

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ

Р.С. Івасівка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 (зав. - проф. Р.Я. Дутка)

Реферат

Мета. Дослідити стан спонтанної продукції інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8 та лейкотриєну В4 моноцитами/макрофатами периферійної крові у фазі загострення хронічного піелонефриту та оцінити динаміку вказаних показників на тлі лікування вітчизняним препаратом корвітин.

Матеріал і методи. Обстежено 60 хворих на хронічний піелонефрит у фазі загострення (середній вік 36 \pm 2,5 роки і тривалість захворювання від 3 до 12 років). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб рандомізованих за статтю та віком. Залежно від схеми лікування було сформовано дві групи дослідження. Хворі основної групи (n=31) отримували комбіновану антибактерійну терапію у поєднанні із корвітином (внутрішньовенно один раз на добу протягом 5 днів). Пацієнти групи порівняння (n=29) перебували тільки на традиційній антибактерійній терапії. Рівень цитокінів - інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8 та лейкотриєну В4 визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування, методом імуноферментного аналізу. Дані опрацьовували статистично за допомогою пакету прикладних програм "Statistika 5".

Результати й обговорення. Перебіг хронічного піелонефриту у фазі загострення супроводжується підвищенням спонтанної продукції моноцитами/макрофатами периферійної крові інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8 та різким збільшенням вмісту лейкотриєну В4. Включення до комплексного медикаментного лікування препарату корвітин (основна група) модулює спектр інтерлейкінів, максимально компенсуючи рівні інтерлейкіну-1 β до 60,24 \pm 9,53 нг/10⁶ клітин, (p<0,05), інтерлейкіну-8 до 0,137 0,014 нг/10⁶ клітин, (p<0,05) та лейкотриєну В4 до 33,51 \pm 4,32 нг/мл, (p<0,05). При традиційній базовій терапії хронічного піелонефриту (група порівняння) усі досліджувані показники після лікування перевищують контрольні значення. При цьому виявлено мінімальну динаміку зниження спонтанної продукції лейкотриєну В4 на тлі базової терапії: від 122,37 \pm 8,92 нг/мл до 99,47 \pm 6,92 нг/мл, що у 3,2 рази перевищує значення контролю.

Висновки. Перебіг хронічного піелонефриту у фазі загострення супроводжується підвищенням спонтанної продукції моноцитами/макрофатами периферійної крові інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8 та різким збільшенням вмісту лейкотриєну В4. Включення у комплекс медикаментної терапії корвітину сприяло не тільки швидшому регресу клінічної симптоматики загострення хронічного піелонефриту та індукції фази ремісії, але й нормалізації імунної реактивності шляхом корекції функціональної активності моноцитів периферійної крові та продукованих ними інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8 та лейкотриєну В4.

Ключові слова: хронічний піелонефрит, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-8, лейкотриєн В4, корвітин

Abstract

USE OF CORVITIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

R.S. IVASIVKA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To examine the levels of endogenous production of interleukin-1 β , interleukin-8, and leukotriene B4 by monocytes/macrophages in peripheral blood in the acute phase of chronic pyelonephritis and assess the dynamics of these parameters during treatment with corvitin.

Methods. The study involved 60 patients in the acute phase of chronic pyelonephritis (mean age 36.0 \pm 2.5 years, mean disease duration 3 to 12 years). The control group consisted of 20 healthy individuals matched by sex and age. Depending on the treatment regimen, there were two groups: patients (n=31) who were receiving antibacterial therapy in combination with corvitin (intravenously once a day for 5 days); and patients in the control group (n=29) who were only on traditional antibacterial therapy. The levels of cytokines (interleukin-1 β , interleukin-8, and leukotriene B4) were determined in the supernatant obtained after centrifugation by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using the Statistika 5 software package.

Results. Chronic pyelonephritis in the acute phase was accompanied by increased spontaneous production of interleukin-1 β and interleukin-8 by monocytes/macrophages of the peripheral blood and a sharp increase in leukotriene B4. The inclusion of corvitin changed the interleukin spectrum, with levels of interleukin-1 β decreasing to 60.24 \pm 9.53 pg/10⁶ cells (p<0.05), interleukin-8 decreasing to 0.137 \pm 0.014 ng/10⁶ cells (p<0.05), and leukotriene B4 decreasing to 33.51 \pm 4.32 pg/mL (p <0.05). With traditional antibiotic therapy for chronic pyelonephritis (comparison group), all of the levels exceeded the reference indices after treatment. There was a minimal decrease in the spontaneous production of leukotriene B4 with traditional antibiotic therapy: from 122.37 \pm 8.92 pg/mL to 99.47 \pm 6.92 pg/mL, which exceeded the reference indices by 3.2.

