

Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей

И.Н.Хворостов, С.Н.Зоркин, И.Е.Смирнов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В лекции изложены современные представления о механизмах развития обструктивных уропатий у детей. Показана возможность прогрессирования склеротических изменений в почке даже в случае отсутствия воспалительного процесса и успешно выполненного оперативного вмешательства. Определены диагностические возможности лабораторных, рентгенологических, радиоизотопных, ультразвуковых и морфологических методов исследования для выявления органической или функциональной обструкции и степени нарушения функции пораженной почки.

Ключевые слова: обструктивная уропатия, патогенез, диагностика

Mechanisms of formation and specificity of diagnosing obstructive uropathies in children

I.N.Khvorostov, S.N.Zorkin, I.E.Smirnov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The lecture deals with present-day ideas of the development of obstructive uropathies (OU) in children. A possibility has been shown of a progress of sclerotic changes in the kidney even in the absence of the inflammatory process and after a successful operative intervention. Diagnostic values of laboratory, x-ray, radionuclide, ultrasonic and morphologic methods of investigation to reveal an organic or functional obstruction and a degree of impairment of the function of the affected kidney are discussed.

Key words: obstructive uropathy, pathogenesis, diagnosis

Обструктивные уропатии (ОУ) занимают значительное место среди всех форм патологии мочевыводящих путей у детей. За последние несколько десятилетий в связи с расширением методов пренатальной диагностики стало возможным раннее выявление и оперативное лечение пороков мочевой системы. Однако у 16% больных, а по данным некоторых авторов у 40% детей отмечается развитие осложнений ОУ в виде пиелонефрита, формирование нефросклероза, артериальной гипертензии и, как следствие последних, — хроническая почечная недостаточность (ХПН) [1, 2]. Об актуальности проблемы свидетельствует и тот факт, что из всех больных с ХПН одну треть составляют урологические пациенты, из которых до 36% приходится на долю обструктивных уропатий [3]. Большинство уропатий являются врожденными и протекают на фоне дисплазии почек, которая определяет темпы развития осложнений и обуславливает высокий процент инвалидизации [4, 5].

Несмотря на большое число исследований, механизмы прогрессирования и лечения ОУ у детей являются предметом активного обсуждения [6, 7, 8]. Термин «обструктивные уропатии» определяет комплекс морфофункциональных изменений верхних мочевыводящих путей, преимущественно тубулоинтерстициального типа, развивающихся вследствие

нарушений пассажа мочи функционального или органического генеза на уровне чашечно-лоханочного, лоханочно-мочеточникового, пузырно-ретрального сегментов или являющихся следствием инфравезикальной обструкции. Появление такого определения обусловлено расширением знаний о патогенезе развития локальных рубцовых изменений в почечной паренхиме, в формировании которых при целом ряде заболеваний основное значение придается нарушениям уродинамики.

Механизмы формирования нефросклероза при обструктивной уропатии

В настоящее время выделяют пять основных причин, которые способствуют формированию ОУ [9–11]:

- 1) повышение уретерального давления;
- 2) снижение внутривисцерального кровотока и перераспределение венозного оттока;
- 3) инвазия интерстиция макрофагами и лимфоцитами;
- 4) бактериальная инфекция.

Парциальная или тотальная обструкция мочеточника вызывает снижение гломерулярной фильтрации и осмолярности мочи, редукцию и перераспределение почечного кровотока, рост уретерального давления. Гемодинамические эффекты являются результатом действия вазоконстрикторов и вазодилататоров, регулирующих почечный кровоток, в роли которых выступают простагландины, тромбоксан A_2 , компоненты ренин-ангиотензиновой системы, оксид азота и др. Вследствие развивающийся ишемии почки активируется ре-

Для корреспонденции:

Хворостов Игорь Николаевич, кандидат медицинских наук, докторант отделения урологии Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095) 134-1557

Статья поступила 29.03.2004 г., принята к печати 13.10.2004 г.

