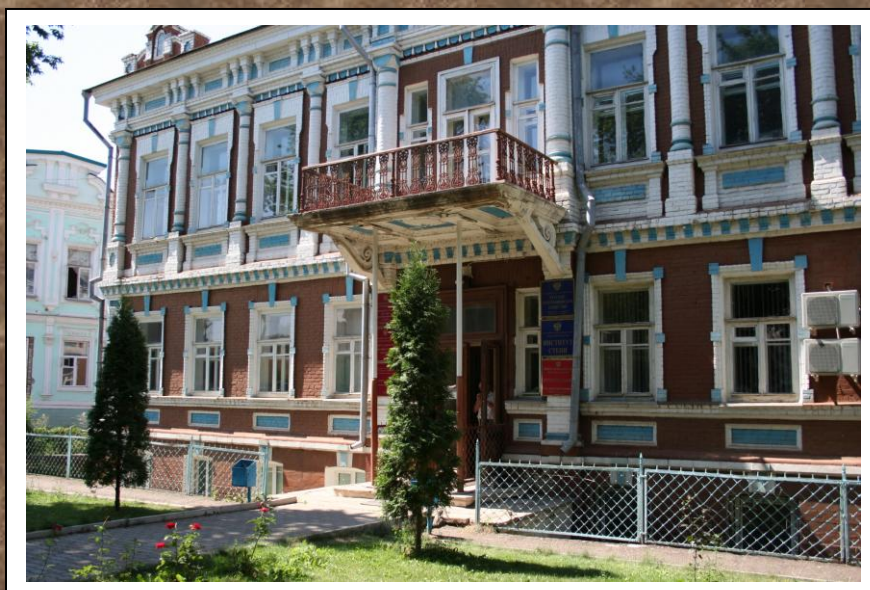


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2012 * № 2

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© И.В.Зорин, 2012

УДК 616.61

И.В.Зорин

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, Россия

В обзоре литературы обсуждаются классические и современные концепции патогенеза формирования и прогрессирования интерстициального фиброза у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, интерстициальный фиброз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, факторы формирования, инфекция мочевой системы, нарушение уродинамики, артериальная гипертония

I.V. Zorin

MECHANISMS OF FORMATION OF INTERSTITIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH VESICOURETERAL REFLUX

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

Classic and modern theories of pathogenesis of formation and progression of interstitial fibrosis in patients with vesicoureteral reflux is discussed in literature review.

Key words: reflux nephropathy, interstitial fibrosis, vesico ureteric reflux, factors of formation, urinary tract infection, violation of urodynamics, arterial hypertension

Проблема развития нефросклероза остается актуальной в педиатрической нефрологии в связи с многообразием причин его развития, прогрессированием и формированием ХПН [2, 8, 29, 34, 35]. Одним из проявлений нефросклероза является рефлюкс-нефропатия (РН) [81, 82, 83, 84, 85, 86].

Связь ПМР с «малой», вторично-сморщенной почкой, была выявлена С. Hodson и О. Edwards в 1960 г., а термин рефлюкс-нефропатия предложен в 1979 г R.R. Bailey [41, 42, 43, 44, 55, 57].

РН – заболевание, обусловленное ретроградным забросом мочи из мочевого пузыря в почку и характеризующееся образованием фокального нефросклероза за счет возникновения интратенального рефлюкса [19, 20, 21]. В клинике РН имеют место стойкие нарушения функции почек, протеинурия пренефротического уровня, артериальная гипертония, частые атаки пиело-

нефрита [7, 10]. С.С. Паунова определяет РН как сморщивание почек, ассоциируемое с ПМР, имеющее в своей основе деформацию собирательной системы с соответствующим кортикомедуллярным склерозом [24, 25].

В.И. Вербицкий, О.Л. Чугунова в своих исследованиях показали, что у $\frac{1}{4}$ больных с купированным ПМР даже при отсутствии инфекции мочевой системы РН прогрессировала [32], а А.И. Клембовский при проведении анализа функции митохондрий у этой же группы детей установил снижение активности митохондриальных ферментов [13, 14]. В настоящее время доказано, что отсутствует корреляция между клинико-рентгенологическими данными и результатами гистологических исследований пациентов с РН [38, 39], а С.С. Пауновой выявлено, что нарушения иммунных регуляторов воспаления проявляются значительно раньше, чем морфологические изменения тубуло-интерстициальной ткани почек [24, 25].

