

УДК 616.61-002.3+613.95+616-018.2

Л.В. Мельничук

Особенности иммунокоррекции детей, больных пиелонефритом, в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Областная детская клиническая больница м. Ивано-Франківськ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):85-89; doi 10.15574/SP.2017.87.85

Пиелонефрит (ПН) — поширене захворювання нирок зі схильністю до хронізації процесу та формування ускладнень. Коректна тактика ведення пацієнтів із ПН повинна враховувати не лише етіологічні чинники і симптоматику захворювання, але й індивідуальні фактори схильності та патогенетичні механізми.

Мета: дослідити ефективність поєднаної терапії із включенням полівітамінного та поліензимного препаратів у дітей з ПН залежно від наявності ознак недифференцированої дисплазії сполучної тканини (НДСТ).

Пацієнти і методи. У дослідження включено 96 дітей віком від 3 до 15 років, середній вік (8,6±1,4) року, хворих на ПН. Контрольну групу склали 20 майже здорових дітей аналогічного віку. Обстежені пацієнти були розподілені за наявністю ознак НДСТ та за способом лікування.

Результати. У хворих на ПН дітей з проявами НДСТ показник туморнекротичного фактору- α (ТНФ- α) під впливом базового лікування знизився недостовірно ($p>0,05$), але показники ендотоксикозу, ІЛ-10, ІЛ-8 зазнали достовірної динаміки ($p<0,05$). Достовірні зміни цих показників спостерігалися на тлі застосування полівітамінного препарату ($p<0,05$). Проте найкраща динаміка показників цитокінового статусу та ендотоксикозу спостерігалася у дітей, які отримували поліензим та комбінацію його з полівітаміном та базовим лікуванням, — за наявності НДСТ ($p<0,01$) та без проявів НДСТ ($p<0,001$).

Висновки. У дітей з ПН, як з проявами НДСТ, так і без них, найбільш ефективним щодо зниження системної імунозапальної активації та ендотоксикозу виявились лікувальні комплекси, в яких на тлі базової терапії використовували поліферментний препарат та його поєднання з полівітамінним препаратом. За наявності чи відсутності дисплазії сполучної тканини під впливом даних лікувальних комплексів спостерігалася підвищення продукції ІЛ-10 при достовірному зниженні синтезу ІЛ-8, ТНФ- α , показників ендотоксикозу.

Ключові слова: пиелонефрит, недифференцирована дисплазія сполучної тканини, цитокіни, лікування.

Features of immune correction in children with pyelonephritis depending on the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia

L.V. Melnychuk

Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Pyelonephritis is a common kidney disease, which has a tendency towards chronization and formation of complications. An adequate management of patients with pyelonephritis should consider etiological factors and symptoms of the disease as well as individual risk factors and pathogenetic mechanisms.

The objective of the research was to study the efficacy of combination therapy with inclusion of multivitamin and multienzyme preparations in children with pyelonephritis depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia manifestations.

Material and methods. The study included 96 children with pyelonephritis aged from 3 to 15 years (the average age was 8.6±1.4 years). The control group included 20 apparently healthy children of the same age. The studied patients were divided according to the presence of connective tissue dysplasia and the method of treatment.

Results and discussion. In children with pyelonephritis and signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, after the routine treatment the level of tumor necrosis factor- α reduced insignificantly ($p>0.05$), while the dynamics of endotoxemia indicators, such as interleukin 10, interleukin 8, underwent significant changes ($p<0.05$). The latter was noted on the background of multivitamin preparation usage ($p<0.05$). However, the best dynamics of the cytokine status and endotoxemia was observed in children receiving multienzyme and its combination with multivitamin and basic treatment — in undifferentiated connective tissue dysplasia ($p<0.01$) and without it ($p<0.001$).

Conclusions. In both groups of children with pyelonephritis and undifferentiated connective tissue dysplasia signs and those with pyelonephritis and no signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, therapeutic complexes using multienzyme preparation, as well as its combination with multivitamin preparation on the background of basic therapy, turned out to be the most effective in reducing systemic immunoinflammatory response and endotoxemia. In the presence or absence of connective tissue dysplasia, under the influence of these therapeutic complexes, the production of interleukin 10 increased, while the synthesis of interleukin 8, tumor necrosis factor and endotoxemia reduced.