нин-ангиотензиновая система, что приводит к спазму эфферентной артериолы и росту внутривенного давления. В условиях сниженного почечного кровотока клетками канальцев продуцируются адгезивные молекулы, которые стимулируют выработку лейкоцитарного фактора адгезии-1 (LFA-1) и молекулярного протеина хемоаттракции-1 (MCP-1), являющихся активаторами прилипания Т-клеток. Одновременно увеличивается продукция интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкинов (IL), фактора некроза опухоли - α (TNF- α), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), фактора роста фибробластов (FGF) активированными клетками иммунной системы. Поступление в интерстиций макрофагов и лейкоцитов активирует фибробласты, которые в зоне воспаления в избытке секретируют белки внеклеточного матрикса: фибронектин, ламинин, коллагены I-V типов, эластин, тромбоспондин, гиалуроновую кислоту, остеокальцин, протеогликаны и др. [12, 13].

В обычных условиях процессы накопления и деградации экстрацеллюлярного матрикса сбалансированы в пределах интерстиция активностью матричных металлопротеиназ (ММП) – семейством Zn-зависимых нейтральных протеолитических ферментов, экспрессируемых различными типами клеток. Функция ММП регулируется плазминоген – активаторами тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типа, тканевым ингибитором металлопротеиназ-1 (TIMP-1), а также активатором плазминоген-ингибитора-1 (PAI-1). Активация металлопротеиназ в интерстиции почки может быть вызвана IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1, FGF, урокиназой. Экспрессия урокиназного рецептора, расположенного в различных типах клеток, определяет процессы дифференцировки и миграции клеток, стимулирует выработку факторов роста, повышая в конечном счете инвазивность инфильтрирующих клеток. Следствием обструкции является рост активности PAI-1, TIMP-1, угнетение трансформации плазминогена в плазмин, снижение активности ММП (преимущественно ММП-2 и ММП-9) с развитием фиброгенных реакций [14, 15].

Основную роль в формировании интерстициального фиброза в условиях обструкции играет TGF- β 1, увеличение продукции которого клетками канальцев, инфильтрирующими макрофагами и лейкоцитами, активированной ренин-ангиотензиновой системой вызывает каскад сложных взаимодействий, конечным результатом которых является формирование интерстициального фиброза. Интересным представляется тот факт, что экспрессия TGF- β 1 отмечается при парциальной или полной обструкции мочеточника в случаях частичной резекции неизмененной почки, присоединения бактериального воспаления и коррелирует со степенью морфологических проявлений нефросклероза. Однотипность иммунных реакций подтверждает общность процессов нефросклероза как воспалительной, так и не воспалительной природы. Ключевая роль TGF- β 1 в процессах фиброзного перерождения почечной паренхимы определяется его способностью стимулировать пролиферацию фибробластов и рост эпителиальных клеток канальцев, оказывать антимитотическое действие на дифференцированные клетки, способствовать хемоаттракции макрофагов и фибробластов, которые, главным образом, вовлечены в процессы формирования фиброза [16, 17].

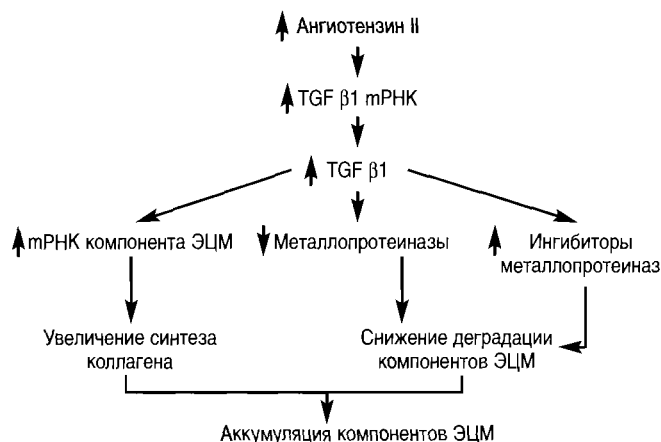
Действие бактериальных токсинов и неспецифических факторов (обструкции) ведет к активации клеток-продуцентов

адгезивных молекул группы β 2-интегринов и суперсемейства иммуноглобулинов, взаимодействие которых лейкоцитарными клетками способствует экспрессии цитокинов и рецепторов к ним, высвобождению хемоаттрактантов с последующей колонизацией интерстиция лейкоцитарными клетками – источниками IL-1, 2, 4, 6, 8, TNF- α , TGF- β 1, GM-CSF, MCP-1.