Нарушение уродинамики – значимый, но единственный фактор формирования и прогрессирования тубулоинтерстициальных повреждений почки (ТИПП) при ПМР [5, 16, 28]. К факторам повреждения почечной паренхимы при ПМР и хроническом пиелонефрите относят [10]: интратеренальный рефлюкс, активность инфекционно-воспалительного процесса, свойства микробных агентов, замедление роста почки вследствие гемо- и/или уродинамических нарушений, токсическое действие лекарств, артериальную гипертензию, гиперфильтрацию в сохранных нефронах, протеинурию (вторичный ФСГС).

Доказательствами роли ПМР в развитии интерстициального фиброза являются [38]: обнаружение ПМР у 85-100% детей и 50% взрослых со сморщиванием почек на фоне хронического пиелонефрита; появление сморщивания почек у 30-60% детей с ПМР; наличие интерстициального фиброза у 25% детей с рецидивирующим пиелонефритом, из которых 30-50% имеют ПМР; корреляция частоты сморщивания почек со степенью рефлюкса. При этом интерстициальный фиброз более типичен для рефлюкса на фоне хронического пиелонефрита, нежели для «стерильного» рефлюкса, а интерстициальный фиброз может быть смоделирован созданием рефлюкса и инфицированием нижних мочевыводящих путей.

Факторами риска развития интерстициального фиброза при хроническом пиелонефрите выступают: III-V степень ПМР, двусторонний ПМР, интратеренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, частые рецидивы пиело-

нефрита, поздняя диагностика, невыполнение назначений врача, генетические факторы (DD-фенотип гена АПФ)

Известно, что ПМР – одна из частых причин нарушения уродинамики, развития хронического пиелонефрита и рефлюкс-нефропатии у детей [5, 58]. Такие факторы, как локализация, размер и форма устья мочеточника влияют на формирование ПМР [88]. P.J. Ransley высказал предположение о зависимости между эктопией мочеточника и степенью ПМР [65, 66, 67, 68].

И.В. Аничкова с соавт. высказала предположение, что развитие интерстициального фиброза у детей с ПМР является не осложнением, а проявлением ПМР, то есть дисплазии почек [1, 9]. М.Е. Аксенова при изучении ПМР показала, что ХПН развивается преимущественно у больных с тяжелой степенью ПМР, а артериальная гипертензия наблюдается у больных с любой степенью ПМР и развивается у больных с частыми рецидивами хронического пиелонефрита [33]. Тяжесть ПМР и степень выраженности морфологических изменений находятся в прямой зависимости. Доказана зависимость степени формирования интерстициального фиброза от ПМР и инфекции мочевой системы (ИМС): чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ИМС в формировании РН. Длительно существующий ПМР приводит к деструкции и сморщиванию почек [12, 17, 18, 27]. А.Л. Ческис, проводя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с РН, обнаружил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается интерстициальный фиброз, а у 10% больных формирование хронического пиелонефрита произошло на фоне дисплазии почечной паренхимы [30].

R.R. Bailey и K. Verrier-Jones установили, что нефросклероз развивается чаще у детей до 5-летнего возраста, тогда как у детей более старшего возраста происходит формирование антирефлюксного механизма, связанного с увеличением длины интрамурального отдела мочеточника, приводящего к уменьшению чувствительности паренхимы почек к различным инфекционным агентам [89].

G. Steinhardt обосновал 3 основных механизма формирования интерстициального фиброза при ПМР: дисплазия почечной ткани в сочетании с ПМР; «стерильный» персистирующий ПМР, запускающий иммунологический механизм развития нефросклероза; деструкция почки в результате «ин-

фицированного» ПМР с локализацией воспаления чашечно-лоханочной системе и сосочках почки [87]. Эти механизмы могут существовать как в отдельности, так и в сочетании друг с другом.

Повреждения почечной паренхимы наиболее часто отмечаются при инфицировании интратрениального рефлюкса [3]. Однако возможен интратрениальный рефлюкс стерильной мочой с развитием абактериального воспаления с исходом в интерстициальный фиброз [78]. Инфекция мочевой системы является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [4, 15, 26]. С.С. Пауновой установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением пиелонефрита увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием нефросклероза [22]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубуло-интерстициальных изменений почек. Каждое последующее обострение заболевания расширяет зону нефросклероза, способствуя процессам фиброгенеза [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77].

В.М. Державиным установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутрпочечной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутримоханочного и внутриканикулярного давления [5]. Таким образом, у больных с нарушениями уродинамики возникает не только микробно-воспалительное поражение почек, но и изменение внутримоганной гемодинамики, способствующее формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензиновой системы (РААС), приводящей к развитию артериальной гипертензии ренального генеза [11]. С.С. Пауновой доказано, что ангиотензин II, продукт активации ренин-ангиотензиновой системы, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [25, 47]. Таким образом, замыкается патологический механизм тканевого повреждения, состоящий из оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что морфологическими изменениями в почечной ткани при РН являются макроскопически регистрируемая деформация чашечно-лоханочной системы, микроскопически выявляемое истончение базальной мембраны капилляров клубочков из-за снижения синтетической активности

подоцитов, повышенная извитость канальцев с расширением их просвета, уплощение нефроцитов и очаговый склероз интерстиция [31, 50, 51].

Доказано, что после купирования ПМР отмечается дальнейшее склерозирование почки, при этом, в контралатеральной почке развивается компенсаторная гипертрофия [90].

В большинстве случаев ИМС является единственным проявлением заболевания. В процессе и после окончания формирования интерстициального фиброза, то есть вторично-сморщенной почки, возникают следующие клинические проявления: артериальная гипертензия, гематурия, протеинурия, а затем клиника ХПН [6, 36, 59, 79].

Таким образом, факторами формирования ТИПП являются степень и длительность воздействия ПМР, непрерывно-рецидивирующее течение пиелонефрита, возраст детей до 3 лет, наличие дисплазии почечной ткани, нарушение уродинамики, дисбаланс эндогенной продукции про- и противовоспалительных цитокинов, митохондриальная дисфункция [37, 40, 45, 61, 69]. С другой стороны, в настоящее время сложно выделить отдельные группы факторов, участвующие в формировании нефросклероза у больных с ПМР, так как, во-первых, одни и те же факторы являются как формирующими, так и участвующими в прогрессировании нефросклероза; во-вторых, все факторы прогрессирования являются взаимно обуславливающими и взаимно зависимыми [21, 46, 48, 54, 63].

Дальнейшее изучение вопросов формирования и прогрессирования интерстициального фиброза у пациентов с ПМР, безусловно, даст ключ к открытию патогенетической терапии ХПН и является перспективным направлением нефрологии детского возраста [26, 49, 52, 53, 60, 62].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В. Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте: дис.: канд.мед.наук / И.В. Аничкова. - СПб.-1995.-149 с.
2. Вялкова А.А. Ранняя диагностика и прогнозирование бактериального тубулоинтерстициального нефрита у детей / А.А. Вялкова, О.В. Бухарин // Педиатрия. – 1993.- С. 109-110.
3. Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей: дис.: докт.мед.наук /А.А. Вялкова; Оренб.мед.ин-т. –Оренбург, 1989. - 364 С.
4. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // Росс. вестн. перинат. и педиатрии. - 1999. - № 6. - С. 18-24.

5. Державин В.М. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей /В.М. Державин, Е.Л. Вишневский, Х.И. Абдурахманов// Бишкек. – 1991. - 187 С.
6. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (рекомендации для врачей) /Автандилов А.А., Александров А.А., Кисляк А.А., Конь И.Я., Ледяев М.Я., Леонтьева И.В. и др//М., 2002.- 48 С.
7. Зоркин С.Н. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Лекция. // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. - № 3. – С. 29-44
8. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 1. – С. 24-29
9. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции: Лекция / А.В. Папаян, М.В. Эрман, И.В. Аничкова и др.// СПб., 2001. – 39 с.
10. К вопросу о развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса у девочек / С.М.Шарков, С.Н. Зоркин, Е.Н. Цыгина и др. // Материалы II съезда педиатров-нефрологов России. – М. – 2000. – С. 157.
11. Канатбаева А.Б. Состояние внутривисцеральной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом /А.Б.Канатбаева, Н.М.Мустапаева // Материалы конференции, посвященной 70-летию НИИПДХ, Москва, 2002. – С. 21-23.
12. Картамышева Н.Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей // Дисс.канд. мед. наук / М.- 2002.-166с.
13. Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте // Педиатрия.- 1989.- № 1.- С.53-60
14. Клембовский А.И. Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей // II съезд педиатров-нефрологов России: Сб.тез.докл. – М., 2000.–С.151 – 155.
15. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей // Москва.- 2002.-48с.
16. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс // М., Медицина.- 1990.-С.18-39.
17. Люлько А.В. Нарушения уродинамики мочевыводящих путей у детей / Под ред. А.В. Люлько, А.В. Терещенко.– Днепропетровск: Пороги, 1995. – 375 с.
18. Морфологические изменения почек при рефлюкс-нефропатии у больных с врожденным и приобретенным пузырно-мочеточниковым рефлюксом /А.Г. Пугачев, Ю.В. Кудрявцев, В.А. Дачевский, А.М. Чумаков // Урология и нефрология. – 1995. – № 1. – С. 4-5.
19. Папаян А.В. Актуальные проблемы пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте / А.В. Папаян, И.В. Аничкова, И.Г.Цветкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. - № 3. – С. 50-55.
20. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д.Савенкова. – СПб.: СОТИС, 1997. – 718 с.
21. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста //С.-Петербург.- 1997.- С.529-546.
22. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей : автореф. дис. : доктора мед.наук, М., 2004. – 25 с.
23. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатия у детей /С.С. Паунова// Педиатрия. – 1991. - № 4. – С. 101 – 105.
24. Паунова С.С. Роль биорегуляторов функции почек в формировании рефлюкс-нефропатии у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом / С.С.Паунова, А.Г. Кучеренко, Х.М. Марков, Н.Л. Гольцова, Л.А. Ревенкова // Педиатрия. – 1995. - № 5. – С. 21-24.
25. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б., Ревенкова Л.А., Гольцова Н.Л. Цитокины в формировании рефлюкс-нефропатии у детей // Нефрология и диализ.- 2003.- т.5, № 3.- С.207-211.

26. Пиелонефрит и рефлюксная нефропатия у детей / А.Л. Ческис, Э.С. Северегина, Л.В. Леонова и др. // Пленум правления Всероссийского общества урологов: Материалы. – М., 1996. – С. 309 – 310.
27. Пугачев А.Г. Патогенез пузырно-мочеточникового рефлюкса / А.Г. Пугачев, Ш.И. Салимов, Ю.В. Кудрявцев, В.А. Дачевский // Очерки по детской урологии. М.: НИИ урологии, 1993. – С. 12-23.
28. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей / Д.А. Дергачев, Э.В. Портнягина, В.В. Таненков и др. // Детская урология и перспективы ее развития. - Материалы научно-практической конференции. – М., 1999. – С. 54-55.
29. Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей // Информационно-методическое письмо (под ред. Вялковой А.А.) / Оренбург, 2002.-18с.
30. Рефлюкс-нефропатия в отдаленные сроки после оперативной коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей /А.Л. Ческис, Э.С. Северегина, Л.В.Леонова и др.// Педиатрия. – 1994. - № 6. – С. 39-43.
31. Рефлюкс-нефропатия у детей различного возраста. Эхографические аспекты. /В.Г. Гельдт, Е.Б. Ольхова, В.А. Быковский и др. // Материалы II съезда нефрологов России. – М., 1999. – С. 53.
32. Рефлюкс-нефропатия у детей раннего возраста / В.И. Вербицкий, Л.Ю. Мачехина, О.Л. Чугунова и др. // Материалы II съезда педиатров-нефрологов России. – М., 2000. – С. 89-93.
33. Роль инфекции мочевой системы в формировании рефлюкс-нефропатии у детей / М.Е. Аксенова, О.Ю. Турпитко, Т.Н. Гусарова и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – № 2. – С. 296 – 297.
34. Соматические болезни у детей, Руководство для врачей // Под ред. М.С. Игнатовой / Москва-Оренбург.-2002.- 669 с.
35. Тареева И.Е. Тубулоинтерстициальные нефропатии /И.Е. Тареева// Русский медицинский журнал. - 1997. - Т.6. - С. 22 – 26.
36. Цыгин А.Н. Артериальная гипертензия и функциональные нарушения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и пиелонефритом // Нефрология и диализ. – 2001. - № 2. – С. 239-241.
37. Acton C. M., Drew J. H. // Reflux Nephropathy / Eds. C. J. Hodson, P. Kincaid-Smith.- New York, 1979. - P. 24.
38. Arant B.S. Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group // J. Urol. - 1992. - V. 148 (5 Pt 2). - P. 1683-1687.
39. Arant B.S.Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury // Am.J. Kidney Dis. - 1991.- V. 17(5). - P. 491-511.
40. Ardaillow R., Michel J.-B. The relative roles of circulating and tissue renin-angiotensin systems // Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 14. – P. 283-286.
41. Bailey R. R. // Reflux Nephropathy / C. J. Hodson, P. Kincaid-Smith.— New York, 1979. - P. 315.
42. Bailey R.R. An overview of reflux nephropathy // In : Hodson C.J., Kincaid-Smith P. (eds): Reflux nephropathy / New York, Masson.-1979.-P.63.
43. Bailey R.R. End-stage reflux-nephropathy // Nephron. - 1981. - № 21. - P. 302-306.
44. Bailey R.R., Lynn K.L., Robson R.A. End-stage reflux nephropathy // Ren Fail.- 1994.- V.16.-P.27-35.
45. D'Errico G. The role of nuclear medicine in evaluation of vesicoureteral reflux and or reflux nephropathy // Rays.- 2002.- v.27, №2.- P. 149-154.
46. Dillon M., Chulananda G. Reflux Nephropathy // JASN.- 1998.- v.9.- P.2377-83.
47. Dzau V.J. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease // Hypertension.- 2001.- v.37.- P. 1047-54.

48. Feather S., Malcom S., Woolf A. et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux and its nephropathy is genetically heterogenous, with a locus on chromosome 1 // *Am J Hum Genet.*- 2000.- v.66.- P. 1420-1425.
49. Follow-up study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. / R. Konda, K. Sakai, S. Ota et al. // *J. Urol.* - 1997. - V. 157 (3). - P. - 975-979.
50. Greenfield S.P., Afshani E. Vesicoureteral reflux in children with and without a history of urinary tract infection: a comparative analysis // *Urology.* - 1992. - V. 40(4). - P. 339-342.
51. Greenfield S.P., Wan J. Resolution rates of low grade vesicoureteral reflux stratified by patient age at presentation // *J. Urol.* - 1997.- V. 157(4). - P. 1410-1413.
52. Hari P., Singla I.K., Mantan M., Kanitkar M., Batra B., Bagga A. Chronic renal failure in children // *Indian Pediatr.*- 2003.- v.40, №1.- P.1035-1042.
53. Hellivell R.J., Adams L.F., Mitchell M.D. Prostaglandin synthases: recent developments and novel hypothesis // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*-2004.- v.70, №2.- P.101-113.
54. Hellstrom M., Hessel H., Jacobsson B. et al. Association between urinary tract infection, renal damage and birth size // *Acta Paediatr.*- 2001.- v.90, №6.-P.628-631.
55. Hodson C., Maling T., McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis) // *Br J Radiol.*- 1975.- v.48, (Suppl 13).-P.1.
56. Hodson C.J., Maling T.M.J., McMananon P.H. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy // *Brit. J. Radiology*/ - 1975. - V. 48, Suppl. - P. 13-18.
57. Hodson C.J., Twohill S.A. The time factor in the development of sterile reflux scarring following high pressure vesicoureteral reflux // *Contr. Nephrol.* - 1984. - V. 39. P. 358 - 361.
58. Huland H., Buck R. // *J. Urol. (Baltimore).*-1982.- Vol. 127, № 4.— P. 642—643.
59. Kallen R.J. Paleonephrology and reflux nephropathy. From the 'big bang' to end-stage renal disease // *Am. J. Dis. Child.* - 1991. - V. 145(8). – P. 860-864.
60. Kawauchi A., Yamao Y, Ukimura O. et al. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index // *J.Urol.* - 2001. - Vol. 165. - № 6. - Pt 1. - P. 2010-2012.
61. