

В.И. Кириллов, О.В. Зайцева, Н.А. Богданова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Эффективность иммунокоррекции с помощью синтетического дипептида при пиелонефрите у детей

Contacts:

Kirillov Vladimir Ivanovich, PhD, professor of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Address: 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1, Tel.: (499) 152-65-87

Article received: 11.01.2013, Accepted for publication: 01.02.2013

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность и влияние пидотимода на мочевые концентрации цитокинов при пиелонефрите у детей. **Участники и методы исследования:** в исследовании приняли участие 50 детей с пиелонефритом (6 мальчиков и 44 девочки), которые были разделены на основную группу (в схему лечения был включен пидотимод) и группу сравнения. Диагноз пиелонефрита базировался на критериях Л. Т. Тебловой и В. И. Кириллова. Для оценки эффективности лечения, помимо стандартных клинико-лабораторных методов, также применяли анамнестические сведения о частоте и характере проявлений заболевания. **Результаты:** включение пидотимода в комплексную терапию пиелонефрита у детей ($n = 30$) достоверно чаще приводит к снижению вероятности и кратности обострений заболевания на протяжении 6 мес после окончания лечения по сравнению с пациентами, находившимися только на антибактериальной терапии ($n = 20$). При обострении у больных, получавших данный препарат, сокращалась продолжительность и длительность этиотропной терапии для купирования активных проявлений мочевой инфекции. Иммунологический мониторинг цитокинового профиля мочи во время применения пидотимода продемонстрировал признаки преобладания активации Т-хелперов 1-го типа (повышение соотношения интерферон γ /интерлейкин 10), а также снижение содержания гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, что, по-видимому, обуславливает отсроченное влияние препарата на характер течения инфекции мочевой системы. **Выводы:** исследование позволило установить благоприятное влияние пидотимода в сочетании с этиотропной терапией на течение пиелонефрита у детей (главным образом — в отдаленные сроки наблюдения).

Ключевые слова: дети, пидотимод, пиелонефрит, цитокины.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 24–29)

ВВЕДЕНИЕ

При микробно-воспалительных процессах в мочевой системе, в т.ч. при пиелонефрите, к этиотропной терапии необходимо дополнительное применение активирующих иммунную систему препаратов (иммунокорректоров) в соответствии с концепцией иммунореабилитации, сформулированной Р.В. Петровым и соавт. [1–3]. Подобный подход к лечению инфекций мочевой системы привлекателен также с точки зрения имеющих данных о наличии признаков снижения антибактериальной резистентности при данной группе патологических состояний [4, 5].

Применение иммуномодулирующих лекарственных средств при инфекциях мочевой системы у детей имеет достаточно большую, почти 40-летнюю историю — с момента, когда Н.А. Коровина и соавт. опубликовали данные об успешной иммунокоррекции пиелонефрита [6]. В последующие годы арсенал используемых препаратов экзо-, эндогенного и синтетического происхождения значительно расширился [7–11]. Тем не менее, комплексное применение этиотропных и иммунокорректирующих средств все еще не находит должного места в практической медицине вследствие господствования консервативных взглядов на лечение инфекций.

V.I. Kirillov, O.V. Zaitseva, N.A. Bogdanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation

Efficacy of immunocorrective treatment with synthetic dipeptide in children with pyelonephritis

Aim: to assess therapeutic efficacy and influence of pidotimod on urinary cytokines concentrations in children with pyelonephritis.

Patients and methods: 50 children with pyelonephritis (6 boys and 44 girls) were included into the study and divided into 2 groups — the main group (with pidotimod introducing into the treatment scheme) and comparison group. Diagnosis of pyelonephritis was based on the criteria developed by L. T. Teblova and V. I. Kirillov. In order to evaluate the efficacy of treatment the history data concerning the frequency and character of the disease manifestation were used apart from the standard clinical and laboratory methods. **Results:** introducing of pidotimod into the complex treatment of pyelonephritis in children ($n = 30$) reliably more often leads to decrease of recurrence risk and frequency during 6 month after treatment withdrawal in comparison with children receiving only antibacterial treatment ($n = 20$). The duration of etiotropic treatment for arresting of the active manifestations of urinary tract infection recurrence was lower in patients who were administered the afore-mentioned drug. Immunological monitoring of the urinary cytokine status during pidotimod treatment showed that there were signs of T helper 1 cells activation predominance (increase in interferon/interleukin 10 ratio), as well as decrease in granulocyte macrophage colony-stimulating factor concentration, which seems to cause the delayed influence of the drug on the course of urinary tract infection. **Conclusions:** during the study it was established that pidotimod in combination with etiotropic therapy had a positive effect on pyelonephritis course in children (mainly — at the distant periods of follow-up).