Conclusions. Chronic pyelonephritis in the acute phase is accompanied by increased spontaneous production of interleukin-1 β and interleukin-8 by monocytes/macrophages of the peripheral blood and a sharp increase of leukotriene B4. Including corvitin as part of combination therapy contributed to not only more rapid regression of

clinical symptoms of chronic pyelonephritis in the exacerbation and remission induction phases, but also to normalization of immune reactivity by correcting the functional activity of peripheral blood monocytes and, thus, the amounts of interleukin-1 β , interleukin-8, and leukotriene B4 produced by them.

Key words: *chronic pyelonephritis, interleukin-1 β , interleukin-8, leukotriene B4, corvitin*

Вступ

Інфекції сечової системи становлять найчисельнішу групу в структурі нефрологічних захворювань та посідають друге-третє місце серед інфекцій організму людини загалом [1, 7]. Згідно статистичної номенклатури патологічних станів нирок, запрограмованої на організацію та реалізацію нирково-замісної терапії (Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН)) питома вага хронічного пієлонефриту (ХПН) в Україні як причина ХХН V ступеня невинно зростає [9]. У структурі інвалідності внаслідок захворювань нирок хронічний пієлонефрит у різні роки складав 38,6–41,7%. Не менш значні втрати працездатності внаслідок частих загострень пієлонефриту, що визначає соціально-економічний та медичний аспекти необхідності вдосконалювати методи лікування цієї патології. Тому пошук шляхів підвищення ефективності патогенетичної терапії хворих на хронічний пієлонефрит - центральна проблема і мета клінічної нефрології.

Чисельні дослідження, присвячені участі цитокінів в регуляції механізмів інфекційного ураження уrogenітального тракту, характеризуються суперечливістю результатів, що вимагає подальшого їх вивчення [5, 12]. Проти очікування дослідники виявили високі рівні спонтанної і індукованої продукції монокінів ІЛ-1 β та ІЛ-8 незалежно від таксономічної приналежності інфекційних збудників ХПН, при цьому секреція лімфокінів - медіаторів хронічного запального процесу ІЛ-6 та γ -IFN - не відрізнялася від норми [4]. Тривала надмірна продукція мононуклеарами прозапального імунотрансмітера ІЛ-1 β обумовлює проліферацію та активацію фібробластів, посилення синтезу молекул адгезії, утворення нейтральних протеаз та простаноїдів, збільшення хемотаксису нейтрофілів, активацію процесів тромбоутворення та виснаження антизгортальних механізмів, секреції інших цитокінів, у тому числі ІЛ-8. [2, 6, 13]. Останній є потужним хемоатрактантом для нейтрофілів, надлишкове

надходження яких у вогнище ушкодження спричиняє "метаболічний вибух" [3]. Внаслідок активації ліпоксигеназ в умовах запалення утворюються пептидлейкотриєни С4, D4, E4 та лейкотриєн В4 (ЛтВ4), що викликає порушення кровоплину, активне надходження нейтрофілів у вогнище запалення, спазм гладкої мускулатури та порушення проникності судин [14]. Крім хемоатрактантних властивостей по відношенню до лейкоцитів та впливу на проникність судинної стінки, ЛтВ4 має здатність стимулювати синтез прозапальних цитокінів, спричинюючи формування замкнутого кола. У зв'язку із цим, актуальним є дослідження функціональної активності моноцитів/макрофагів крові у хворих на ХПН в активній фазі захворювання. В якості діагностичних критеріїв та маркерів ефективності лікування загострення ХПН запропоновано використовувати показники спонтанної продукції моноцитами/макрофагами крові ІЛ-1 β , ІЛ-8, ЛтВ4.

Таким чином, оскільки одне із чільних місць в патогенезі недостатньої ефективності лікування ХПН належить біохімічно опосередкованим антиоксидантним порушенням реактивності організму, що, набувши неконтрольованого з боку імунної системи розвитку, призводить до структурно-функціональної перебудови локального захисного бар'єру і у підсумку взаємообтяжує й погіршує перебіг патологічного процесу, з метою впливу на ці патогенетичні ланки ми вирішили застосувати у комплексному лікуванні хворих на ХПН вітчизняний препарат корвітин з антиоксидантними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями [8, 11] Корвітин складається з біофлавоноїду кверцетину і полівінілпіролідону (повідону). Випускається у вигляді порошку, в упаковці по п'ять флаконів, розчиняється в ізотонічному розчині натрію хлориду, застосовується внутрішньовенно.

Мета дослідження: визначити стан спонтанної продукції ІЛ-1 β , ІЛ-8, ЛтВ4 моноцитами/макрофагами периферійної крові у фазу загострення ХПН та оцінити динаміку вказаних показників на фоні патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції за допомогою вітчизняного препарату корвітин.

Матеріал і методи

Проведено динамічне клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження 60 хворих на хроніч-

ний пієлонефрит у фазі загострення віком від 20 до 50 років, (середній вік склав $36 \pm 2,5$ роки), і тривалістю захворювання від 3 до 12 років (у середньому $6,2 \pm 2,3$ роки), що перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні комунальної 5-ї клінічної лікарні м. Львова. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб без ознак запальних захворювань сечостатевої системи рандомізованих за статтю та віком. Більшість хворих на хронічний пієлонефрит - жінки (83,0%). У 46,1% пацієнтів хронічний пієлонефрит неускладнений, у 53,9% - ускладнений. Усі хворі зі збереженою функцією нирок. Верифікація діагнозу проводилася на підставі результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження.

У залежності від схеми лікування хворі на ХПН були розподілені на дві групи. Пацієнти основної групи (n=31) отримували антибактерійну терапію в поєднанні з корвітином. Корвітин 0,5 г вводили внутрішньовенно у 50 мл 0,9%-го ізотонічного розчину NaCl один раз на добу протягом 5 днів. Хворі групи порівняння (n=29) протягом усього лікування отримували тільки традиційну комбіновану антибактерійну терапію (поєднання антибіотика з уроантисептиком) в залежності від чутливості збудника захворювання до антибактерійних препаратів (за даними антибіотикограми). Моноцити із периферійної крові виділяли за методом, запропонованим Н. Recalde [10]. Рівень цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та Лт В4 визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування, методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів "ProCon IL1 beta" (ООО "Протеиновый контур", Росія), "Accucyte Human IL-8" ("Cytimmune Sciences Inc.", США) та "Biotrak Ltr B4 EIA System" (Amersham

Pharmacia Biotech, Великобританія). Отримані дані обробляли статистично за допомогою пакету прикладних програм "Statistika 5".

Результати й обговорення

На момент первинного обстеження встановлено, що перебіг ХПН у фазі загострення супроводжується підвищенням рівнів спонтанної продукції моноцитами/макрофагами периферійної крові ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ЛтВ4 (ІЛ-1 в 2,24 рази ($p < 0,05$), ІЛ-8 у 2,31 рази ($p < 0,05$) та різким збільшенням у 4,12 рази ($p < 0,05$) вмісту Лт В4, порівняно з даними практично здорових осіб) (табл.)

Високі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-8, на нашу думку, треба розглядати, як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Патофізіологічна дія ІЛ-1 β спрямована на індукцію гарячки, синтез білків гострої фази запалення, ініціальну активацію і проліферацію Т-хелперів, позитивний хемотаксис нейтрофілів та мононуклеарів у вогнище ураження, обмеження запального процесу шляхом підвищення поверхневої прокоагуляційної активності ендотеліальних клітин і зниження експресії тканинного активатора плазміногену, що створює умови для формування захисного бар'єру. Із іншого боку надвисока продукція ЛтВ4 сприяє тканинній альтерації продуктами "респіраторного вибуху".

