беременности с острым пиелонефритом после проведенного базисного лечения из измененных показателей скорректировано в сторону параметров здоровых доноров 11 (84,6%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 2 (15,4%). После включения «Виферона» в традиционное лечение из измененных показателей нормализовано 3 (23,2%), скорректированы в сторону параметров доноров 6 (46,1%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 4 (30,8%).

## Обсуждение

Необходимым условием для физиологического течения беременности является возникновение гестационной иммуносупрессии как индукция толерантности к аллоантигенам плода. Главную роль в этом процессе играет супрессия, при которой цитокиновый баланс характеризуется смещением в сторону синтеза Th2-ингибиторных медиаторов (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10) над продукцией Th1-цитокинов (IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ). Данный феномен переключения является чрезвычайно важным, поскольку доминирование продукции Th1-медиаторов сопряжено с патологическим характером гестации. На настоящее время известно, что стимуляция иммунной системы матери антигенами трофобласта ограничивает иммунный ответ, обеспечивающий иммунопротекцию зародыша, не последнее место в этом имеет механизм цитокинового сдвига: после оплодотворения происходит устойчивое смещение равновесия Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2. В случае изменения перестройки этого баланса могут наступить осложнения физиологического течения беременности. Известно, когда высокий фон Th1-цитокинов может существенно влиять на течение беременности: доминирование активности Th1-цитокинов в 1-м триместре приводит к преждевременному прерыванию беременности, а в более поздние сроки может развиваться гестоз [5, 10, 18].

Основываясь на полученных нами результатах, можно сделать вывод о значительных нарушениях цитокинового профиля при остром гестационном пиелонефрите, которые можно констатировать как иммунное воспаление на системном уровне, значительно более выраженное во 2-м и 3-м триместрах беременности. Прове-

денное базисное лечение острого пиелонефрита не компенсирует, особенно во 2-м и 3-м триместре беременности, выявленные изменения. Введение в традиционное лечение на эти периоды гестации «Виферона» оказывает положительное влияние, но также оказывается недостаточно эффективным. Таким образом, после проведенных лечебных мероприятий в отношении острого пиелонефрита в организме беременных женщин остается выраженное смещение равновесия Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2, что может повредить как матери, так и развивающемуся плоду.

Сохранение изменений в балансе цитокинового статуса после проведенного лечения, особенно сохранение повышенного содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов в системной циркуляции беременных после проведенного лечения отражает реакцию резидентных и рекрутированных клеток врожденного иммунитета и эпителия на молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами и повреждением [20].

Острое воспаление в паренхиме почки проявляется позитивным действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их токсинов: макрофаги, нейтрофилы и эндотелиоциты капилляров вырабатывают IL-1, он стимулирует пролиферацию T- и B-лимфоцитов, синтез IL-2, усиливает активность цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, синтез IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-4 на местном уровне. Одновременно начинает синтезироваться TNF $\alpha$ . В данном случае провоспалительный цитокин TNF $\alpha$  опосредуют общие метаболические сдвиги, характерные для ответа макроорганизма на инфекцию (лихорадка, повышение проницаемости сосудов, усиление процессов коагуляции, нейтрофилия). Аналогичный его эффект на мононуклеарные фагоциты, когда цитокины выступают как аутокринные иммунорегуляторы. Также он, попав в очаг воспаления, активизирует функцию полинуклеарных фагоцитов, осуществляя паракринную регуляцию этих клеток.

Такой запуск цитокинового каскада обусловлен неконтролируемой активацией иммунной системы и дисрегуляцией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате чрезмерного высвобождения цитокинов развивается гипервоспалительный ответ. Итогом цитокинового шторма может быть запуск множества отрицательно направленных патологических реакций, в них входят респираторный дистресс-синдром, сбой механизмов реологии крови, дисфункция органов систем и ряд других грозных патологических состояний [9].

Рост концентрации TNF $\alpha$  может активировать макрофагальный фермент острой фазы,

запускающий запрограммированную гибель клеток-мишеней. Вслед за прочным связыванием с лигандами на мембране он способен запускать целый ряд последовательных организованных воспалительных реакций. Уровень TNF $\alpha$  при физиологической беременности чаще всего снижен, но он сразу же увеличивается при присоединении инфекции в мочевыводящей системе, что и характерно для острого воспалительного процесса в почках. Провоспалительные цитокины обычно выступают как синергисты не только в качестве факторов неспецифической защиты, но и в качестве основы механизмов хронических инфекций, индуцируя системные повреждающие реакции в организме.