Key words: children, pidotimod, pyelonephritis, cytokines.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 24–29)

К перспективным направлениям иммунокоррекции относится создание синтетических препаратов с заданным механизмом действия. К ним, в частности, принадлежит пидотимод — высокоочищенный дипептид, точкой приложения которого являются компоненты врожденного и адаптационного клеточного иммунитета [12, 13].

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность и влияние пидотимода на мочевые концентрации цитокинов при пиелонефрите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под наблюдением находились 50 детей с пиелонефритом, которые были разделены на 2 группы: основную группу (группа 1; $n = 30$), получавшую в составе комплексной терапии пидотимод, и группу сравнения (группа 2; $n = 20$), без применения данного препарата. Клинические характеристики наблюдаемых отличались мало (табл. 1).

Методы исследования

Диагноз пиелонефрита базировался на критериях Л.Т. Тебловой и В.И. Кириллова (1991) [14], которые совокупно учитывали системные клинические признаки заболевания, а также результаты дополнительного исследования (лейкоцитурию, бактериурию, нейтрофильный лейкоцитоз, высокую скорость оседания эритроцитов, анемию, изменения ультразвуковой картины почек в виде признаков пиелита, наличия очагов с повышенной или сниженной эхогенностью). Для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса использовали микционную цистоуретрографию, для нейрогенной дисфункции мочевого пузыря — исследование уродинамики в режиме цистометрии.

Пациенты обеих групп получали антибактериальные препараты с учетом чувствительности высеваемой из мочи микрофлоры в случае положительных результатов бактериологического исследования, в случае отрицательных — лечение в соответствии с Национальными рекомендациями (2012) [15]. В частности, применялись следующие антибиотики: цефалоспорины III поколения ($n = 45$), аминогликозиды ($n = 16$), защищенные пенициллины ($n = 5$), а также уросептики — нитрофураны ($n = 36$) и хинолоны ($n = 5$).

Большинство детей (43; 72%) лечились двумя препаратами; 15 (24%) детей — одним; 2 больных (4%) — тремя медикаментами.

Дети основной группы дополнительно к этиотропной терапии получали пидотимод по 400 мг (1 флакон) 2 раза в день на протяжении 30 дней с момента установления активных проявлений пиелонефрита. Оценка клинико-лабораторной эффективности используемой терапии проводилась в стационаре, а после выписки — путем ежемесячных визитов детей и/или опроса по телефону родителей о состоянии здоровья пациентов и результатах анализов мочи. Контроль мочевого синдрома осуществляли ежемесячно. Общий период наблюдения за детьми составил 6 мес (+6 мес).

Для оценки эффективности лечения также применяли анамнестические сведения о частоте и характере активных проявлений пиелонефрита за предшествующие 6 мес до включения в исследование (-6 мес).

Утренняя порция мочи для специальных иммунологических исследований бралась в пробирки типа эппендорф в объеме 1,5 мл при поступлении больных в стационар и спустя 30 дней от начала наблюдения. Материал для исследования замораживали и сохраняли до момента исследования в холодильнике. Содержание 8 цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 2, 4, 6, 8, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), интерферона γ (ИФН γ), фактора некроза опухолей α (ФНО α) — определяли при помощи иммунологического анализа с использованием в качестве твердой фазы флуоресцентных меченых микрочастиц на платформе двухлучевого лазерного анализатора «Bio-Plex 200» (BIO-RAD, США), оснащенного программой «Bio-Plex Manager» (версия 5.0), с применением готовых мультиплексных тест-систем того же производителя. Полученные результаты в пг/мл пересчитывали на концентрацию креатинина мочи в мкмоль/мл и обозначали как пг/мл Сг.