Таким образом, при парциальной или тотальной обструкции мочеточника почка является органом-мишенью для активированных клеток иммунной системы, цитокинов, факторов роста, компонентов ренин-ангиотензиновой системы [18–20], которые принимают участие в ремоделировании тканей поврежденной почки (см. таблицу).

Таблица. Факторы, экспрессирующиеся в почке, при парциальной или тотальной обструкции мочеточника

Факторы	Основные эффекты
Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1)	Регуляция эмбриогенеза почки, ангиогенеза, воспаления, апоптоза, стимуляция синтеза матричных протеинов, угнетение деградации матричных компонентов, регуляция факторов адгезии, активация хемоаттракции макрофагов и фибробластов, прямое антимитотическое действие на клетки канальцев
Белки 53 (p53) и 21 (p21, WAF-1)	Предотвращение апоптоза, пролиферация различных типов клеток, восстановление поврежденной ДНК
Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)	Угнетение активности матричных металлопротеиназ
Декорин	Снижение активности TGF- β 1
Ядерный фактор κ B (NF- κ B)	Регуляция активности AT1 и AT2 рецепторов и продукции ангиотензина-II, регуляция синтеза TNF- α , интерлейкинов (IL-2, IL-6), оксида азота, циклооксигеназы-2, ICAM-1
Фактор некроза опухолей (TNF- α)	Способствует экспрессии факторов транскрипции, цитокинов, факторов роста, хемоаттрактантов, регуляции клеточной адгезии и миграции макрофагов
Хемоаттрактантный пептид для моноцитов 1 (MCP-1)	Хемоаттракция и активация моноцитов, нейтрофилов, Т-клеток, стимуляция адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, активация клеток CD4 ⁺
Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1)	Подавление адгезии лимфоцитов, моноцитов к эндотелию сосудов
Интерлейкин-6 (IL-6)	Провоспалительный цитокин, продуцируемый клетками канальцев и активированными клетками иммунной системы
Фактор роста фибробластов (bFGF)	Способствует хемотаксису моноцитов, пролиферации фибробластов и клеток эндотелия
Ангиотензин-II	Выраженное сосудосуживающее действие, повышение периферического сопротивления, стимуляция секреции альдостерона и антидиуретического гормона, повышение реабсорбции натрия, стимуляция синтеза простагландинов, прямое тормозящее действие на секрецию ренина, индукция апоптоза
Эндотелин	Вызывает вазоконстрикцию при патологии почек
Простагландинная система	Антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Регуляция артериального давления, секреции ренина, образования ангиотензина-II и вазопрессина, увеличение секреции натрия
Клистерин	Ингибитор апоптоза. Участвует в регуляции клеточной адгезии, транспорта липидов, роста почки, стабилизация клеточных мембран
Остеопонтин (Eta-1, OPN)	Ингибитор камнеобразования, хемоаттрактант для лимфоцитов и макрофагов
Коллагены 1, 3, 4 типов	Синтезируются интерстициальными фибробластами, являются маркерами интерстициального фиброза



Список сокращений: TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β-1; ЭЦМ – экстрацеллюлярная матрица; ↑ – увеличение; ↓ – снижение.

Рисунок. Патогенез интерстициального фиброза при обструктивной уропатии [20].