IL-6 синтезируется в макрофагах, эндотелиоцитах, Т-лимфоцитах. При воспалении почечной паренхимы под его влиянием активируется пролиферация В-лимфоцитов и белков острой фазы. IL-6 служит ведущим регулятором производства большей массы белков острой фазы воспаления.

Увеличение значений IL-8 при пиелонефрите беременных отражает тяжесть воспалительно-деструктивного процесса в почках, в данном случае самые большие значения характерны во 2-м и 3-м триместрах.

При гестационном пиелонефрите IL-17 выполняет провоспалительную функцию. С целью удаления инфекционного агента IL-17 ускоряет перемещение лейкоцитов к месту инвазии бактерии, а также повышает активность лейкоцитов на необходимый уровень для усиления процесса фагоцитоза. Более того, в клетках выстилают канальцы почек, IL-17 ускоряет представление гена *klk1*, кодирующего белок калликреин-1, который несет важную роль в протекции организма от присоединения грибковой инфекции в виде кандидоза.

IL-18 при пиелонефрите беременных выполняет провоспалительную функцию. Этот цитокин продуцируется эпителиальными клетками дистальных канальцев и при сохранении повышенных уровней после острого воспалительного процесса создает благоприятные условия для хронизации пиелонефрита, а также запускает процессы тубулоинтерстициального фиброза. Также результаты анализа IL-18 в моче пациентов с пиелонефритом позволяют оценить выраженность воспалительного процесса, тяжесть поражения почечной паренхимы и вероятность развития хронической болезни почек у пациентов после перенесенного острого пиелонефрита [1, 6].

Повышение концентрации IL-4 при воспалительном процессе в паренхиме почки это не что иное, как рефлекторная реакция на сдерживание воспаления в почечной ткани. Возникающий дефицит запасов эндогенной продукции IL-4 при

остром пиелонефрите, практически всегда ведет к трансформации активной инфильтрации в фиброгенез.

Рост IL-10 это приспособительный феномен в ответ на рост концентрации провоспалительных цитокинов и влияние повреждающих вредоносных агентов, запускающих каскад воспаления. Выявленное на преобладание концентрации в моче TNF $\alpha$  и IL-8 над экскрецией IL-10 свидетельствует о нарушении баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и о сохранении активности воспалительного процесса в почках с последующим возможным образованием очагов склероза [19].

Рост уровня IFN $\gamma$  при пиелонефрите беременных говорит о большей активации IFN $\gamma$ -продуцирующих NK-клеток. Это легко объяснить формированием протективных и адаптационных реакций в ответ на внедрение инфекционных патогенов в почечную паренхиму. Также рост концентрации всех указанных провоспалительных цитокинов, к которым также относится IFN $\gamma$ , говорит об интенсивности воспалительного процесса. Возрастая в своей концентрации, они усиливают пропускную способность клеточных мембран, запускают сосудисто-тромбоцитарный гемостаз с микротромбообразованием в сосудистой сети почек, содействуют росту отечности тканей при воспалении.

Увеличение значений IL-2 как на системном, так и на местном уровне говорит об активности воспалительных реакций, в данном случае речь идет об остром пиелонефрите, также он может быть маркером септического состояния, причиной которого стал острый пиелонефрит. Кроме того, при изменении уровня IL-2 может наблюдаться синдром сосудистой утечки, который проявляется повышенной проницаемостью сосудов и может привести к опасному для жизни состоянию – отеку легких.

Еще одним цитокином, значения которого повышаются у пациенток с гестационным пиелонефритом, служит гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (G-CSF). Его основное действие – это запуск начала роста и дифференцировки гемопоэтических клеток, а именно к этим клеткам можно отнести гранулоциты, макрофаги и эозинофилы, также G-CSF стимулирует движение нейтрофилов к патологическому объекту [2, 11, 15].

Именно беременные женщины наиболее часто подвержены инфекционно-вирусным заболеваниям. Иммуитет беременных подвержен дополнительным нагрузкам и негативному влиянию собственного гормонального фона, который меняется в процессе развития плода. Происходит

«физиологическая» иммунная депрессия, которая делает организм беременной крайне уязвимым к заражению различными инфекциями, в том числе вирусными. Однако при беременности у большинства антибиотиков есть существенные ограничения или прямые противопоказания для применения во время беременности. Продемонстрированная на показателях цитокинового статуса недостаточная коррекция иммунных нарушений после традиционного лечения гестационного пиелонефрита, доказывает целесообразность применения во 2-м и 3-м триместре с самого начала лечения иммунокорректирующих средств. Важнейшим звеном патогенетической терапии пиелонефрита признается иммуномодулирующая терапия. В ее задачи входит нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонообразования и синтеза неспецифических факторов защиты.