Помимо анализа отдельных цитокинов было изучено соотношение ИФН γ /ИЛ 10, отражающее взаимодействие Т-хелперов 1-го и 2-го типа, а также направление развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [16, 17].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы «STATISTICA 6.0». Проверку нормальности распределения осуществляли посредством критерия Колмогорова–Смирнова. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметри-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов ($n = 50$)

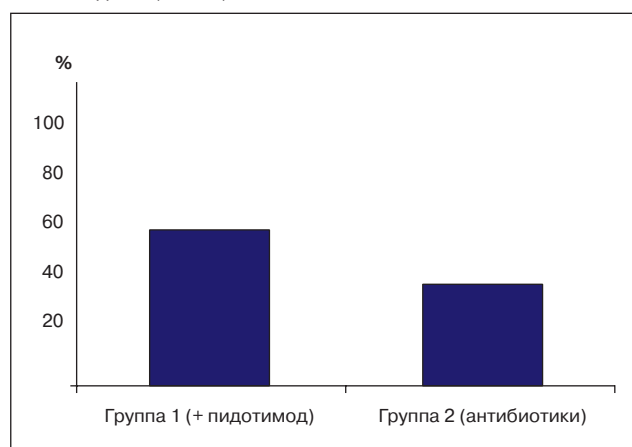
Клинические признаки	Клинические группы	
	Основная (группа 1), $n = 30$	Группа сравнения (группа 2), $n = 20$
Возраст, лет	3–11,5 (6,5 $\pm$ 2,1)	3,1–9,3 (4,9 $\pm$ 1,5)
Мальчики/девочки	2/28	4/16
Острый пиелонефрит	18 (60,0%)	12 (60,0%)
Хронический пиелонефрит	12 (40,0%)	8 (40,0%)
Первичный пиелонефрит	20 (66,7%)	13 (65,0%)
Вторичный пиелонефрит на фоне:	10 (33,3%)	7 (35,0%)
• ПМР 1	2*	2
• ПМР 2	3	2
• ПМР 3	2	2
• нейрогенного мочевого пузыря	2	2**
• удвоения мочеточников	1	1
Давность заболевания, мес	0,2–72,2 (26,6 $\pm$ 17,6)	0,3–70,2 (22,5 $\pm$ 17,1)

Примечание. * — у 1 больного были зарегистрированы рентгенологические признаки рефлюкс-нефропатии,

** — у 2 больных в сочетании с ПМР 3. Данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD).

ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Рис. 1. Влияние пидотимода на активные проявления пиелонефрита ($n = 30$)*



Примечание. * — нормализация показателей анализов мочи в течение 4 сут.

ческие статистические методы. Изучение различий двух несвязанных групп выполняли с применением критерия Манна–Уитни. Проверка статистических гипотез осуществлялась на основе достоверных различий при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка ближайших результатов лечения показала, что в группе 1 ликвидация проявлений пиелонефрита происходила быстрее по сравнению с группой 2: длительность обострения (сут) составила $4,7 \pm 1,7$ и $5,6 \pm 2,4$, соответственно, однако различия носили статистически недостоверный характер ($p > 0,1$). Тем не менее, нормализация анализов мочи в течение 4 сут после назначения пидотимода произошла в 19 случаях (63,3%), т.е. примерно в 2 раза чаще по сравнению с группой сравнения ($n = 6$; 30%) (рис. 1).

Катамнестическое наблюдение на протяжении 6 мес показало, что у большинства детей, получавших пидотимод (группа 1), рецидивы инфекций мочевой системы отсутствовали (табл. 2), в то время как в группе сравнения (группа 2) примерно в 1/3 случаев были отмечены обострения мочевой инфекции. При этом только у одного пациента из группы 1 обострения носили пиелонефритический характер, тогда как в референтной группе симптоматические рецидивы отмечены в 6 из 8 наблюдений. Это позволило прийти к заключению о более редких эпизодах обострений у детей, в комплексную терапию которых включали пидотимод ($p < 0,001$).

Сроки до наступления первого обострения после проведенной терапии оказались несколько большими в группе 1, однако различия были незначительными ($p > 0,05$). Как правило, продолжительность рецидивов

Таблица 2. Клиническая оценка эффективности пидотимода при катамнестическом наблюдении

Клинические признаки	Клинические группы	
	Основная (группа 1), $n = 30$	Группа сравнения (группа 2), $n = 20$
Пациенты с обострениями:		
• нет	25 (83,3%)	13 (65,0%)
• да	5 (16,7%)	7 (35,0%)
Число эпизодов:		
• всего	5	14
• с изолированным мочевым синдромом	4	8
• симптоматические	1	6
Число эпизодов/число больных	$0,167 \pm 0,242$	$0,700 \pm 0,804^{**}$
Число обострений на пациента	1,000	2,000
Длительность рецидивов, дни	$5,600 \pm 1,717$	$9,923 \pm 2,994^{**}$
Длительность антибактериальной терапии, дни	$10,632 \pm 2,012$	$14,732 \pm 4,018^*$
Время от окончания лечения до 1-го рецидива, мес	$4,202 \pm 1,729$	$2,645 \pm 1,308$

Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD).