С точки зрения современных взглядов на механизмы развития и прогрессирования ОУ центральным звеном патогенеза нефросклероза является активация ангиотензина-II. Выброс ангиотензина-II при парциальной или тотальной обструкции мочеточника ведет к экспрессии в почке хемокинов, вазоактивных пептидов, цитокинов, факторов роста, к которым относятся: TGF-β1, TNF-α, PDGF, IGF-1, OPN, VCAM-1, ICAM-1, NF-κB, MCP-1, и др. Гиперпродукция TGF-β1 клетками канальцев и активированными интерстициальными макрофагами является ключевым звеном формирования нефросклероза. Активация TGF-β1 стимулирует выработку эндотелина – мощного стимулятора фиброгенеза. Развивающаяся гипоксия, вызванная гиперпродукцией ангиотензина-II, стимулирует выработку VCAM-1, ICAM-1, хемоаттрактантов, цитокинов, коллагенов 1, 3, 4 типов, угнетению синтеза матричных металлопротеиназ, накоплению экстрацеллюлярных матричных протеинов и, в конечном счете, ведет к развитию интерстициального фиброза (см. рисунок).

Клиническая картина и возможности диагностики обструктивной уропатии

Клинические проявления ОУ неспецифичны. Инфекция мочевыводящих путей является первым проявлением заболевания только у 25% детей [21]. Появление умеренной протеинурии, свидетельствующей о сегментарном склерозе гломерул, наблюдается в 31% случаев, гематурия выявляется у 25% больных. В клинической картине доминируют жалобы на вялость, быструю утомляемость, необъяснимые подъемы температуры, нелокализованные боли в животе, в некоторых случаях дизурические явления.

Несомненно, основным, но не ведущим фактором является бактериальный воспалительный процесс. В то же время, в ряде случаев функция пораженной почки продолжает прогрессивно снижаться, даже в случае успешно проведенного оперативного лечения и отсутствия инфекционного процесса, как основного этиологического фактора нефросклероза, поскольку полного восстановления уродинамики не происходит [22, 23]. Повышение уровня креатинина и мочевины, нарушение концентрационной способности почек, снижение

экскреции ионов водорода не отмечается даже в том случае, если объем сохранной паренхимы не превышает 50%. Раздельная катетеризация мочеточников является более точным методом определения функции почки, однако сопряжена с риском анестезии, травмы и инфекции. Измерение концентрации протеина Tamm-Horsfall и β2 микроглобулина в сыворотке и моче методом электрофореза в полиакриламидном геле у больных с ОУ имеет незначительную прогностическую ценность, поскольку не коррелирует со степенью нефросклероза и наличием обструктивного компонента. Достоверное повышение белка Tamm-Horsfall обнаружено только при двусторонних процессах [24, 25]. Таким образом, существует необходимость в доступном, точном и малоинвазивном методе оценки индивидуальной функции почки с целью определения показаний к консервативному или оперативному лечению пациентов с ОУ.

В современной урологической клинике используют комплекс диагностических методов, позволяющих оценить функцию и резервные возможности пораженной почки. К ним относятся:

- рентгенологические методы;
- радиоизотопные исследования;
- ультразвуковая диагностика;
- магнитно-резонансная и компьютерная томография;
- морфологические исследования;
- ангиография.

Экскреторная урография (ЭУ) позволяет оценить эвакуаторную функцию и обеспечивает всестороннюю структурную оценку мочевого тракта и позволяет количественно характеризовать площадь почечной паренхимы, размеры собирательной системы, рассчитать ренокортикальный индекс для последующей оценки роста почки.

Для оценки тяжести рубцовых изменений в паренхиме почки в нефрофазе ЭУ может быть использована следующая классификация:

- О – нет рубцевания почечной паренхимы;
- А – не более 2 рубцов в паренхиме почки;
- В – более 2 рубцов с наличием зон значительного утолщения паренхимы;
- С – диффузное истончение паренхимы с дилатацией собирательной системы почки;
- Д – уменьшение толщины паренхимы и размера почки;
- С – нефункционирующая почка.

Однако низкая чувствительность метода в оценке степени рубцевания почек (до 35%), высокая лучевая нагрузка при серийных исследованиях, возможные осложнения, связанные с введением неионных растворов, ограничивают его диагностическую ценность [26].

Радиоизотопные методы получили широкое распространение благодаря их относительной скорости, простоте выполнения, высокой разрешающей способности и возможности раннего обнаружения очагов нефросклероза в динамике лечения, что особенно важно для детской практики [27].