Key words: pyelonephritis, connective tissue dysplasia, cytokines, treatment.

Особенности иммунокоррекции детей, больных пиелонефритом, в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Л.В. Мельничук

Областная детская клиническая больница г. Ивано-Франковска, Украина

Пиелонефрит (ПН) — распространенное заболевание почек со склонностью к хронизации процесса и формированию осложнений. Корректная тактика ведения пациентов с ПН должна учитывать не только этиологические факторы и симптоматику заболевания, но и индивидуальные факторы предрасположенности и патогенетические механизмы.

Цель: исследовать эффективность сочетанной терапии с включением поливитаминного и полиферментного препаратов у детей с ПН в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Пациенты и методы. В исследование включены 96 детей в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст (8,6±1,4) года, больных ПН. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Обследованные пациенты были распределены по наличию дисплазии соединительной ткани и по способу лечения.

Результаты. У детей с ПН и проявлениями НДСТ показатель туморнекротического фактора- α (ТНФ- α) под влиянием базового лечения снизился недостоверно ($p > 0,05$), но показатели эндотоксикоза, ИЛ-10, ИЛ-8 подверглись достоверной динамике ($p < 0,05$). Достоверно изменились данные показатели при использовании поливитаминового препарата ($p < 0,05$). Однако лучшая динамика показателей цитокинового статуса и эндотоксикоза наблюдалась у детей, получавших полиэнзим и комбинацию его с поливитамином и базовым лечением, — и в случае наличия НДСТ ($p < 0,01$), и без его проявлений ($p < 0,001$).

Выводы. У детей с ПН, как с проявлениями НДСТ, так и без них, наиболее эффективным в снижении системной иммунной активации и эндотоксикоза оказались лечебные комплексы, в которых на фоне базовой терапии использовали полиферментный препарат и его сочетание с поливитаминовым препаратом. При наличии или при отсутствии дисплазии соединительной ткани под влиянием данных лечебных комплексов наблюдалось повышение продукции ИЛ-10 при достоверном снижении синтеза ИЛ-8, ТНФ- α , показателей эндотоксикоза.

Ключевые слова: пиелонефрит, дисплазия соединительной ткани, цитокины, лечение.

Вступ

Актуальним питанням дитячої нефрології є прогресуюча поширеність захворювань органів сечової системи, одним з яких є пієлонефрит (ПН). Перебіг ПН у дітей часто має схильність до хронізації, недостатньої ерадикації збудників, неефективності лікування з формуванням ускладнень. Тому одним із важливих питань у фармакологічній опіці таких пацієнтів є індивідуалізований підхід із максимально можливим урахуванням факторів ризику, предикторів прогресування та виникнення ускладнень [11].

Одним із фонових станів, які здатні впливати на виникнення та перебіг ниркової патології, є дисплазія сполучної тканини (ДСТ). Дисплазія сполучної тканини — це окремий нозологічний синдром, який поєднує наявність зовнішніх фенотипових особливостей сполучнотканинної дисплазії із патологічними змінами з боку одного або декількох внутрішніх органів, що розвиваються внаслідок великої кількості різноманітних багатфакторних і різнорівневих впливів на організм [6,9]. Зокрема, вроджені дефекти фібриногенезу, за який відповідає колаген IV типу, сприяють формуванню різних варіантів патології нирок та сечових шляхів [10].

На сьогодні широко обговорюється роль цитокінів в імунопатогенезі багатьох захворювань. Вони відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на альтерацію будь-якого генезу [1]. Одним із таких імунобіологічних компонентів цитокинової ланки є ІЛ-10, який володіє виразними протизапальними властивостями, пригнічує синтез цитокінів Т-клітинами, знижує активність макрофагів, зменшує продукцію прозапальних факторів. На відміну від ІЛ-10, ІЛ-8 належить до групи прозапальних хемокінів, що забезпечують хемотаксис у зону запалення імункомпетентних клітин. ТНФ- α — позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що утворюється переважно моноцитами і макрофагами. Цитокіни відіграють важли-

ву роль у регуляції диференціювання і функціональної активності лімфоцитів та в імунологічному балансі [2,12]. Поза тим, бактеріальна інфекція запускає каскад цитокинових реакцій і бере участь у формуванні запального процесу, у відповідь на який синтезується білок гострої фази — С-реактивний протеїн (СРП).

Установлено, що низька ефективність лікування ПН нерідко може бути пов'язана з особливостями імунного статусу пацієнта, що є важливим фактором патогенезу хвороби та не враховується при класичній схемі терапії [4]. Загальноприйняте лікування ПН у багатьох випадках не призводить до нормалізації показників імунологічної ланки, крім того лікування антибактеріальними препаратами значно пригнічує показники імунітету [5]. Зважаючи на це, у лікуванні ПН доцільним є вплив на імунологічний дисбаланс, який виникає у результаті дії збудника та є одним із вагомих факторів прогресування захворювання [7,8].

Мета роботи: проаналізувати ефективність доповнених схем лікування ПН у дітей щодо впливу на імунологічну реактивність і процес запалення залежно від наявності фонові НДСТ.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження обрано 96 дітей віком від 3 до 15 років, середній вік ($8,6 \pm 1,4$) року, хворих на ПН, з яких 48 осіб — це діти з ознаками НДСТ (I група) та 48 — діти без проявів НДСТ (II група). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного із хворими віку. Залежно від варіанту лікування дітей розподілено на чотири підгрупи: Ia, IIa — отримували базисну терапію (БТ) ПН; Ib, IIb — БТ та полівитамінний препарат; Ic, IIc — БТ та поліензимний препарат; Id, IId — БТ у поєднанні з полівитамінним та поліензимним препаратами. Базисна терапія включала протимікробні препарати, антибіотики широкого спектра дії, уросептики, дезінтоксикаційні середники, згідно з наказом МОЗ України №627 від

03.11.2008 р. Таке лікування отримували 23 дитини (12 – з ознаками НДСТ, 11 – без проявів НДСТ). Група дітей із 23 осіб (11 – з ознаками НДСТ, 12 – без проявів НДСТ) разом з БТ отримувала полівітамінний препарат, до складу якого входить кобамамід, кокарбоксілаза, піридоксал-5-фосфат, карнітину хлорид, лізину гідрохлорид. Препарат призначали дітям від 3 до 5 років по одній капсулі на день, від 5 до 15 років – по одній капсулі двічі на день після їжі протягом 14 днів перебування в стаціонарі. Група дітей з 24 осіб (12 – з ознаками НДСТ, 12 – без проявів НДСТ) отримували додатково до БТ поліензимний препарат, до складу якого входить панкреатин, папаїн, бромелаїн, ліпаза, амілаза, трипсин, хімотрипсин, рутин у добовій дозі 1 таблетка на 6 кг маси тіла в три прийоми за 30 хвилин до їжі, запиваючи великою кількістю рідини впродовж 14 днів перебування в стаціонарі. Група дітей з 26 осіб (13 – з ознаками НДСТ, 13 – без проявів НДСТ) отримала поєднання полівітамінного та поліферментного препаратів з БТ.

Діагноз ПН верифікували згідно із наказом МОЗ України №627 від 03.11.2008 р. «Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». Наявність НДСТ визначали за схемою скринінг-діагностики Т. Мілковської–Дмитрієвої і А. Каркашева (1985), доповненої Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуною [3].

Вміст СРП у сироватці крові визначали за методом латексної аглютинації, використовуючи набір реактивів «Гранум» (Україна) за методикою фірми-виробника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень

було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Кількісну оцінку запалення оцінювали за показниками лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Я. Кальф–Каліфа. Останній є співвідношенням вмісту клітин, кількість яких збільшується при запаленні (нейтрофільні лейкоцити – міелоцити, юні (метаміелоцити), паличкоядерні, сегментоядерні), до клітин, кількість яких при запаленні може зменшуватися (лімфоцити, моноцити, еозинофіли), і обчислюється за формулою:

$$ЛІІ = (4М + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1) : (Л + Мо) \times (Е + 1),$$

де М – міелоцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, Пл – плазмоцити, С – сегментоядерні, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли. У здорових дітей ЛІІ знаходиться в межах [0,3–1,0].

Для визначення вмісту цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ТНФ- α) використовували набір реактивів «Вектор-Бест» (Росія); результати оцінювали за методикою фірми-виробника.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 і пакету статистичних функцій Microsoft Excel. Параметричні дані подавали як $M \pm m$. Оцінку динаміки всередині груп здійснювали за допомогою парного t-критерію (Стьюдента). При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (δ), середню похибку середньої арифметичної величини (m), вірогідність різниці результатів дослідження (p). Отримані показники наводили в одиницях СІ.

Таблиця 1

Динаміка показників системної імунзапальної активності у дітей, хворих на пієлонефрит з проявами НДСТ, під впливом комплексного лікування ($M \pm m$, пг/мл, г/л)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупа обстежених хворих							
		Іа (n=12)		Іб (n=11)		Ів (n=12)		Іг (n=13)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТНФ- α , пг/мл	14,55±0,35*	58,63±3,24	52,16±1,61	58,25±2,67	50,81±2,65'	58,57±2,87	46,51±2,12''	58,31±3,19	46,14±2,61''
ІЛ-8, пг/мл	27,31±0,39*	82,16±2,36	72,68±4,13'	82,51±2,39	72,75±3,41'	81,35±2,82	69,76±2,02'''	82,33±3,31	69,65±1,67'''
ІЛ-10, пг/мл	23,42±0,62*	51,37±2,77	55,81±1,88	51,65±0,78	58,47±2,79'	52,11±2,52	67,55±3,62''	51,67±1,55	67,33±3,46''
СРП, г/л	2,25±0,16*	12,73±1,33	11,31±0,45	12,84±1,33	10,14±0,42'	12,78±0,45	7,96±0,49''	12,62±1,04	7,85±0,71''
ЛІІ	0,73±0,06*	5,75±0,37	4,61±0,26'	5,89±0,47	4,68±0,34'	5,71±0,52	3,91±0,25''	5,82±0,56	3,85±0,28''

Примітка: ' – достовірність різниці даних між показниками до та після лікування: 'p<0,05, ''p<0,01, '''p<0,001; * – достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та після лікування: *p<0,001; ° – достовірність різниці даних між показниками підгрупи Іа та показниками в підгрупах Іб, Ів, Іг: °p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників системної імунізапальної активності у дітей, хворих на пієлонефрит без проявів НДСТ, під впливом комплексного лікування (М±m, пг/мл, г/л)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупа обстежених хворих							
		IIa (n=11)		IIб (n=12)		IIв (n=12)		IIг (n=13)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТНФ-α, пг/мл	14,55±0,35*	43,71±2,08	37,81±1,42'	43,58±1,58	36,95±0,98"	43,75±1,87	33,61±1,46""	43,51±1,45	33,11±1,44""
ІЛ-8, пг/мл	27,31±0,39*	67,24±3,13	58,01±3,26'	67,26±4,19	51,95±2,36"	67,31±3,61	41,11±1,71""	66,95±3,34	38,55±1,46""
ІЛ-10, пг/мл	23,42±0,62*	42,86±2,68	51,95±2,88'	42,95±1,92	53,05±2,53"	47,85±2,42	60,05±2,74""	42,96±2,48	60,41±2,39""
СРП, г/л	2,25±0,16*	9,33±0,72	7,85±0,66	9,27±0,65	7,22±0,53'	9,24±0,82	6,16±0,16""	9,25±0,95	5,35±0,32""
ЛШ	0,73±0,06*	4,27±0,49	2,98±0,32'	4,28±0,57	2,74±0,25'	4,26±0,64	2,26±0,19"	4,27±0,62	2,12±0,15""

Примітки: ' – достовірність різниці даних між показниками до та після лікування; "p<0,05, "p<0,01, ""p<0,001; * – достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та після лікування; *p<0,001; * – достовірність різниці даних між показниками підгрупи Іа та показниками в підгрупах ІІб, ІІв, ІІг: 'p<0,05, ""p<0,01, ""p<0,001.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованих варіантів лікування на показники системної імунізапальної активності показав, що в динаміці показник ТНФ-α у дітей, хворих на ПН з проявами НДСТ, під впливом базисного лікування зменшився на 11,0%. Водночас у хворих підгрупи Іб показник ТНФ-α зменшився на 12,8% (p<0,05). Зменшення показника ТНФ-α у хворих, які отримували разом із базисним лікуванням поліензимний препарат, склало 20,2% (p<0,01). У хворих підгрупи Іг, рівень ТНФ-α зменшився на 21,2% (p<0,01) (табл. 1).

Показник ІЛ-8 у підгрупі дітей із ПН на тлі НДСТ, які отримували препарати БТ та поєднане лікування БТ і полівітамінним препаратом, зазнав вірогідної динаміки (p<0,05). Більш виразна динаміка щодо зменшення ІЛ-8 спостерігалася у підгрупах Ів та Іг, у яких зниження даного показника склало близько 15% (p<0,01).

Використання БТ та її комбінації із полівітамінним препаратом зумовило вірогідне підвищення показника ІЛ-10 у дітей з ПН на тлі НДСТ (p<0,05). Більш істотна динаміка спостерігалася під впливом використання поліензимного препарату і БТ (p<0,01). Виразний ефект від лікування спостерігався у хворих підгрупи Іг: показник ІЛ-10 зріс на третину (p<0,01).

Маркер системного запалення (СРП) зазнав достовірної динаміки тільки під впливом комбінованого лікування. Так, у підгрупах дітей Іа та Іб СРП достовірно знизився (p<0,05), а у підгрупах Ів та Іг динаміка була максимальною (p<0,01).

Незалежно від проведеного лікування, ЛШ у дітей з ПН на тлі НДСТ зазнав достовірної динаміки. Максимально виразне зменшення

ЛШ у даної групи дітей спостерігали під впливом комбінованого лікування з включенням поліензиму та комбінації полівітаміну і поліензиму з БТ (p<0,01).

Динаміка показника ТНФ-α у дітей, хворих на ПН без проявів НДСТ (підгрупи Іа та Іб), характеризувалася вірогідним зниженням показника (p<0,05–0,01). Найістотніша динаміка даного показника відмічена у хворих підгруп Ів та Іг, де вона склала біля 23% (p<0,001) (табл. 2).

Динаміка показника ІЛ-8 у дітей, хворих на ПН без ознак НДСТ, які отримували лише БТ, виявилася незначною: його продукція зменшилася лише на 13,7%. Застосування на тлі БТ комплексного полівітамінного препарату сприяло зменшенню показника ІЛ-8 на 22,8% (p<0,01). У хворих, які додатково отримували поліензим, показник ІЛ-8 зменшився на 39,0% (p<0,001). Виразний ефект від запропонованого лікування спостерігався у хворих, які отримували комбінацію полівітаміну та поліензиму з БТ, – у них продукція ІЛ-8 зменшилася на 42,4% (p<0,001).

У дітей, хворих на ПН без проявів НДСТ (Іа та Іб підгрупа), показник ІЛ-10 вірогідно зріс (p<0,05): доповнення БТ поліензимним та полівітамінним препаратом зумовило зростання продукції ІЛ-10 на 40% (p<0,001).

Після лікування у дітей всіх досліджуваних груп показник СРП достовірно зменшився, проте так і не досягнув нормальних величин. Виразна динаміка СРП спостерігалася у дітей, які на тлі БТ отримували поліензимний препарат та комбінацію двох препаратів, відповідно СРП зменшився на третину (p<0,001).

Показник ендотоксикозу у дітей без проявів НДСТ під впливом лікування зазнав достовір-ного зниження. Так, застосування БТ та її ком-

бінації з вітамінним препаратом сприяло зменшенню показника ЛПІ на третину ($p < 0,05$). Зниження вдвічі ($p < 0,001$) ЛПІ спостерігалось у групі дітей, які отримували поліензимний препарат та комбінацію його з комплексним полівітамінним препаратом на тлі БТ.

Таким чином, використання базисного лікування у дітей, хворих на ПН з проявами НДСТ, сприяло достовірному зниженню лише показників ІЛ-8 та ЛПІ ($p < 0,05$). Додавання комплексного полівітамінного препарату до базисного лікування зумовило достовірне підвищення рівня ІЛ-10, зниження прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-8) та СРП і ЛПІ. Максимальний позитивний ефект від лікування спостерігався у хворих, які отримували поліензим і комбінацію полівітамінного та поліензимного препаратів із БТ.

Висновки

У пацієнтів з ПН без НДСТ ефективною щодо корекції цитокінового статусу є БТ. Якщо

ж має місце фонова НДСТ, то ефективність БТ знижується. З метою оптимальної корекції цитокінового статусу до схеми БТ таким дітям доцільно додати препарат системної ензимної терапії та комплексний полівітамінний препарат. Доповнення БТ у дітей із ПН з НДСТ полівітамінним препаратом призводить до достовірної динаміки показників запалення та цитокінової ланки ($p < 0,05$). Включення у терапевтичний комплекс дітей із ПН, що розвивається на тлі НДСТ, поліензимного препарату індукує значне зниження показників запалення та рівня прозапальних цитокінів і підвищення протизапального цитокіну ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити показники цитокінового статусу та ендотоксикозу у дітей з ПН та фоною НДСТ у віддалені терміни після лікування (6–12 міс.) та вивчити залежність змін показників цитокінового статусу від тривалості спостереження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дитяча імунологія: підручник / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко [та ін.]. — Київ: ВСВ "Медицина", 2013. — 720 с.
2. Дудар І.О. Интерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5д стадії / І.О. Дудар, В.Є. Дряньська, Є.М. Григор'єва // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — №4. — С.30–33.
3. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: Элби, 2009. — 704 с.
4. Починок Т.В. Клініко-імунологічні особливості дітей з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Т.В. Починок // Современная педиатрия. — 2010. — № 4. — С. 226.
5. Ремезов А.П. Системная энзимотерапия, как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств / А.П. Ремезов, Г.Ю. Кнорринг // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — №3. — С.30–32.
6. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2012. — Т.57. — №4–1. — С.112–116.
7. Франчук О.А. Ефективність застосування вобензиму в комплексній терапії гестаційних пієлонефритів / О.А. Франчук // Медична хімія. — 2001. — №1. — С.54–56.
8. Цимбаліста О.Л. Вплив препарату Кардонат на клініко-імунологічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / О. Л. Цимбаліста, В.Б. Дехтяр, Л.Я. Савчук // Современная педиатрия. — 2008. — №5. — С.21–24.
9. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study / A. Knight, P. Weiss, K. Morales [et al.] // Pediatric Rheumatology. — 2014. — Vol. 12. — P.42.
10. Femia A. Pediatric Autoimmune Connective Tissue Diseases: An Update on Disease Characteristics, Associations, and Management / A. Femia, R.A. Vieugels // Curr Derm Rep. — 2013. — Vol.2. — P.216–229.
11. Kamal A. RE: A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis / A. Kamal // Ann Saudi Med. — 2011. — Vol.31, №1. — P. 93–94.
12. Melnychuk L.V. Feature of systemic immune-inflammatory response in children with pyelonephritis depending on the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia / L.V. Melnychuk, O.L. Tsybalyista // The Pharma Innovation Journal. — 2017. — Vol.6, №3. — P. 168–171.

Сведения об авторах:

Мельничук Л.В. — врач Областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковска. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132.

Статья поступила в редакцию 17.06.2017 г.