Таблица 3. Клиническая оценка эффективности пидотимода по сравнению с анамнестическими сведениями

Клинические признаки	Клинические группы			
	Основная (группа 1), $n = 30$		Группа сравнения (группа 2), $n = 20$	
	-6 мес	+6 мес	-6 мес	+6 мес
Пациенты с обострениями:				
• нет	20 (66,7%)	25 (83,3%)	12 (60,0%)	13 (65,0%)
• да	10 (33,3%)	5 (16,7%)	8 (40,0%)	7 (35,0%)
Число эпизодов:				
• всего	14	5	14	13
• с изолированным мочевым синдромом	9	4	7	7
• симптоматические	5	1	7	6
Число эпизодов/число больных	$0,467 \pm 0,489$	$0,167 \pm 0,242^*$	$0,700 \pm 0,804$	$0,650 \pm 0,804$
Число обострений на пациента	1,400	1,000	1,875	1,897

Примечание. * — $p < 0,01$ между «-6 мес» и «+6 мес». Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD).

в случае применения пидотимода в активном периоде инфекции мочевых путей была более низкой по сравнению с группой 2 ($p < 0,001$), так же, как и длительность антибактериальной терапии ($p < 0,01$).

Анализ клинических результатов применения пидотимода в сравнении с анамнестическими сведениями показал, что при исходной примерно равной частоте обострений за 6 предшествующих месяцев (-6 мес) данный препарат оказывал протективный эффект ($p < 0,01$) в отношении повторных рецидивов в течение последующих 6 мес наблюдения (+6 мес) (табл. 3).

Традиционная терапия пиелонефрита без использования иммунокоррекции не снижала частоты обострений ($p < 0,1$). Аналогичная ситуация складывалась при оценке кратности рецидивов заболевания (рис. 2).

В основной группе после лечения пидотимодом (см. табл. 2) обострения были зарегистрированы в 5 наблюдениях (по 1 на пациента), в то время как до его применения у 3 больных они носили 2- и 3-кратный характер. При традиционной терапии за указанные периоды наблюдения кратность обострений менялась мало.

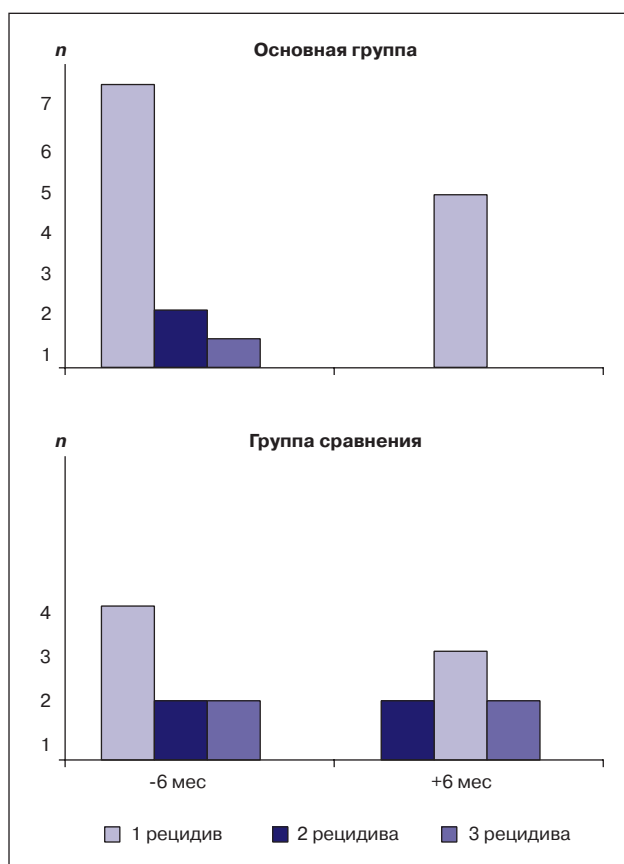
Иммунологические исследования

Из 8 определяемых цитокинов в 3 случаях (ИЛ 2 и 4, ФНО α) их концентрации оказались ниже порога чувствительности применяемой методики; 2 цитокина (ИЛ 6, ИФН γ) были идентифицированы не во всех пробах мочи (в 1-м и 2-м исследованиях или в одном из них). Содержание мочевого ИЛ 6 удалось установить у 16 из 30 детей основной группы (53,3%) и у 8 из 20 пациентов группы сравнения (40,0%). ИФН γ идентифицирован, соответственно, у 16 и 12 больных (53,3 и 60,0%). ИЛ 8, 10, ГМ-КСФ обнаружены во всех пробах мочи.