Динамическая реносцинтиграфия (РСГ) с Tc99mDTPA и Tc99mMAG-3 позволяет с высокой точностью оценить секреторную, экскреторную функцию, количественно характеризовать почечный кровоток и плазмоток, косвенно определить функциональную или органическую природу обструкции при нагрузке диуретиком. Снижение клубочковой филь-

рации после введения каптоприла с высокой степенью достоверности свидетельствует об органической природе обструкции [28]. Динамика концентрации радиофармпрепарата в серийных образцах крови, взятых на 5-й, 15, 60, 90, 120, 150 и 180-й минутах исследования, позволяет определить скорость клубочковой фильтрации. В то же время, чувствительность РСГ с Tc99mDTPA и Tc99mMAG-3 для определения нефросклероза составляет 55%.

«Золотым стандартом» диагностики степени корковых повреждений и определения объема сохраненной почечной паренхимы при ОУ является статическая РСГ с Tc99mDMSA. Преимуществом метода является его высокая разрешающая способность (до 95%) для диагностики нефросклероза, малоинвазивность и низкая лучевая нагрузка. Классификация Smellie [29] предусматривает оценку тяжести рубцовых изменений в почке по наличию участков сниженного накопления радиофармпрепарата в корковом слое:

- а – большой полярный дефект с низкой плотностью при сохранении контура почки;
- б – периферический(ие) дефект(ы) со сниженным накоплением и недеформированном контуре почки;
- с – низкое накопление радиоизотопа в почке при нормальном контуре почки;
- д – периферические дефекты накопления, вызывающие искажение контуров почки.

В настоящее время, в связи с внедрением в практику ультразвуковых методов исследования (УЗИ), отмечается рост числа больных с пренатально диагностированными пороками развития мочевой системы. УЗИ используют как скрининговый тест, который позволяет определить размеры паренхимы и собирательной системы верхних и нижних мочевых путей, оценить эвакуаторную функцию, но по существу дублирует рентгенологические методы. Расширение диагностических возможностей УЗИ стало возможным с появлением методики цветного дуплексного доплеровского картирования и определения индекса резистентности, который является показателем кровотока, рассчитываемого как разница между максимальной систолической и минимальной диастолической скоростями. Увеличение индекса резистентности на дуговых и междольковых артериях на 0,1 или 10% достоверно свидетельствует о наличии нефросклероза, что подтверждается результатами радиоизотопных и морфологических методов исследования [30, 31]. Применение нагрузочных тестов с диуретиком с последующим измерением динамики размеров собирательной системы почки позволяет до некоторой степени определить природу обструкции на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента, что определяет дальнейшую тактику ведения пациентов с ОУ.

Магнитно-резонансную и компьютерную томографию для диагностики рубцовых поражений почки при ОУ у детей практически не используют из-за низкой чувствительности и неспецифичности [32].

Морфологические изменения в почках при ОУ в большинстве случаев однотипны и характеризуются разрастанием соединительной ткани с преобладанием макрофагальной или лимфоплазмочитарной инфильтрации, появлением признаков кортикальной или кортикомедуллярной дисплазии, что свидетельствует о наличии врожденной нефропатии и является признаком хронического пиелонефрита. Изме-

нения канальцев характеризуются обнаружением в их просвете слущенных клеток и клеточного детрита. Сужение просвета сосудов с периваскулярным фиброзом и утолщением стенок на уровне клубочков свидетельствуют о гипоксии и нарушении микроциркуляции. Выявленная картина характерна для нефросклероза, развивающегося как вследствие нарушения микроциркуляции, так и высокого гидростатического давления.