«Виферон» представляет собой комбинацию рекомбинантного IFN $\alpha$ -2b интерферона и антиоксидантов (витамина С и Е). Такая комбинация позволила исключить побочные действия, присущие рекомбинантным IFN, и значительно повысить клиническую эффективность. Инфекции сами способны приводить к продукции собственного IFN. При его нормальной продукции инфекции блокируются и уничтожаются. Устойчивость организма к бактериально-вирусным инфекциям во многом определяется способностью иммунных клеток продуцировать собственные IFN. Заражение, как правило, связано именно с недостатком продукции собственного IFN, и для того, чтобы быстрее справиться с инфекцией, назначаются рекомбинантные интерфероны. Патфизиологический механизм «Виферона» усиливает активность цитотоксических лимфоцитов (НК-клетки), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает степень распределе-

ния В-лимфоцитов. Способ действия препарата на изменение цитокинов в данном случае кроется в запуске создания эндогенного IFN $\alpha$  и эффекторных звеньев противовирусной и противобактериальной защиты, наряду с усилением синтеза основного противовоспалительного IL-10. Также «Виферон» оказывает прямое усиливающее действие на продукцию IL-10, который вторично прямо или опосредованно блокирует провоспалительные IL-1, IL-2, IFN $\gamma$  и колониестимулирующий фактор, снижая уровень Т-клеток, приводящих к иммуносупрессии. Добавленный к терапии «Виферон» оказал неспецифическое иммуномодулирующее и интерферонорегулирующее действие, что стимулировало иммунную систему организма [1, 8].

## Заключение

При остром серозном пиелонефрите во все периоды гестации выявлены сходные изменения параметров цитокинового спектра, более выраженные в количественном отношении во 2-м и 3-м триместре беременности, что свидетельствует о наличии иммунного воспаления. Проведенное базисное лечение не нормализует большинство исследованных измененных параметров цитокинового профиля, при этом лучшим корректирующим эффектом обладает фармакотерапия с добавлением к базисному лечению препарата «Виферон». Результаты работы расширяют существующие представления об участии цитокинов в патогенезе острого пиелонефрита в разные триместры беременности и являются перспективой для направленного поиска и апробации эффективных препаратов, способных модулировать баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

## Список литературы / References

1. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Интерфероны при беременности // Акушерство и гинекология, 2024. № 2. С. 144-150. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V. Interferons during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2024, no. 2, pp. 144-150. (In Russ.)]
2. Карпина Н.С., Никуличева В.И., Вагапова Д.Р., Гермаш Е.И. Содержание цитокинов в сыворотке крови и моче больных хроническим пиелонефритом // Медицинский вестник МВД, 2015. Т. 6, № 79. С. 20-24. [Karpina N.S., Nikulichева V.I., Vagapova D.R., Germash E.I. Cytokine content in blood serum and urine of patients with chronic pyelonephritis. *Meditsinskiy vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*, 2015, Vol. 6, no. 79, pp. 20-24. (In Russ.)]
3. Клигуненко Е.Н., Волков А.О. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в третьем триместре // Медицина неотложных состояний, 2014. Т. 7, № 62. С. 131-133. [Kligunenko E.N., Volkov A.O. The ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women in the third trimester. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*, 2014, Vol. 7, no. 62, pp. 131-133. (In Russ.)]

4. Коган М.И. Пиелонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме) // Вестник урологии, 2020. Т. 8, № 2. С. 5-9. [Kogan M.I. Pyelonephritis during pregnancy (chief editor's opinion on the problem). *Vestnik urologii = Bulletin of Urology*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 5-9. (In Russ.)]
5. Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью (обзор литературы) // Российский иммунологический журнал, 2010. Т. 4, № 4. С. 343-351. [Kolesnikova N.V. Cytokine status of pregnant women with chronic fetoplacental insufficiency (literature review). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2010, Vol. 11, no. 4, pp. 343-351. (In Russ.)]
6. Кореньков Д.Г., Павлов А.Л. Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита // Вестник урологии, 2017. Т. 5, № 3. С. 14-21. [Korenkov D.G., Pavlov A.L. Cytokines in determining the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology*, 2017, Vol. 5, no. 3, pp. 14-21. (In Russ.)]
7. Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К.А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-26: результаты мета-анализа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2020. Т. 19, № 1. С. 110-137. [Kosenkova T.V., Zazerskaya I.E., Klikunova K.A. Treatment of urogenital infections in pregnant women and intrauterine infection in newborns with recombinant interferon alpha-26 preparations: results of a meta-analysis. *Issues of Gynecology. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Obstetrics and Perinatology*, 2020, Vol. 19, no. 4, pp. 110-137. (In Russ.)]
8. Лаухтина Е.А., Еникеев Д.В., Шпикина А.Д., Инояттов Ж.Ш., Тараткин М.С., Аляев Ю.Г. Современные аспекты диагностики пиелонефрита беременных // Вопросы урологии и андрологии, 2020. Т. 8, № 2. С. 5-10. [Laukhtina E.A., Enikeev D.V., Shpikina A.D., Inoyatov Zh.Sh., Taratkin M.S., Alyaev YuG. Modern aspects of the diagnosis of pyelonephritis in pregnant women. *Voprosy urologii i andrologii = Issues of Urology and Andrology*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.)]
9. Ляшенко Е.Н., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. «Цитокиновый шторм» как иммунопатологическая реакция у беременных в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога, 2024. Т. 24, № 5. С. 19-24. [Lyashenko E.N., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. "Cytokine storm" as an immunopathological reaction in pregnant women in the first trimester. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2024, Vol. 24, no. 5, pp. 19-24. (In Russ.)]
10. Макарова Т.П., Ишбулдина А.В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2021. Т. 66, № 4. С. 25-31. [Makarova T.P., Ishbuldina A.V. The role of cytokines in the progression of chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2021, Vol. 66, no. 4, pp. 25-31. (In Russ.)]
11. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России, 2013. № 4. С. 16-21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of pregnancy (literature review). *Meditinskiiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2013, no. 4, pp. 16-21. (In Russ.)]
12. Осколков С.А., Жмуров В.А., Синяев Е.А., Петров И.М., Пакетов С.А., Жмуров Д.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе вторичного хронического пиелонефрита на фоне нефролитиаза // Медицинская наука и образование Урала, 2018. Т. 19, № 2. С. 24-27. [Oskolkov S.A., Zhmurov V.A., Sinyayev E.A., Petrov I.M., Paketov S.A., Zhmurov D.V. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of secondary chronic pyelonephritis against the background of nephrolithiasis. *Meditinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2018, Vol. 19, no. 2, pp. 24-27. (In Russ.)]
13. Павлюченко И.И., Безрукова О.С., Зобенко В.Я., Есауленко Е.Е., Басов А.А., Сторожук А.П. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 2020. Т. 10, № 2. С. 40-47. [Pavlyuchenko I.I., Bezrukova O.S., Zobenko V.Y., Esauenko E.E., Basov A.A., Storozhuk A.P. The state of the antioxidant defense system and the cytokine profile of the blood at different stages of physiologically proceeding pregnancy. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 40-47. (In Russ.)]
14. Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Пиелонефрит и беременность // Трудный пациент, 2021. Т. 1, № 9. С. 27-30. [Stepankova E.A., Sukhorukova A.O. Pyelonephritis and pregnancy. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*, 2021, Vol. 1, no. 9, pp. 27-30. (In Russ.)]
15. Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С. Ассоциация изменений цитокинового профиля и компонентов метаболического синдрома у пациентов молодого возраста // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 535-540. [Sumerkina V.A., Telesheva L.F., Golovneva E.S. Association of changes in the cytokine profile and components of metabolic syndrome in young patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 535-540. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1164-AOT.
16. Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, Vol. 188, pp. 34-38.
17. Gomi H., Goto Y., Laopaiboon M., Usui R., Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, Vol. 13, no. 2, CD009216. doi: 10.1002/14651858. CD009216.pub2.

18. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 778-795.

19. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 1, e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.

20. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B., Watson J., Hains D.S. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, Vol. 29, no. 7, pp. 1139-1149.

---

**Авторы:**

**Холименко И.М.** — к.м.н., врач-уролог ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», г. Курск, Россия

**Шатохин М.Н.** — д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Конопля А.А.** — д.м.н., доцент, заведующий отделением акушерства и гинекологии, Медицинский центр ООО «СТОМЕД», Москва, Россия

**Евсегнеева И.В.** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Authors:**

**Kholimenko I.M.**, PhD (Medicine), Urologist, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

**Shatokhin M.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Konoplya A.A.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, LLC "STOMED" Medical Center, Moscow, Russian Federation

**Evsagneeva I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, N. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 14.03.2025  
Отправлена на доработку 18.03.2025  
Принята к печати 24.07.2025

---

Received 14.03.2025  
Revision received 18.03.2025  
Accepted 24.07.2025