ИЛ 6 чаще определялся в период активных проявлений пиелонефрита (у 13 [43,3%] и 6 [30,0%] детей, соответственно) по сравнению с повторным исследованием (у 6 [20,0%] и 3 [15,0%] пациентов, соответственно). Динамика изменения уровня средних величин ИЛ 6 в моче свидетельствовала о значительном снижении его содержания в обеих группах при ликвидации острых признаков пиелонефрита ($p < 0,01$; $p < 0,001$) (рис. 3). Подобным образом менялось и содержание ИЛ 8 в моче в динамике заболевания (рис. 4).

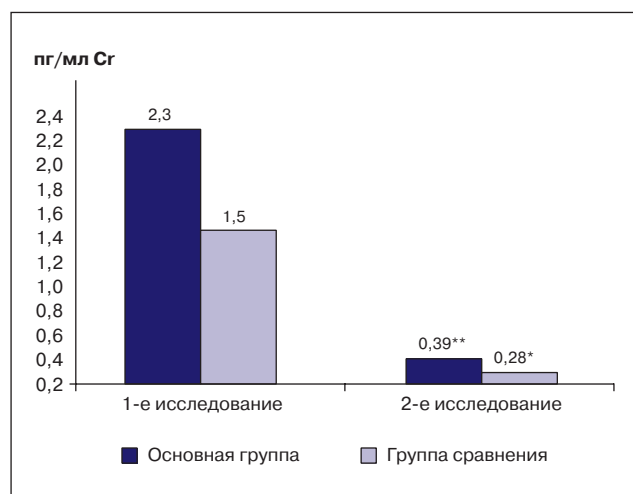
У детей основной группы по окончании курса лечения пидотимодом происходило достоверное снижение

Рис. 2. Кратность рецидивов пиелонефрита по анамнестическим и катанестическим сведениям



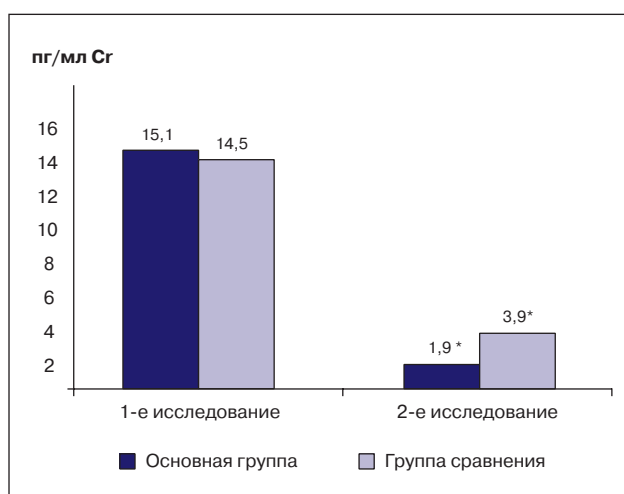
концентрации ИЛ 10 ($p < 0,05$) в отличие от группы сравнения, где подобная динамика не носила достоверного характера (рис. 5). В основной группе ИФН γ чаще идентифицировали по окончании лечения пидотимодом ($n = 14$; 46,7%) по сравнению с периодом активных проявлений заболевания до назначения препарата ($n = 8$; 26,7%). У детей на традиционной терапии частота его обнаружения в моче мало зависела от сроков исследования ($n = 7$; 35,0% и $n = 8$; 40,0%, соответственно). В обеих группах содержание ИФН γ имело лишь тенденцию к повышению в динамике заболевания (рис. 6). Изучение соотношения

Рис. 3. Содержание интерлейкина 6 в моче у детей с пиелонефритом в динамике заболевания



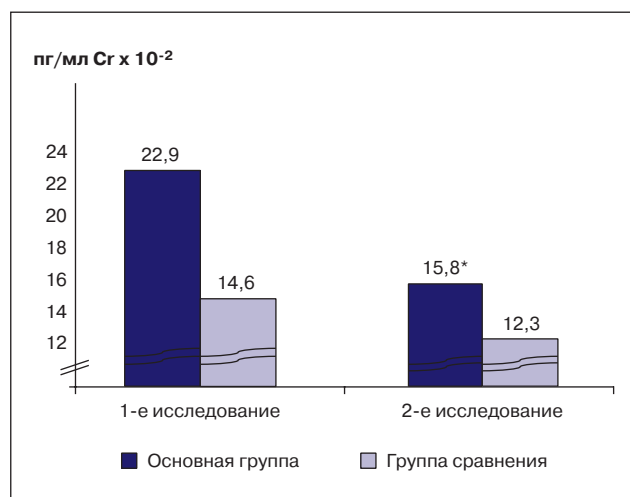
Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$.