Підсумовуючи результати дослідження, можна констатувати, що включення до комплексної терапії ХПН препарату корвітин (основна група) збільшує функціональні можливості клітин фагоцитного ряду шляхом модуляції спектру інтерлейкінів, максимально компенсуючи рівні ІЛ-1 β до ($60,24 \pm 9,53$) пг/10⁶ клітин, ($p < 0,05$), ІЛ-8 до ($0,137 \pm 0,014$) нг/10⁶ клітин, ($p < 0,05$) та ЛтВ4 до

Таблиця

Рівні спонтанної продукції ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ЛтВ4 ($M \pm m$) моноцитами/макрофагами периферійної крові здорових донорів і хворих на ХПН у фазі загострення

Групи	Показники					
	ІЛ-1 β , пг/10 ⁶ клітин		ІЛ-8, нг/10 ⁶ клітин		ЛтВ4, пг/мл	
	Перед лікуванням	Після лікування	Перед лікуванням	Після лікування	Перед лікуванням	Після лікування
Основна (n=31)	123,06 \pm 10,25*	60,24 \pm 9,53 Δ	0,302 \pm 0,031*	0,137 \pm 0,014 Δ	129,54 \pm 9,41*	33,51 \pm 4,32 Δ
Порівняння (n=29)	119,06 \pm 9,94*	85,82 \pm 9,18** Δ	0,295 \pm 0,027*	0,185 \pm 0,019** Δ	122,37 \pm 8,92*	99,47 \pm 6,92** Δ
Контрольна (n=20)	55,85 \pm 8,34		0,131 \pm 0,012		31,12 \pm 3,75	

* - вірогідність відмінностей значень перед лікуванням порівняно з показниками осіб контрольної групи ($p < 0,05$);

Δ - вірогідність відмінностей порівняно зі значеннями перед та після лікування ($p < 0,05$);

** - вірогідність відмінностей значень після лікування порівняно з контролем ($p < 0,05$)

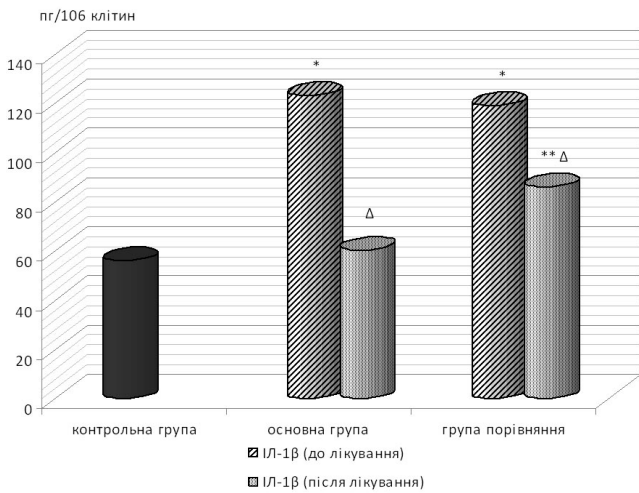


Рис. 1

Спонтанна продукція ІЛ-1 β моноцитами/макрофагами здорових донорів та хворих на ХПН

- * - вірогідність відмінностей значень перед лікуванням порівняно з показниками осіб контрольної групи ($p < 0,05$); Δ - вірогідність відмінностей порівняно зі значеннями перед та після лікування ($p < 0,05$);
- ** - вірогідність відмінностей значень після лікування порівняно з контролем ($p < 0,05$)

(33,51 \pm 4,32) пг/мл, ($p < 0,05$). При традиційній базовій терапії ХПН (група порівняння) поряд із відносною стабілізацією клініко-лабораторних показників ($p < 0,05$), зберігаються розлади функціональної активності моноцитів/макрофагів периферійної крові: усі досліджувані показники після лікування перевищують контрольні значення. ІЛ-1 β складає 85,82 \pm 9,18 пг/10⁶ кл. проти 55,85 \pm 8,34 пг/10⁶ кл. у контролі; продукція ІЛ-8 в 1,4 рази вища в осіб контрольної групи, і становить 0,185 \pm 0,019 нг/10⁶ кл. При цьому виявлено мінімальну динаміку зниження спонтанної продукції ЛтВ4 на фоні базової терапії: з 122,37 \pm 8,92 пг/мл до 99,47 \pm 6,92 пг/мл, що у 3,2 рази перевищує значення контролю. При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що між рівнями спонтанної продукції моноцитами Лт В4 і прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-8 існує прямий зв'язок сильного ступеня - між ЛтВ4 і ІЛ-1 β ($r=0,86$; $p < 0,05$); між Лт В4 і ІЛ-8 ($r=0,82$; $p < 0,05$).

Корвітин сприяє активації антиоксидантної системи й тканинній протекції від альтеруючого впливу продуктів "респіраторного вибуху", що прискорює ерадикацію фази загострення ХПН. У наших дослідженнях корвітин призводить до пригнічення активності 5-ліпоксигенази, ключового ферменту конкурентної біотрансформації арахідонової кислоти по ліпоксигеназному

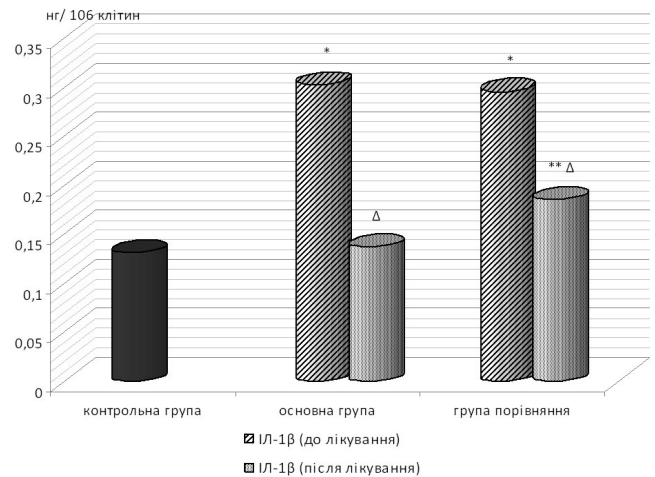


Рис. 2

Спонтанна продукція ІЛ-8 моноцитами/макрофагами здорових донорів та хворих на ХПН

- * - вірогідність відмінностей значень перед лікуванням порівняно з показниками осіб контрольної групи ($p < 0,05$); Δ - вірогідність відмінностей порівняно зі значеннями перед та після лікування ($p < 0,05$);
- ** - вірогідність відмінностей значень після лікування порівняно з контролем ($p < 0,05$)

шляху, що забезпечувало різке зменшення ЛтВ4. Використання базових схем терапії ХПН є недостатньо адекватним, особливо щодо корекції стану функціональної активності моноцитів та продукованих ними ІЛ-1 β , ІЛ-8, ЛтВ4. Включення у комплекс медикаментозної терапії корвітину сприяло не тільки швидшому регресу клінічної симптоматики захворювання та індукції фази ремісії, але й нормалізації імунної реактивності шляхом корекції функціональної активності моноцитів периферійної крові та продукованих ними ІЛ-1 β , ІЛ-8, ЛтВ4.

Висновки

1. Перебіг ХПН у фазі загострення супроводжується підвищенням спонтанної продукції моноцитами/макрофагами периферійної крові ІЛ-1 β , ІЛ-8 та різким збільшенням вмісту ЛтВ4.
2. На фоні традиційної комбінованої антибактерійної терапії виявлено тенденцію до зниження маркерів активності запального процесу, проте жоден з досліджуваних функціональних показників не досяг рівня контрольних значень, а продукція ЛтВ4 у 3,2 рази перевищує контроль.
3. Комплексна терапія ХПН у фазі загострення із застосуванням корвітину (внутрішньовенно 0,5 г у 50 мл 0,9% ізотонічного розчину NaCl один раз на добу протягом 5 днів) дозволяє відновити па-

тогенетичні розлади, досягти зниження до рівня контролю спонтанної продукції моноцитами/макрофагами прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ЛтВ4, сприяє швидшому розвитку клініко-лабораторної ремісії з більш якісною санацією сечового саду.

Література

1. Berezniakov I.G. Urinary tract infections: diagnosis, treatment, prevention / I. G. Berezniakov - Kharkov: GP HMZ FED, 2002. - 104 p. Ukrainian (Березняков И. Г. Инфекции мочевых путей: диагностика, лечение, профилактика / И. Г. Березняков - Харьков : ГП ХМЗ ФЕД, 2002. - 104 с.).
2. Gerszten R. E. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions / R. E. Gerszten, E. A. Garcia-Zepeda, Y. C. Lim et al. // *Nature*. - 1999. - Vol. 398, № 6729. - P. 718-723.
3. Ignatova M.S. Evolution of conceptions about microbe-inflammatory diseases of urinary system organs / M.S. Ignatova // *Nephrology and dialysis*. - 2001. - Т. 3. - P. 218-222. Ukrainian (Игнатова М. С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы / М. С. Игнатова // *Нефрология и диализ*. - 2001. - Т. 3. - С. 218-222).
4. Kolesnik M.O. Etiologically dependent features of immunity condition of patients with chronic pyelonephritis / M.O. Kolesnik, V.E. Driyanska, G.M. Drannik et al. // *Ukr. Jurnal nephrolohy i dializu*. - 2010. - № 1 (25). - P. 3-16. Ukrainian (Колесник М. О. Етіологічно-залежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний пієлонефрит / М. О. Колесник, В. Є. Дріянська, Г. М. Драннік і ін. // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. - 2010. - № 1 (25). - С. 3-16).
5. Kozlov V.A. Some aspects of the problem of cytokines / V.A. Kozlov // *Cytokiny u vospaleniye*. - 2002. - № 1. - P. 5-8. Russian (Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // *Цитокины и воспаление*. - 2002. - № 1. - С. 5-8).
6. Mazo E.B. Chronic pyelonephritis: features of immunopathogenesis and clinical- diagnostic significance / E.B. Mazo, L.Y. Vynnytskiy, V.A. Litvinov // *Therapevticheskiy archiv*. - 2007. - № 1. - P. 85-89. Russian (Мазо Е.Б. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинико-диагностическая значимость / Е.Б. Мазо, Л.И. Винницкий, В.А. Литвинов // *Терапевт. арх.* - 2007. - № 1. - С. 85-89).
7. Mehnert-Kay S.A. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections / S.A. Mehnert-Kay // *Amer Fam Phys*. - 2005, Aug 1. - V. 72, N 3. - P. 451-456.
8. Mohort M.A. Pharmacodynamics of quercetin and its dosage forms / M.A. Mohort, I.V. Danova, S.O. Myslyvets // *Pharmacolohiya ta likarska toxicolohiya*. - 2009. - № 6 (13). - P.3-7. Ukrainian (М.А. Мохорт. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм // Мохорт М.А., Данова І.В., Мисливець С.О. // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. - 2009. - № 6(13). - С.3-7).
9. Pyrih L.A. Statistical records of indeces of nephrological care in Ukraine: dynamics and effectiveness / L.A. Pyrih // *Ukraine. Health*. - 2008. - № 3-4. - P. 135-138. Ukrainian (Пиріг Л.А. Статистичний облік показників нефрологічної допомоги в Україні: динаміка і результативність / Л.А. Пиріг // *Україна. Здоров'я нації*. - 2008. - № 3-4. - С. 135-138).
10. Recalde H. R. A simple method of obtaining monocytes in suspension // *J. Immunol. Meth*. - 1984. - Vol. 69. - P. 71-77.
11. Savchenkova L.V. Pharmacology and prospects for clinical application of bioflavonoids / L. V. Savchenkova, I.P. Belousov, T.V. Afonina // *Ukrainskiy Medechniy Almanah*. - 2006. - № 1. - P. 227-232. Ukrainian (Савченкова Л.В. Фармакологія и перспективы клинического применения биофлавоноидов / Л.В. Савченкова, И.П. Белоусова, Т.В. Афонина // *Український медичний альманах*. - 2006. - № 1. - С. 227-232).
12. Simbirtsev A. S. Cytokines - a new system of regulating protective reactions of the organism / A. S. Simbirtsev // *Cytokiny u vospaleniye*. - 2002. - № 1. - P. 24-27. Russian (Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. - 2002. - № 1. - С. 24-27).
13. Sinyuhin V.N. Immunological aspects of pyelonephritis / V.N. Sinyuhin, L.V. Kovalchuk // *Urologiya*. - 2002. - № 1. - P.7-11. Russian (Синюхин В. Н. Иммунологические аспекты пиелонефрита / В. Н. Синюхин, Л. В. Ковальчук // *Урология*. - 2002. - № 1. - С.7-11).
14. Tamaki K. Chronic pyelonephritis : Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Usumoto, S. Okuda // *Nippon Rinsho*. - 2006. - Vol. 64, Suppl 2. - P. 485-488.