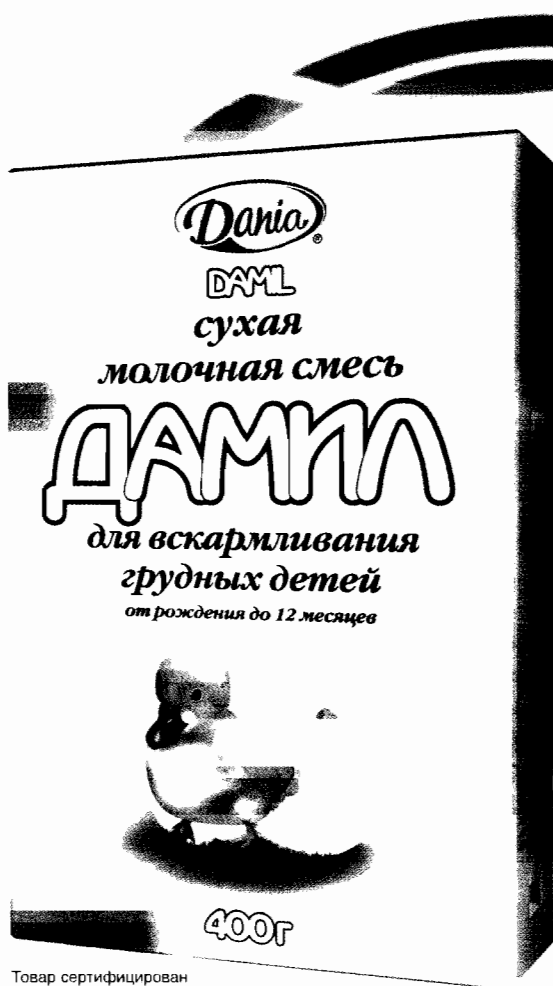
Ангиоархитектоника почки при ОУ характеризуется гипоплазией основного ствола почечной артерии, дисплазией внутриорганных ветвей с наличием очагов атрофии почечной паренхимы между ними и характерна для большинства ОУ, протекающих на фоне дисплазии почки.

Таким образом, в настоящее время универсального метода определения степени структурных повреждений верхних мочевыводящих путей при ОУ у детей не существует. Необходим поиск новых способов оценки функционального состояния почки при ОУ и расширение возможностей уже используемых методов с целью разработки диагностических алгоритмов ведения больных с ОУ. Знание патогенеза заболевания дает возможность определить ранние прогностические маркеры степени склеротических изменений, в роли которых могут выступать цитокины и факторы роста. Применение комплекса высокоинформативных малоинвазивных технологий поможет определить объем функционирующей паренхимы, установить выраженность морфологических изменений, оценить параметры кровотока пораженной почки. Сопоставление полученных результатов с клиническими данными позволит выработать новую стратегию лечения ОУ у детей с учетом конкретных выявленных изменений, определить показания к консервативному или оперативному лечению, проводить динамический контроль качества лечения и прогнозировать риск развития осложнений.

Литература

1. Roth K.S., Koo H.P., Spottswood S.E., Chan J.C. Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children. *Clin Pediatr* 2002; 41(5): 309–14.
2. Woolf A.S., Thiruchelvam N. Congenital obstructive uropathy: its origin and contribution to end-stage renal disease in children. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8(3): 157–63.
3. Gordon I., Barkovics M., Pindoria S., et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3): 739–44.
4. Freedman A.L., Johnson M.P., Smith C.A., Gonzalez R. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999; 354(9176): 374–7.
5. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med* 2000; 39(5): 355–61.
6. Diamond J.R., Ricardo S.D., Klahr S. Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998; 18(6): 594–602.
7. Elder J.S., Stansbrey R., Dahms B.B., et al. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 2): 719–22.
8. Freedman A.L., Johnson M.P., Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (2): 167–76.
9. Переверзев А.С. Обструктивная уронефропатия у детей. Материалы трудов VIII Международного конгресса урологов «Актуальные проблемы детской урологии»: Харьков, 2000; 3–28.
10. Peters C.A. Obstruction of the fetal urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(4): 653–63.

11. Pinheiro L.C., Ferreira A.M. Upper obstructive uropathy Acta Med Port 1999; 12(1–3): 113–7.
12. Klahr S. Urinary tract obstruction. Semin Nephrol 2001; 21(2): 133–45.
13. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. Kidney Int 2000; 75(S7): 7–14.
14. Klahr S., Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283(5): 861–75.
15. Kugler A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Anticancer Res 1999; 19(2C): 1589–92.
16. Cotton S.A., Gbadegesin R.A., Williams S., et al. Role of TGF-beta1 in renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. Kidney Int 2002; 61(1): 61–7.
17. El-Sherbiny M.T., Mousa O.M., Shokeir A.A., et al. Role of urinary transforming growth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. J Urol 2002; 168(4 Pt 2): 1798–800.
18. Silverstein D.M., Travis B.R., Thornhill B.A., et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral uretral obstruction. Kid Int 2003; 64: 25–35.
19. Klahr S., Morrissey J.J. The role of growth factors, cytokines, and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. Semin Nephrol 1998; 18(6): 622–32.
20. Klahr S. Obstructive nephropathy. Kid Inter 1998; 54(1): 286–300.
21. Watson A.R. Urinary tract infection in early childhood. J Antimicrob Chemother 1994; 34(Suppl A): 53–60.
22. Ческис А.Л., Северина Э.С., Леонова Л.В., и др. Состояние и развитие почек после оперативного лечения гидронефроза у детей. Урол. и нефр 2002; 4: 39–43.
23. Beetz R., Mannhardt W., Fisch M., et al. Long-term followup of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood: the ongoing risk of urinary tract infections. J Urol 2002; 168(2): 704–7.
24. Dommergues M., Muller F., Ngo S., et al. Fetal serum beta2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. Kid Int 2000; 58(1): 312–6.
25. Johnstone L.M., Jones C.L., Walker R.G., et al. Tamm-Horsfall protein: are serum levels a marker for urinary tract obstruction? Pediatr Nephrol 1994; 8(6): 689–93.
26. Hansen A., Wagner A., Lavard L.D., Nielsen J. Study of children with urinary tract infections. Does intravenous urography play any role? Ugeskr Laeger 1996; 158(3): 274–7.
27. Boubaker A., Delaloye A.B. Investigation of the urinary tract in children in nuclear medicine. Rev Med Suisse Romande 2000; 120(3): 251–7.
28. Homsy Y.L., Tripp B.M., Lambert R., et al. The captopril renogram: a new tool for diagnosing and predicting obstruction in childhood hydronephrosis. J Urol 1998; 160(4): 1446–9.
29. Piepsz A., Tamminen-Mobius T., Reiners C., et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. Eur J Pediatr 1998; 157(9): 753–8.
30. Platt J.F. Doppler ultrasound of the kidney. Semin. Ultrasound. CT MR. 1997; 18(1): 22–32.
31. Platt J.F. Urinary obstruction. Radiol Clin N Am 1996; 34(6): 1113–29.
32. Jung P., Brauers A., Nolte-Ernting C.A., Jakse G., et al. Magnetic resonance urography enhanced by gadolinium and diuretics: a comparison with conventional urography in diagnosing the cause of ureteric obstruction. BJU Int 2000; 86(9): 960–5.



Товар сертифицирован

сухая молочная смесь

ДАМЛ

**для вскармливания грудных детей
от рождения до 12 месяцев**

-  Соотношение сывороточных белков и казеина 60 : 40, как и в грудном молоке
-  100% содержание растительных жиров по спектру максимально приближено к жировому составу материнского молока, что обеспечивает легкое пищеварение и всасывание, максимально снижает риск запоров
-  Оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот линолевой и α -линоленовой обеспечивает правильную дифференцировку клеток головного мозга, что в дальнейшем обусловит интеллектуальные способности ребенка
-  Таурин обеспечивает полноценное развитие тканей ЦНС, формирование сетчатки глаза, усвоение жиров
-  Селен является естественным антиоксидантом, а также необходим для формирования сердечной мышцы, скелетных мышц и хрящевой ткани
-  Оптимальное соотношение железа и аскорбиновой кислоты обеспечивает эффективное его усвоение, что является фактором профилактики анемии
-  Обогащение йодом способствует профилактике йоддефицитных состояний, особенно в районах с пониженным содержанием йода в воде
-  Новейшая технология агломерирования порошка обеспечивает исключительно высокую растворимость смеси

Телефон горячей линии: (095) 903-9050

www.danfi.ru