Рис. 4. Содержание интерлейкина 8 в моче у детей с пиелонефритом в динамике заболевания



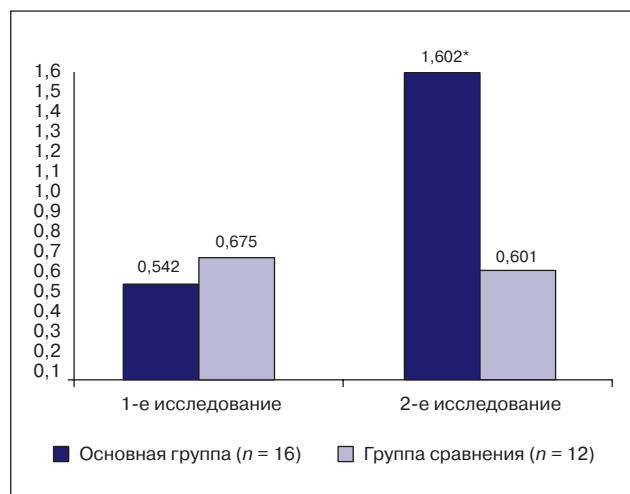
Примечание. * — $p < 0,001$.

Рис. 5. Содержание интерлейкина 10 в моче у детей с пиелонефритом в динамике заболевания



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 7. Соотношение содержания мочевого интерферона γ и интерлейкина 10 у детей с пиелонефритом в динамике заболевания



Примечание. * — $p < 0,02$.

Рис. 6. Содержание интерферона γ в моче у детей с пиелонефритом в динамике заболевания

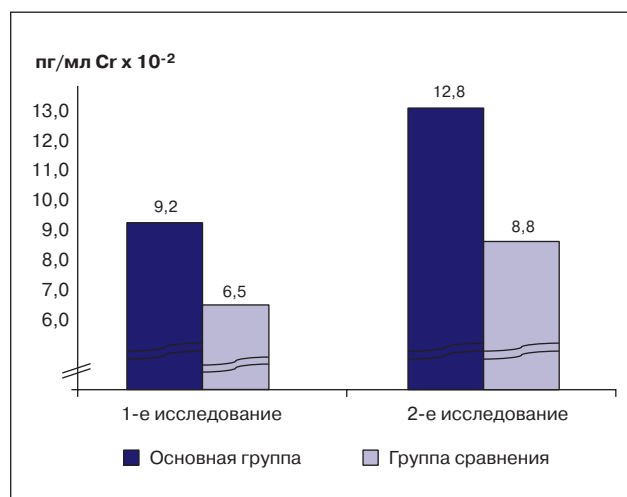
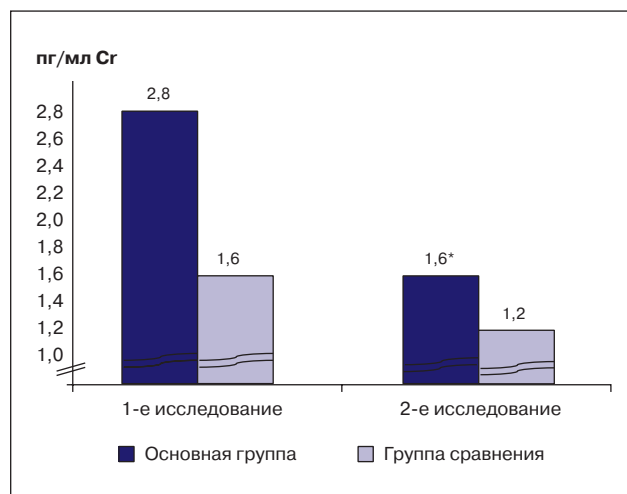


Рис. 8. Содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в моче у детей с пиелонефритом в динамике заболевания



Примечание. * — $p < 0,02$.

концентраций ИФН γ и ИЛ 10 продемонстрировало отчетливое его нарастание ($p < 0,02$) у детей основной группы (рис. 7), тогда как в группе сравнения данная величина была стабильно низкой ($p > 0,1$).

По мере наступления ремиссии после курса пидотимода происходило закономерное снижение содержание мочевого ГМ-КСФ ($p < 0,02$) в отличие от группы сравнения, где оно носило недостоверный характер ($p > 0,05$) (рис. 8).

Анализ результатов исследования показал, что синтетический пептидный иммуномодулятор пидотимод оказывает положительный клинический эффект, главным образом в отдаленный период наблюдений. Эффект выражается в снижении частоты и кратности обострений пиелонефрита, а также в сокращении длительности рецидивов и продолжительности антибактериальной терапии для их купирования. Подобное протективное действие препарата у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями установлено многочисленными исследователями и было подытожено А. В. Карауловым и Д. В. Кокушковым (2008) [18].

В доступной литературе нам встретился единичный опыт применения пидотимода при инфекциях мочевых путей у детей, который заключался в нарастании темпов разрешения острых проявлений болезни, уменьшении частоты рецидивов с увеличением скорости ответа на лечение в случае возникновения обострения при наблюдении за пациентами в течение 2 мес [19].

Собственные результаты по профилактическому действию пидотимода основывались на значительно более продолжительном периоде наблюдения. Однако на острые проявления заболевания препарат влиял в меньшей степени, вызывая лишь тенденцию к ускорению выздоровления с 2-кратным увеличением вероятности нормализации анализов мочи в течение 4 дней лечения.

При сопоставлении клинических наблюдений с результатами иммунологических исследований обнаружено многократное снижение концентрации 2 изучаемых провоспалительных цитокинов (ИЛ 6 и 8) на фоне проводимой терапии в обеих группах независимо от применения

пидотимода. Подобная динамика отражает ликвидацию воспалительного процесса в почечной паренхиме [20, 21]. Повышенное содержание в моче провоспалительного ФНО α у детей с обострением хронического пиелонефрита, отмеченное А. Н. Ни и О. Г. Быковой [22], не нашло подтверждения в наших исследованиях, что, по-видимому, связано с использованием различных методик для определения концентрации цитокинов.

Отличительной особенностью пациентов, получавших пидотимод, являлось достоверное снижение содержания ИЛ 10 с тенденцией к повышению ИФН γ , и, что важно — значительное нарастание соотношения ИФН α /ИЛ 10, что свидетельствует об активации под влиянием препарата клеточных механизмов защиты с доминированием развития иммунного ответа в направлении Т хелперов 1-го типа.

Подобный механизм действия пидотимода отмечен *in vitro*, а также *ex vivo* у часто болеющих детей, для которых была показана преобладающая продукция цитокинов Т хелперов 1-го типа при обработке их клеточных культур и крови пидотимодом [13, 23]. О стимуляции клеточного иммунитета, связанной с активацией фагоцитарных и хемотаксических функций под влиянием препарата, свидетельствуют экспериментальные [24] и клинические исследования у детей с инфекциями мочевой системы [19].

Впервые изученная в клинической нефрологии динамика содержания ГМ-КСФ выражалась в снижении его мочевых концентраций у детей, получавших пидотимод. По-видимому, это отражало темпы ликвидации очагов воспаления в почечной паренхиме вследствие элиминации стимулирующих эти процессы инфицирующих агентов. Принимая во внимание отсутствие ГМ-КСФ в цир-

куляции, можно предположить, что указанный цитокин продуцируется местно в органах мочевой системы [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведенное в России открытое контролируемое проспективное исследование позволило установить благоприятное влияние иммуномодулятора пидотимода в сочетании с этиотропной терапией на течение пиелонефритического процесса у детей, главным образом при отдаленных (6 мес) сроках наблюдения. Это выражалось в снижении частоты эпизодов обострения (в т.ч. на одного больного — в 2 раза), длительности рецидивов и потребности в антибактериальных средствах для их купирования, а также в тенденции к нарастанию сроков развития первой после окончания лечения атаки мочевой инфекции.

Указанные закономерности подтвердились при индивидуальной сравнительной оценке результатов лечения по анамнестическим сведениям. При этом после применения пидотимода почти в 3 раза сократилось число рецидивов, что было обусловлено снижением кратности обострений.

Оценка динамики показателей цитокинов мочи показала, что применение пидотимода сопровождается признаками, указывающими на активацию Т хелперов 1-го типа (повышение соотношения ИФН α /ИЛ 10, снижение содержания ИЛ 10), а также нормализацией стимулирующего лейко- и моноцитопоза ГМ-КСФ. Иммуномодулирующий эффект пидотимода зарегистрирован по мере окончания его курса и, по-видимому, носит долгосрочный характер (6 мес), что отражается в клиническом эффекте препарата.

REFERENCES

- Karaulov A.V. Immunological rehabilitation in diseases of visceral organs. *Doctoral thesis. Moscow. 1987.*
- Kuznetsov V.P., Belyayev D.L., Babayants A.A. Conception of immunocorrection in patients with multifactor immunodeficiency, infectious and oncological diseases. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 1996; 5: Pp. 104–110.
- Khaitov R.M., Pinegin B.V. Main principles of immunomodulatory therapy. *Allergy, asthma and clinical immunology.* 2000; 1: Pp. 9–16.
- Kirillov V.I. Immunological disorders in patients with infections of urinary system and methods of their correction. In the book: *Infection of urinary system in children. Moscow: M-Art. 2011. Pp. 102–132.*
- Korovina N.A., Dlin V.V., Ignatova M.S. Microbial inflammatory diseases of organs of urinary system. *Children's nephrology. Guideline for doctors.* Edited by Ignatov M.S. *Moscow: MIA. 2011. Pp. 456–479.*
- Korovina N.A., Burtsev V.I., Isachenko V.P., Tikhonov Ye.K. Influence of prodigiosanum in several clinical and immunological tests in children with pyelonephritis. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics.* 1976; 2: pp. 72–76.
- Kirillov V.I., Tebloyeva L.T., Arion V.Ya. et al. Short-term and long-term results of Tactivinum in children with acute and chronic pyelonephritis. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics.* 1994; 2: pp. 48–52.
- Korovina N.A., Repina Ye.A. Viferon in patients with renal diseases. *Russian bulletin of perinatology and Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics.* 1998; 3: pp. 30–33.
- Tebloyeva L.T., Kirillov V.I., Runenko V.I., Yefremova I.I. Clinical efficacy of Imunofan in treatment of pyelonephritis in children. *Materials of II Convent of Pediatricians-Nephrologists of Russia. Moscow. 2000. 35 pp.*
- Lykina Ye.V., Zakharova I.N., Al-Makrami Ali. Effect of licopid in children with pyelonephritis. *Materials of III Convent of Pediatricians-Nephrologists of Russia. St.-Petersburg. 2003. 129 pp.*
- Saphina A.I. Use of polyoxodonium in complex therapy of pyelonephritis in children. *Nephrology and dialysis.* 2005; 7: pp. 468–473.
- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice. *Arzneimittel Forschung.* 1994; 44: 1417–1421.
- Gourgiotis D., Papandopoulos N.G., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases in vitro expression of CD 30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children. *J. Asthma.* 2004; 41: 285–287.
- Tebloyeva L.T., Kirillov V.I. On the question of topical diagnostics and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics.* 1999; 1: pp. 93–97.
- Antimicrobial therapy and prophylaxis of kidneys, urinary tract and male reproductive organs. *Russian National Recommendations. Moscow. 2012. 64 pp.*
- Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Rubakova E.I. Cytokines system. *Moscow: RSMU. 1999. 77 pp.*
- Kuznetsov V.P., Markelova Ye.V., Kolesnikova N.V. et al. Immunocorrecting treatment in patients with infections — questions of strategy. In the book: *Successes of clinical immunology and allergology.* Edited by A.V. Karaulov. *Moscow: Regional department of Russian Academy of Natural Sciences. 2001. Pp. 199–229.*
- Karaulov A.V., Kokushkov D.V. Pidotimod: mechanism of action and efficacy against respiratory infections. *Children's pharmacology.* 2008; 5: pp. 25–29.
- Clemente E., Solli R., Mei V. et al. Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of urinary tract infection in children. *Arzneimittel Forschung.* 1999; 44: 1490–1494.
- Sitnikova V.P., Pashkova Yu.V., Remizov B.A. Diagnostical value of tests of cytokines level in children with nephropathies. *X Russian Congress of Children's Nephrology. Medical bulletin of South of Russia. 2012. Pp. 83–84.*
- Agace W., Hedges S., Andersson V. et al. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect. Immunol.* 1993; 61: 602–609.
- Ni A.N., Bykova O.G. Dynamics of TNF α level in urine of children with chronic pyelonephritis. *X Russian Congress of Children's Nephrology. Medical bulletin of South of Russia. 2012. Pp. 64–65.*
- Coppi G., Manzardo S. Experimental immunological screening tests of pidotimod. *Arzneimittel Forschung.* 1999; 44: 1411–1416.
- Taramelli D., Malabarba M.G., Basilio N. et al. Effects of pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice. *Arzneimittel Forschung.* 1999; 44: 1425–1430.