

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.61-002.3:612.017

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

Поступила в редакцию / Received 17.09.2025

ГРНТИ 76.29.36+34.43.01

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 31.10.2025

Научная статья

### НАРУШЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

Холименко И. М.<sup>1</sup>, Конопля А. А.<sup>2</sup>, Холименко Н. М.<sup>1</sup>, Шатохин М. Н.<sup>3</sup>, Кравцов А. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия)

<sup>2</sup> ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия)

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
(Москва, Россия)

**Аннотация.** Цель настоящего исследования – выявить нарушения параметров врожденного иммунитета при остром серозном пиелонефрите в зависимости от триместра гестации. В исследование были включены 110 женщин, разделённых на группы. Основные группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки на первом триместре, втором и третьем с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит». В циркулирующей периферической крови были изучены параметры врожденного иммунитета: функционально-метаболическая активность нейтрофилов, цитокиновый спектр, состояние системы комплемента. У пациенток с острым пиелонефритом на 1-3 триместрах гестации выявлено, по сравнению с группой беременных пациенток без патологии почек, подавление активности и фагоцитарной интенсивности, увеличение кислород-зависимой активности нейтрофилов циркулирующей крови, повышение в плазме крови содержания C<sub>5</sub>, C<sub>5a</sub>-компонентов комплемента, снижение содержания C<sub>3a</sub>-компонента и ингибиторов системы комплемента (фактор Н и C<sub>1</sub>-инг.), повышение цитокинов TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IFNγ, IL-4 и IL-10, что можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне, более выраженное на 2 и 3 триместре беременности. Проведенное базисное лечение острого пиелонефрита не нормализует большинство исследованных измененных показателей врожденного иммунитета на данных триместрах. Итоги исследований дополняют имеющиеся данные об иммунопатогенезе развития острого пиелонефрита на каждом триместре гестации и являются основанием для пересмотра протоколов лечения у беременных женщин острого пиелонефрита.

**Ключевые слова:** острый гестационный пиелонефрит, нарушения параметров врожденного иммунитета

**Для цитирования:** Холименко И. М., Конопля А. А., Холименко Н. М., Шатохин М. Н., Кравцов А. Ю. Нарушения врожденного иммунитета при гестационном остром пиелонефрите // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 667–682. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

Research Article

### DISTURBANCES OF INNATE IMMUNITY IN GESTATIONAL ACUTE PYELONEPHITIS

Kholimenko I. M.<sup>1</sup>, Konoplya A. A.<sup>2</sup>, Kholimenko N. M.<sup>1</sup>, Shatokhin M. N.<sup>3</sup>, Kravtsov A. Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk regional multidisciplinary clinical hospital (Kursk, Russia)

<sup>2</sup> Limited Liability Company "STOMED" (Moscow, Russia)

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Abstract.** The purpose of this study is to identify violations of the parameters of innate immunity in acute serous pyelonephritis depending on the trimester of gestation. The study included 110 women divided into groups. The main study groups (15 women in each) consisted of pregnant patients in the first, second and

third trimesters with a verified diagnosis of "Acute gestational serous pyelonephritis". In the circulating peripheral blood, the parameters of innate immunity were studied: functional and metabolic activity of neutrophils, cytokine spectrum, the state of the complement system. In patients with acute pyelonephritis in the 1st-3rd trimesters of gestation, compared with the group of pregnant patients without renal pathology, suppression of the activity and phagocytic intensity, an increase in the oxygen-dependent activity of circulating blood neutrophils, an increase in the content of C5, C5a complement components in blood plasma, a decrease in the content of the C3a component and inhibitors of the complement system (factor H and C1-inh.), an increase in the cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IFN $\gamma$ , IL-4 and IL-10 were revealed, which can be considered as immune inflammation at the systemic level, more pronounced in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. The basic treatment of acute pyelonephritis does not normalize most of the studied altered parameters of innate immunity in these trimesters. The results of the studies complement the existing data on the immunopathogenesis of the development of acute pyelonephritis in each trimester of gestation and are the basis for revising the treatment protocols for acute pyelonephritis in pregnant women.

**Keywords:** *acute gestational pyelonephritis, disturbances in the parameters of innate immunity*

**For citation:** Kholimenko I. M., Konoplya A. A., Kholimenko N. M., Shatokhin M. N., Kravtsov A. Yu. Disturbances of innate immunity in gestational acute pyelonephritis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 667–682. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

## Введение

Патология мочеполовой системы у беременных по данным ВОЗ составляют более 24%, при этом острый и хронический пиелонефрит занимает второе место в его структуре, составляя до 12%. Возникающий впервые инфекционный процесс в почках чаще является мономикробным, а качестве более частого возбудителя выступает кишечная палочка. При хроническом и осложненном пиелонефрите спектр возбудителей имеет более широкий характер: кроме кишечной палочки, протей, энтеробактер, клебсиелла, стафилококк, синегнойная палочка, энтерококк, чаще всего – ассоциация возбудителей [1, 2].

Гестационный пиелонефрит чаще возникает у первородящих женщин во второй половине беременности, пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, с экстрагенитальными заболеваниями с наличием очагов хронической инфекции. Пиелонефрит беременных значительно увеличивает риск развития фетоплацентарной недостаточности, тяжелой преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, патологии околоплодной среды, задержки роста плода, значительной вероятности преждевременных родов [3, 4].

Защита организма от патогенов является основной функцией иммунной системы, в которой участвуют как механизмы врожденного (при инфекционном начале, особенно остром, обеспечивают начало защиты), так и адаптивного иммунитета (отвечают за специфичность эффективность процесса и формирование иммунологической памяти). Состояние врожденного иммунитета беременной женщины формирует темпы развития, интенсивность и выраженность острого воспалительного процесса, запущенного патогенными микроорганизмами. Ведущую роль в реализации врожденного иммунитета, принимающего первый удар инфекционных агентов на местном и системном уровне, играют клетки миелоидного

происхождения (все лейкоциты, кроме лимфоцитов), цитокиновая и комплиментарная системы [5, 6].

Под действием группы молекул (паттернов), которые характерны только для бактерий, вирусов и других патогенов, происходит перестройка иммунной системы, которая способна не только элиминировать инфекционное начало, но и способствовать хронизации процесса с периодическими обострениями и формированию у беременных женщин вторичной иммунной недостаточности. Возникающие иммунопатологические реакции могут вызывать дестабилизацию всего гомеостаза и создавать неспособность организма при гестации к адекватному иммунному ответу, что может в свою очередь быть причиной патологии плода и новорожденных [7, 8].

Имеющиеся на настоящее время сведения об изменениях параметров врожденного иммунитета (как и адаптивного) при остром пиелонефрите на разные триместры гестации малочисленны, разрозненны, практически не освещены вопросы эффективности традиционного лечения. Дополнение такими сведениями будет служить основой для изменения подходов профильного традиционного лечения острого пиелонефрита на разные триместры беременности и возможного изменения подходов фармакотерапии данной патологии в зависимости от сроков гестации. Кроме этого, остаются вопросы по наличию наиболее значимых маркеров, отражающих грань между физиологическими и патологическими изменениями в организме беременных женщин с острым пиелонефритом в различные сроки течения беременности.

*Цель исследования* – выявить нарушения параметров врожденного иммунитета при остром пиелонефрите в зависимости от триместра гестации.

### **Материалы и методы исследования**

Данное исследование проведено в соответствии действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников было получено добровольное информированное согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025.

В исследование были включены 110 женщин (средний возраст  $25,1 \pm 4,3$ ), разделенных на группы. Первая группа сравнения состояла из 20 здоровых небеременных женщин. Кроме этого, в группы сравнения вошло 45 женщин в равных количествах на 1, 2 и 3 триместрах физиологической беременности без патологии почек.

Группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки на 1, 2 и 3 триместре с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит», подтвержденный клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования, рандомизированных по

возрасту, минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии, находившихся на лечении в урологическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018–2022 гг.

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

Критериями диагноза острого пиелонефрита у исследуемых беременных пациенток были: 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  $10^4$  КОЕ/мл.

Получение биологического материала (периферическая кровь), необходимого для определения лабораторных показателей, выполнялось до начала и в конце лечения при выписке из стационара с достигнутыми признаками клинического купирования болезни.

Всем пациенткам была назначена инфузионно-дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспорины 4 поколения согласно клиническим рекомендациями и стандартам оказания медицинской помощи: внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней.

В плазме периферической крови уровень цитокинов: интерферон гамма (IFN $\gamma$ ), интерлейкинов (IL) 1 $\beta$  (1 бета), 6, 8, 4, 10, 17, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) определяли в биологическом материале методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм. с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>5a</sub>) и фактор Н определяли диагностическим набором ООО «Цитокин») с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C<sub>1</sub>-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C<sub>1</sub>-эстеразу.

Для выявления функционально-метаболических свойств нейтрофилов их выделяли из периферической крови на градиенте плотности фиколл-урографина ( $d=1,077$ ). Фагоцитарную активность оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ), а функциональную кислородзависимую – по спонтанному и стимулированному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-сп. и НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [9].

### 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, осуществлялся 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).

### Результаты

На 1, 2 и 3 триместре физиологической беременности в периферической крови, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлено незначительное повышение абсолютного количества лейкоцитов, относительного нейтрофилов и моноцитов, кислород-зависимой активности нейтрофилов (увеличение НСТ-сп. и НСТ-ст.) при снижении содержания лимфоцитов и эозинофилов. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФЧ, ФИ, ИАФ), ФРН и ИСН остались на уровне здоровых женщин (таблица 1).

При изучении лейкоформулы и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови женщин с острым пиелонефритом на 1 триместре гестации выявлено, по сравнению с группой беременных пациенток без патологии почек, повышение количества лейкоцитов и относительного содержания нейтрофилов, лимфо- и эозинопения, ингибирование фагоцитарной активности (снижение ФИ, ИАФ, ФЧ) с одновременным дальнейшим повышением функциональной активности нейтрофилов циркулирующей крови (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), при этом ИСН снижался. Базисное лечение пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности привело исследованные показатели периферической крови до уровня группы пациенток с физиологической беременностью, за исключением содержания лимфоцитов, НСТ-сп. и ИСН (таблица 1).

У пациенток с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности выявлено более существенное, по сравнению с женщинами с физиологической беременностью на тех же триместрах гестации, повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, эозино- и лимфопения, снижение ИСН и фагоцитарной функции, при увеличении функциональной активности нейтрофилов (повышение НСТ-тестов и ФРН) (таблица 1).

Таблица 1. Лейкоформула и функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при остром пиелонефрите на разные триместры беременности (M±m)

Показатели, единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом, в т.ч.		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
			1 триместр	
1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,2±0,6	7,2±0,7 <sup>*1</sup>	13,6±1,2 <sup>*2</sup>	6,8±0,5 <sup>*3</sup>
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	63,1±2,4 <sup>*1</sup>	77,1±3,5 <sup>*2</sup>	66,5±2,4 <sup>*3</sup>
Лимфоциты, %	36,4±1,5	27,8±2,1 <sup>*1</sup>	16,3±1,2 <sup>*2</sup>	22,2±1,3 <sup>*2,3</sup>
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,6±0,1 <sup>*1</sup>	1,4±0,2 <sup>*2</sup>	2,5±0,2 <sup>*3</sup>
Моноциты, %	3,3±0,2	5,1±0,3 <sup>*1</sup>	4,9±0,2	4,8±0,3
ФЧ, абс.	7,3±0,2	7,0±0,3	6,0±0,2 <sup>*2</sup>	6,9±0,3 <sup>*3</sup>
ФИ, %	80,5±2,2	76,9±2,3	50,2±4,6 <sup>*2</sup>	76,4±4,8 <sup>*3</sup>
ИАФ	5,9±0,3	5,4±0,2	3,0±0,2 <sup>*2</sup>	5,3±0,6 <sup>*3</sup>
НСТ-сп., %	7,7±0,5	8,8±0,4 <sup>*1</sup>	30,8±2,5 <sup>*2</sup>	10,4±1,2 <sup>*2,3</sup>
НСТ-ст., %	26,2±2,2	30,9±1,8 <sup>*1</sup>	61,3±4,5 <sup>*2</sup>	32,6±2,3 <sup>*3</sup>
ФРН, %	18,3±2,3	21,6±1,8	30,5±3,6 <sup>*2</sup>	22,6±1,4 <sup>*3</sup>
ИСН	3,3±0,1	3,5±0,1	2,0±0,1 <sup>*2</sup>	3,1±0,1 <sup>*2,3</sup>
		2 триместр		
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,2±0,6	8,1±0,9 <sup>*1</sup>	16,8±1,4 <sup>*5</sup>	7,0±1,3 <sup>*6</sup>
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	65,9±2,3 <sup>*1</sup>	77,2±3,0 <sup>*5</sup>	67,4±2,7 <sup>*6</sup>
Лимфоциты, %	36,4±1,5	25,4±1,8 <sup>*1</sup>	16,1±1,4 <sup>*5</sup>	20,3±1,2 <sup>*5,6</sup>
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,5±0,1 <sup>*1</sup>	1,3±0,04 <sup>*5</sup>	1,9±0,08 <sup>*5,6</sup>
Моноциты, %	3,3±0,2	5,2±0,3 <sup>*1</sup>	4,9±0,2	5,3±0,2
ФЧ, абс.	7,3±0,2	6,5±0,2 <sup>*1</sup>	6,1±0,1 <sup>*5</sup>	6,4±0,4
ФИ, %	80,5±2,2	72,5±2,0 <sup>*1</sup>	53,3±2,7 <sup>*5</sup>	69,1±4,2 <sup>*6</sup>
ИАФ	5,9±0,3	4,7±0,2 <sup>*1</sup>	3,4±0,2 <sup>*5</sup>	4,4±0,2 <sup>*6</sup>
НСТ-сп., %	7,7±0,5	9,3±0,5 <sup>*1</sup>	31,8±2,2 <sup>*5</sup>	23,6±2,7 <sup>*5,6</sup>
НСТ-ст., %	26,2±2,2	32,2±1,8 <sup>*1</sup>	60,6±4,1 <sup>*5</sup>	48,5±4,1 <sup>*5,6</sup>
ФРН, %	18,3±2,3	22,9±1,4 <sup>*1</sup>	28,8± 2,7 <sup>*5</sup>	24,9±2,4
ИСН	3,3±0,1	3,5±0,2	1,9±0,06 <sup>*5</sup>	2,1±0,1 <sup>*5,6</sup>
		3 триместр		
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,2±0,6	8,5±0,6 <sup>*1</sup>	17,3±1,5 <sup>*8</sup>	7,8±1,0 <sup>*9</sup>
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	66,2±2,5 <sup>*1</sup>	78,9±3,1 <sup>*8</sup>	69,5±3,3 <sup>*9</sup>
Лимфоциты, %	36,4±1,5	26,3±1,3 <sup>*1</sup>	17,7±1,2 <sup>*8</sup>	20,1±1,4 <sup>*8,9</sup>
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,1±0,05 <sup>*1</sup>	1,1±0,02 <sup>*8</sup>	1,6±0,05 <sup>*8,9</sup>
Моноциты, %	3,3±0,2	4,7±0,1 <sup>*1</sup>	4,4±0,3	4,8±0,3
ФЧ, абс.	7,3±0,2	6,4±0,2 <sup>*1</sup>	5,0±0,1 <sup>*8</sup>	6,0±0,5 <sup>*9</sup>
ФИ, %	80,5±2,2	70,1±2,1 <sup>*1</sup>	40,2±3,2 <sup>*8</sup>	69,5 ±4,3 <sup>*9</sup>
ИАФ	5,9±0,3	4,5±0,3 <sup>*1</sup>	2,0±0,1 <sup>*8</sup>	4,2±0,3 <sup>*9</sup>
НСТ-сп., %	7,7±0,5	10,1±0,5 <sup>*1</sup>	36,8±3,2 <sup>*8</sup>	12,8±1,5 <sup>*8,9</sup>
НСТ-ст., %	26,2±2,2	33,7±2,1 <sup>*1</sup>	68,3±5,1 <sup>*8</sup>	42,4±3,2 <sup>*8,9</sup>
ФРН, %	18,3±2,3	23,6±2,3 <sup>*1</sup>	32,1±1,5 <sup>*8</sup>	29,6±1,7 <sup>*9</sup>
ИСН	3,3±0,1	3,3±0,07	1,9±0,2 <sup>*8</sup>	1,5±0,1 <sup>*8,9</sup>

Примечание: На этой и в таблицах 2, 3 звездочкой отмечены достоверные различия M (p < 0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия

У женщин с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности после проведенного традиционного лечения исследованные показатели периферической крови изменялись до уровня группы пациенток с физиологической беременностью, за исключением содержания лимфоцитов, эозинофилов, ИСН, НСТ-сп. и НСТ-ст. (таблица 1).

При физиологической беременности на все триместры гестации, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлено повышение в плазме крови  $C_5$ -компонента комплемента, а на 3 триместре еще и  $C_{5a}$ -компонента.

У пациенток с острым пиелонефритом на всех триместрах беременности, по сопоставлению с показателями пациенток с нормально протекающей беременностью без патологии почек, на момент поступления в клинику выявлены идентичные изменения параметров системы комплемента: снижение концентрации  $C_{3a}$ -компонента и ингибиторов ( $C_1$ -инг., фактор Н) системы комплемента с увеличением уровня  $C_5$ ,  $C_{5a}$ -компонентов, при этом содержание  $C_3$  и  $C_4$ -компонентов комплемента остались без изменения (таблица 2).

После базисной терапии острого пиелонефрита на всех триместрах беременности большинство исследованных лабораторных параметров системы комплемента изменялись до уровня женщин с физиологической беременностью, но при этом концентрация компонента  $C_{3a}$  осталась повышенной, а на 2 и 3 триместре гестации содержание  $C_{3a}$  оказалось ниже значений женщин с нормально протекающей беременностью (таблица 2).

Изучение цитокинового профиля плазмы крови женщин без соматической патологии на 1 триместре физиологической беременности, по сравнению со здоровыми женщинами, выявило повышение содержания противовоспалительных (IL-10 и IL-4) и снижение провоспалительных (IL-17, TNF $\alpha$ , IL-8) интерлейкинов. Концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6 и IFN $\gamma$  осталась без изменения. На 2 и 3 триместре гестации, по сравнению с 1 триместром, установлено снижение уровня IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и повышение содержания IL-10 и IL-4 цитокинов (таблица 3).

Наличие острого пиелонефрита на всех триместрах гестации, по сравнению с физиологической беременностью на тех же сроках, более значительно увеличивает содержание всех исследованных интерлейкинов (таблица 3).

Проведенное базисное комплексное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре гестации, по сравнению с беременными женщинами без пиелонефрита, доводило до их уровня концентрацию IFN $\gamma$ , не влияло на содержание IL-17 и корригировало в их сторону, но не до их показателей, концентрацию остальных исследованных цитокинов. На 2 и 3 триместре гестации традиционная терапия острого пиелонефрита показала одинаковые результаты по сравнению с женщинами с физиологической беременностью без патологии почек на соответствующих триместрах гестации: содержание IL-10 осталось без изменений, остальные

параметры цитокинового профиля плазмы крови изменялись в их сторону, но не до их уровня (таблица 3).

Таблица 2. Система комплемента плазмы крови при остром пиелонефрите на разные триместры беременности ( $M \pm m$ )

Показатели. Единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом:		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
		1 триместр		
1	2	3	4	5
C <sub>3</sub> , мг/дл	57,9±3,3	60,2±2,7	67,0±4,4	56,7±3,9 <sup>*3</sup>
C <sub>3a</sub> , нг/мл	46,2±1,6	47,8±2,1	33,2±2,1 <sup>*2</sup>	37,4±3,3 <sup>*2</sup>
C <sub>4</sub> , мг/дл	25,1±1,8	22,1±3,3	28,1±3,8	21,8±3,7
C <sub>5</sub> , нг/мл	8,4±1,4	10,2±1,1 <sup>*1</sup>	21,6 ± 1,9 <sup>*2</sup>	9,6±1,5 <sup>*3</sup>
C <sub>5a</sub> , нг/мл	3,7±0,2	4,1±0,3	5,9±0,3 <sup>*2</sup>	5,1±0,3 <sup>*2,3</sup>
C <sub>1</sub> -инг., мкг/мл	260,4±10,3	245,6±11,7	197,2±10,9 <sup>*2</sup>	265,5±10,3 <sup>*3</sup>
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	149,8±8,7	116,3±9,4 <sup>*2</sup>	137,8±6,4 <sup>*3</sup>
		2 триместр		
C <sub>3</sub> , мг/дл	57,9±3,3	63,1±2,1	65,5±2,1	62,6±5,1
C <sub>3a</sub> , нг/мл	46,2±1,6	50,1±2,2	39,3±3,1 <sup>*5</sup>	40,2±2,9 <sup>*5</sup>
C <sub>4</sub> , мг/дл	25,1±1,8	25,8±2,4	28,9±2,2	29,6±1,3
C <sub>5</sub> , нг/мл	8,4±1,4	11,3±1,6 <sup>*1</sup>	22,4±2,4 <sup>*5</sup>	10,9±0,9 <sup>*6</sup>
C <sub>5a</sub> , нг/мл	3,7±0,2	4,8±0,2 <sup>*1</sup>	7,2±0,6 <sup>*5</sup>	5,3±0,2 <sup>*5,6</sup>
C <sub>1</sub> -инг., мкг/мл	260,4±10,3	254,7±8,8	232,3±11,8 <sup>*5</sup>	266,9±12,6 <sup>*6</sup>
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	146,5±9,1	125,2±8,9 <sup>*5</sup>	130,3±9,4
		3 триместр		
C <sub>3</sub> , мг/дл	57,9±3,3	64,9±3,0	66,1±2,4	58,9±4,6
C <sub>3a</sub> , нг/мл	46,2±1,6	51,3±2,4	40,9±2,9 <sup>*8</sup>	36,6±2,9 <sup>*8</sup>
C <sub>4</sub> , мг/дл	25,1±1,8	26,5±2,0	29,7±1,9	28,3±1,9
C <sub>5</sub> , нг/мл	8,4±1,4	12,4±1,9 <sup>*1</sup>	23,8±3,2 <sup>*8</sup>	10,9±0,5 <sup>*9</sup>
C <sub>5a</sub> , нг/мл	3,7±0,2	5,1±0,4 <sup>*1</sup>	7,3±1,1 <sup>*8</sup>	6,2±0,3 <sup>*8,9</sup>
C <sub>1</sub> -инг., мкг/мл	260,4±10,3	251,4±10,9	228,4±10,1 <sup>*8</sup>	277,5±12,8 <sup>*8,9</sup>
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	166,2±7,1	129,6±11,8 <sup>*8</sup>	136,3±9,5 <sup>*8</sup>

Из 27 изученных лабораторных параметров врожденного иммунитета у женщин с физиологической беременностью без патологии почек оказались измененными от показателей здоровых женщин на 1 триместре гестации 13 (48,1%) значений, на 2 и 3 по 21(77,8%), у пациенток с острым пиелонефритом во время беременности при госпитализации в стационар были изменены от групп женщин с физиологической беременностью без патологии почек соответственно по всем триместрам гестации – 24 (88,9%) лабораторных параметра врожденного иммунитета.



Таблица 3. Цитокиновый профиль плазмы крови при остром пиелонефрите на разные триместры беременности (M±m)

Показатели. Единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом:		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
			(n=15)	
			1 триместр	
1	2	3	4	5
TNFα	5,9±0,9	4,7±0,4 <sup>*1</sup>	40,6±4,3 <sup>*2</sup>	9,1±1,8 <sup>*2,3</sup>
IL -1β	3,9±0,2	3,7±0,2	17,2±3,5 <sup>*2</sup>	3,1±0,2 <sup>*2,3</sup>
IL -6	2,2±0,3	2,1±0,07	11,3±1,6 <sup>*2</sup>	3,1±0,2 <sup>*2,3</sup>
IL -8	2,1±0,2	1,8±0,1 <sup>*1</sup>	5,3±0,3 <sup>*2</sup>	3,2±0,2 <sup>*2,3</sup>
IL-17	7,7±0,3	6,7±0,4 <sup>*1</sup>	11,4±1,3 <sup>*2</sup>	13,4±1,8 <sup>*2</sup>
IL-4	0,32±0,02	0,8±0,02 <sup>*1</sup>	2,6±0,3 <sup>*2</sup>	1,8±0,2 <sup>*2,3</sup>
IL -10	2,8±0,2	4,3±0,2 <sup>*1</sup>	13,7±1,7 <sup>*2</sup>	20,9±1,6 <sup>*2,3</sup>
IFNγ	0,36± 0,04	0,32±0,02	1,3±0,07 <sup>*1,2</sup>	0,35±0,03 <sup>*3</sup>
2 триместр				
TNFα	5,9±0,9	3,3±0,2 <sup>*1,2</sup>	47,2±5,8 <sup>*5</sup>	29,9±1,5 <sup>*5,6</sup>
IL -1β	3,9±0,2	3,1±0,3 <sup>*1,2</sup>	14,4±3,2 <sup>*5</sup>	3,8±0,3 <sup>*5,6</sup>
IL -6	2,2±0,3	1,7±0,08 <sup>*1,2</sup>	15,7±1,4 <sup>*5</sup>	8,8±0,6 <sup>*5,6</sup>
IL -8	2,1±0,2	1,4±0,08 <sup>*1,2</sup>	6,3±0,9 <sup>*5</sup>	3,6±0,5 <sup>*5,6</sup>
IL-17	7,7±0,3	6,1±0,7 <sup>*1</sup>	39,4±4,1 <sup>*5</sup>	28,4±3,1 <sup>*5,6</sup>
IL-4	0,32±0,02	1,1±0,08 <sup>*1,2</sup>	11,2±1,2 <sup>*5</sup>	8,1±1,1 <sup>*5,6</sup>
IL -10	2,8±0,2	5,0±0,3 <sup>*1,2</sup>	16,3±2,5 <sup>*5</sup>	16,2±1,5 <sup>*5</sup>
IFNγ	0,36± 0,04	0,25±0,03 <sup>*1,2</sup>	1,5±0,04 <sup>*5</sup>	0,5±0,05 <sup>*5,6</sup>
3 триместр				
TNFα	5,9±0,9	3,4±0,2 <sup>*1,2</sup>	41,2±3,2 <sup>*8</sup>	20,3±1,2 <sup>*8,9</sup>
IL -1β	3,9±0,2	3,2±0,3 <sup>*1,2</sup>	15,1±3,8 <sup>*8</sup>	6,3±0,2 <sup>*8,9</sup>
IL -6	2,2±0,3	1,5±0,8 <sup>*1,2</sup>	17,5±2,6 <sup>*8</sup>	14,1±0,8 <sup>*8,9</sup>
IL -8	2,1±0,2	1,5±0,1 <sup>*1,2</sup>	6,4±0,7 <sup>*8</sup>	5,1±0,5 <sup>*8,9</sup>
IL-17	7,7±0,3	5,8±1,1 <sup>*1</sup>	42,8±4,4 <sup>*8</sup>	34,7±3,4 <sup>*8,9</sup>
IL-4	0,32±0,02	1,4±0,1 <sup>*1,2</sup>	15,2±2,3 <sup>*8</sup>	10,4±2,7 <sup>*8,9</sup>
IL -10	2,8±0,2	5,2±0,3 <sup>*1,2</sup>	17,7±2,4 <sup>*8</sup>	20,9±1,6 <sup>*8</sup>
IFNγ	0,36± 0,04	0,23±0,02 <sup>*1,2</sup>	1,7±0,2 <sup>*8</sup>	0,76±0,06 <sup>*8,9</sup>

Примечание: единицы измерения – пг/мл

По завершению базисного лечения пиелонефрита в 1 триместре беременности из измененных параметров, по отношению к показателям группы женщин с физиологической беременностью без патологии почек, нормализованы оказались – 13 (54,2%), улучшены, но не до целевых значений беременных женщин с отсутствием пиелонефрита – 10 (41,7%) и 1 (4,1%) показатель остался без изменения. Во 2 триместре гестации после базисной терапии из измененных показателей нормализовано – 9 (37,5%), скорректировано – 13 (54,2%) и остались на уровне начала лечения – 2 (8,3%). После проведенного лечения в 3 триместре беременности из

нарушенных значений нормализовано – 7 (29,2%), улучшено – 15 (62,5%), не изменилось – 2 (8,3%).

Анализируя полученные результаты по изучению параметров врожденного иммунитета на системном уровне, можно констатировать о наличии у женщин с физиологической беременностью без патологии почек незначительно выраженной иммуносупрессии. Результаты в группах пациенток с острым серозным пиелонефритом свидетельствуют о наличии иммунного воспаления на всех сроках гестации. Выполненная базисная терапия нормализовала 54,2% нарушенных до ее начала показателей врожденного иммунитета у женщин с острым пиелонефритом в 1 триместре беременности, менее эффективным оказалось традиционное лечение острого пиелонефрита во 2 и 3 триместрах, где соответственно было нормализовано 37,5% и 29,2% измененных показателей. что свидетельствует о необходимости изменения принципов базисного лечения острого пиелонефрита беременных.

### **Обсуждение**

При проникновении инфекционного начала в организм происходит мобилизация иммунной системы посредством взаимодействия с патогеном. Имунокомпетентные клетки имеются почти во всех тканях и являются первой линией защиты. Запуск иммунных процессов начинается с макрофагов вследствие наличия в структуре рецепторов, распознающих молекулы патогенов. После распознавания и активации макрофагально-фагоцитирующая система начинает выделять провоспалительные цитокины, которые в свою очередь запускают каскадные реакции другие структуры врожденного иммунитета. Цитокины стимулируют эмиграцию лейкоцитов из периферической крови в очаг воспаления. Самые мобильные из них — нейтрофилы, реализующие процесс фагоцитоза, затем наступает очередь проникновения в очаг воспаления моноцитов, которые дифференцируясь в макрофаги, выполняют как фагоцитарные, так и регуляторные функции, дополнительно стимулируют через пролиферацию клеток репарационные процессы. Одновременно в очаге воспаления начинают действовать гуморальные факторы: синтезируются белки острой фазы, активируется система комплемента, появляются бактерицидные субстанции, наконец вовлекаются в защитные реакции другие типы клеток, такие как эпителий слизистых, сосудистый эндотелий, клеточные структуры печени, кожи [10, 11]

В виде гуморальной части врожденный иммунитет представлен бактерицидными пептидами, системой комплемента, цитокиновой сетью, подчиняющихся принципам каскада и сети. По сетевому принципу работают цитокины, когда одновременно функционируют различные части системы через тесную взаимозаменяемость, взаимное влияние и взаимосвязь. Система комплемента работает по принципу каскадности через последовательное вовлечение ее компонентов при активации. Значительно то,

что эффекты каскадных реакций проявляются как на промежуточных стадиях, так и в конце активационного пути [12, 13].

В наших исследованиях выявлено наличие у женщин с физиологической беременностью без патологии почек не ярко выраженной иммуносупрессии, о чем свидетельствует, по сравнению со здоровыми женщинами, снижение, особенно на 2 и 3 триместре гестации, в периферической крови лимфоцитов и эозинофилов, концентрации IFN $\gamma$  и провоспалительных (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-8) цитокинов, при повышении противовоспалительных (IL-4 и IL-10). При остром серозном пиелонефрите беременных установлены значительные изменения, в сравнении с показателями женщин с физиологической беременностью и отсутствием соматической патологии, большинства исследованных параметров врожденного иммунитета: в периферической крови – выраженное повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, C<sub>5</sub>, C<sub>5a</sub>-компонентов комплемента, всех исследованных цитокинов, снижение лимфоцитов, эозинофилов, C<sub>3a</sub>-компонента и ингибиторов системы комплемента, подавление активности и фагоцитарной интенсивности с одновременным дальнейшим увеличением кислород-зависимой активности нейтрофилов циркулирующей крови. Полученные результаты можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне. Особенно важно то, что проведенное базисное лечение острого пиелонефрита не нормализует многие измененные лабораторные показатели врожденного иммунитета на 2 и 3 триместре гестации, что свидетельствует об отсутствии полноценной нормализации иммунного воспаления на системном уровне.

При нормальном функционировании нейтрофилы активно, и в тоже время адекватно, реагирует на любой патоген, качественно осуществляют защиту, что в полной мере относится и к острому пиелонефриту беременных. Нарушение функции нейтрофилов при их дефиците, нарушении метаболической активности, процесса фагоцитоза приводит к нарушению полноценной элиминации патогенов, в результате чего может и наблюдается вялое и продолжительное течение воспалительного процесса, отсутствие положительной реакции на стандартное лечение, хронизация с частыми рецидивами заболевания, развитие сепсиса. Крайне важным также для организма является процесс своевременного удаления «лишних» нейтрофилов из очага воспаления и кровотока, так как их гиперактивация при этом может привести к развитию аутоиммунного или хронического иммунозависимого процесса [14–16].

В процессе воспаления цитокины синтезируются в его очаге, воздействуют практически на все клетки, участвующие в этом процессе, осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и адаптивным иммунитетом. Изменения в физиологическом цитокиновом балансе вносят существенный вклад в патологию, так как защитная роль провоспалительных интерлейкинов проявляется в основном при их локальной работе в очаге воспаления, при этом избыточное генерализованное производство этих медиаторов приводит к органным дисфункциям.

При несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа в организме [17–19].

При беременности с самого начала наступают структурно-функциональные перестройки во всех системах жизнеобеспечения женщины, в том числе в иммунной системе. Успешность физиологической гестации зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов. При нормальном течении беременности это соотношение смещается в сторону превалирования иммуносупрессорных Th-2 цитокинов: IL-10, IL-5, IL-4, RAIL-1, TGF- $\beta$ . Нарушение такой перестройки медиаторного соотношения может служить причиной осложненного течения беременности, так сдвиг в сторону Th1-цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-2). может существенно влиять на течение гестации [20, 21].

Система комплемента при остром гестационном пиелонефрите взаимодействует с другими активируемыми гуморальными механизмами, вовлекает их в реакцию иммунного воспаления. При длительной и избыточной продукции промежуточных компонентов системы комплемента, они на клеточных мембранах в составе иммунных комплексов могут инициировать развитие иммунопатологии. Освобождающиеся при активации комплемента фрагменты C<sub>4a</sub>, C<sub>3a</sub> и C<sub>5a</sub> являются активными хемотаксическими и сосудорасширяющими факторами и могут участвуют в реакциях воспаления и гиперчувствительности [22–24].

Более глубокое исследование изменений факторов врожденного иммунитета в ходе развития почечного воспаления у женщин на различных триместрах беременности позволит объяснить причины особенностей течения болезни, делать точные прогнозы и, возможно, поменять принципы назначения медикаментозного лечения.

### **Заключение**

Проведенные исследования свидетельствуют о нарушениях в системе врожденного иммунитета, которые можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне при остром серозном пиелонефрите на всех стадиях гестации. Комплексная базисная фармакотерапия пиелонефрита нормализовала большую часть измененных до лечения лабораторных показателей врожденного иммунитета у пациенток на 1 триместре беременности, но оказалось недостаточно эффективной на 2 и 3 триместре, что свидетельствует о необходимости пересмотра принципов базисного лечения острого пиелонефрита при беременности.

### **Список литературы**

1. Лаухтина Е. А., Еникеев Д. В., Шпикина А. Д., Иноятов Ж. Ш., Тараткин М. С., Аляев Ю. Г. Современные аспекты диагностики пиелонефрита беременных // Вопросы урологии и андрологии. 2020. 8 (2). 5–10.

2. Tofte N., Nielsen A. C. Y., Trøstrup H., Andersen C. B., Von Linstow M., Hansen B., Biering-Sørensen F., Høiby N., Moser C. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment // *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica scandinavica (APMIS)*. 2017. 125 (4). 385–391. DOI: 10.1111/apm.12685
3. Григорьева О. А., Беженарь В. Ф. Хроническая болезнь почек и беременность: междисциплинарная оценка гестационных рисков и осложнений (обзор литературы) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023. 72 (1). 71–80. DOI: 10.17816/JOWD114857
4. Valent A. M., Peticca K., Di Matteo A., Banks S., Shah R., Chernicky L., Weitz B., Armistead C., Hill J. Towers C., Lewis D., Magann E. F., Chauhan S. P., Van Hook J. W. Pyelonephritis in pregnancy: prediction of prolonged hospitalization and maternal morbidity using prognostic scoring systems // *American journal of perinatology*. 2017. 34 (12). 1212–1218. DOI: 10.1055/s-0037-1602418
5. Степанькова Е. А., Сухорукова А. О. Пиелонефрит и беременность // *Трудный пациент*. 2021. 19 (1). 27–30.
6. Прокопенко Е. И., Никольская И. Г., Ватазин А. В., Ветчинникова О. Н. Хроническая болезнь почек и беременность: монография. Москва: Буки Веди, 2018.
7. Галкина Д. Е., Макаренко Т. А., Окладников Д. В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022. 77 (1). 13–24. DOI: 10.15690/vramn1507
8. Prabhu Das M., Piper J. M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // *Journal of women's health*. 2021. 30 (2). 199–208. DOI: 10.1089/jwh.2020.8854
9. Зинкин В. Ю., Годков В. Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человек // *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2004. 2. 27–31.
10. Гудима Г. О., Хаитов Р. М. Гуморальный ВИЧ-специфический иммунный ответ // *Физиология и патология иммунной системы*. 2018. 22 (10). 3–42.
11. Nicolle L. E. Update in adult urinary tract infection // *Current infectious disease reports*. 2011. 13 (6). 552–560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
12. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Унанян А. Л., Агеев М. Б., Кокин А. А. Система комплемента при физиологической беременности // *Акушерство и гинекология*. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20
13. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K-Y., Yun Song Y., Farra C. A., Wang N., Liu C.-F., Peng Q., Wu W., Sacks S. H., Zhou W. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis // *Kidney international*. 2016. 90 (3). 540–554. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.023
14. Шатохин М. Н., Конопля А. И., Холименко И. М., Беспрозванный В. И., Маврин М. Ю. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите. Ч. I // *Урология*. 2019. 5. 144–149. DOI: 10.18565/urology.2019.5.144-149
15. Выговская Л. А. Современные представления о роли иммунологических факторов в патогенезе, диагностике, прогнозировании и профилактике развития внутриутробной инфекции (обзор литературы). Сообщение 1: Особенности состояния иммунитета и неспецифической резистентности организма беременных с урогенитальной инфекцией // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014. 6 (36). 86–96.
16. Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition // *European journal*

of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2015. 188. 34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.034

17. Каганова М. А., Спиридонова Н. В. Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плодных оболочек при доношенной беременности и дордовом излитии околоплодных вод // Акушерство и гинекология. 2024. 3. 57–62. DOI: 10.18565/aig.2023.293

18. Потапнев М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. 2021. 42 (2). 175–188.

19. Каштальян О. А., Ушакова Л. Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. 2017. 9. 3–7.

20. Hayes B. W., Abraham S. N. Innate immune responses to bladder infection // Microbiology spectrum. 2016. 4 (6). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016

21. Крутиков Е. С., Житова В. А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Нефрология. 2020. 24 (5). 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

22. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Унанян А. Л., Агеев М. Б., Кокин А. А. Система комплемента при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20

23. Girardi G., Lingo J. J., Fleming S. D., Regal J. F. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond // Frontiers in immunology. 2020. 11. 1681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01681

24. Pierik E., Prins J. R., Van Goor H., Dekker G. A., Daha M. R., Seelen M. A. J., Scherjon S. A. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? // Frontiers in immunology. 2020. 10. 3098. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03098

## References

1. Laukhtina E. A., Enikeev D. V., Shpikina A. D., Inoyatov Zh. Sh., Taratkin M. S., Alyaev Yu. G. Modern aspects of diagnosing pyelonephritis in pregnant women // Questions of urology and andrology. 2020. 8 (2). 5–10. (In Russian).

2. Tofte N., Nielsen A. C. Y., Trøstrup H., Andersen C. B., Von Linstow M., Hansen B., Biering-Sørensen F., Høiby N., Moser C. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment // Acta pathologica, microbiologica, et immunologica scandinavica (APMIS). 2017. 125 (4). 385–391. DOI: 10.1111/apm.12685

3. Grigorieva O. A., Bezhenar V. F. Chronic kidney disease and pregnancy: interdisciplinary assessment of gestational risks and complications (literature review) // Journal of obstetrics and women's diseases. 2023. 72 (1). 71–80. DOI: 10.17816/jowd114857 (in Russian).

4. Valent A. M., Peticca K., Di Matteo A., Banks S., Shah R., Chernicky L., Weitz B., Armistead, C., Hill J. Towers C., Lewis D., Magan E. F., Chauhan S. P., Van Hook J. W. Pyelonephritis in pregnancy: prediction of prolonged hospitalization and maternal morbidity using prognostic scoring systems // American journal of perinatology. 2017. 34 (12). 1212–1218. DOI: 10.1055/s-0037-1602418

5. Stepankova E. A., Sukhorukova A. O. Pyelonephritis and pregnancy // Difficult patient. 2021. 19 (1). 27–30. (In Russian).

6. Prokopenko E. I., Nikolskaya I. G., Vatazin A. V., Vetchinnikova O. N. Chronic kidney disease and pregnancy: monograph. Moscow: Buki Vedi Publ., 2018. (In Russian).

7. Galkina D. E., Makarenko T. A., Okladnikov D. V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. 77 (1). 13–24. DOI: 10.15690/vramn1507 (In Russian).
8. Prabhu Das M., Piper J. M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // Journal of women's health. 2021. 30 (2). 199–208. DOI: 10.1089/jwh.2020.8854
9. Zinkin V. Yu., Godkov V. G. Method for assessing oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes // Clinical and laboratory diagnostics. 2004. 2. 27–3. (In Russian).
10. Gudima G. O., Khaitov R. M. Humoral HIV-specific immune response // Physiology and pathology of the immune system. 2018. 22 (10). 3–42.
11. Nicolle, L. E. Update in adult urinary tract infection // Current infectious disease reports. 2011. 13 (6). 552–560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
12. Sidorova I. S., Nikitina N. A., Unanyan A. L., Ageev M. B., Kokin A. A. Complement system during physiological pregnancy // Obstetrics and gynecology. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20 (In Russian).
13. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K-Y., Yun Song Y., Farra C. A., Wang N., Liu C.-F., Peng Q., Wu W., Sacks S. H., Zhou W. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis // Kidney international. 2016. 90 (3). 540–554. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.023
14. Shatokhin M. N., Konoplya A. I., Kholimenko I. M., Besprozvanny V. I., Mavrin M. Yu. Immune disorders in acute pyelonephritis. part I // Urology. 2019. 5. 144–149. DOI: 10.18565/urology.2019.5.144-149 (In Russian).
15. Vygovskaya L. A. Modern concepts of the role of immunological factors in the pathogenesis, diagnosis, prognosis and prevention of intrauterine infection (literature review) message 1. Features of the state of immunity and non-specific resistance of the body of pregnant women with urogenital infection // Reproductive health. Eastern Europe. 2014. 6 (36). 86–96. (In Russian).
16. Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2015. 188. 34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.034
17. Kaganova M. A., Spiridonova N. V. Balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines of the fetal membranes during full-term pregnancy and preterm rupture of membranes // Obstetrics and Gynecology. 2024. 3. 57–62. DOI: 10.18565/aig.2023.293 (In Russian).
18. Potapnev M. P. Cytokine storm: causes and consequences // Immunology. 2021. 42 (2). 175–188.
19. Kashtalyan O. A., Ushakova L. Yu. Cytokines as a universal regulatory system // Medical news. 2017. 9. 3–7. (In Russian).
20. Hayes B. W., Abraham, S. N. Innate immune responses to bladder infection // Microbiology spectrum. 2016. 4 (6). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016
21. Krutikov E. S., Zhitova V. A. Factors of immune defence in the pathogenesis of urinary tract infections: A literature review // Nephrology 2020. 24 (5). 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17 (In Russian).
22. Sidorova I. S., Nikitina N. A., Unanyan A. L., Ageev M. B., Kokin A. A. Complement system during physiological pregnancy // Obstetrics and gynecology. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20 (In Russian).

23. Girardi G., Lingo J. J., Fleming S. D., Regal J. F. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond // *Frontiers in immunology*. 2020. 11. 1681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01681

24. Pierik E., Prins J. R., Van Goor H., Dekker G. A., Daha M. R., Seelen M. A. J., Scherjon S. A. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? // *Frontiers in immunology*. 2020. 10. 3098. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03098

#### **Информация об авторах**

*Холименко Иван Михайлович* – кандидат медицинских наук, врач-уролог, Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия), ORCID: 0000-0003-2945-6821, kholimenko@yandex.ru

*Конопля Алексей Александрович* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением, Медицинский центр ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-5040-7499, kanabis03101980@yandex.ru

*Холименко Никита Михайлович* – врач-гинеколог, Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия), ORCID: 0009-0005-7147-7249, kholimenko@yandex.ru

*Шатохин Максим Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1285-7357, sh.77@mail.ru

*Кравцов Алексей Юрьевич* – врач-уролог, Медицинский центр ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия), ORCID: 0009-0005-3503-8150, kraftsoff@mail.ru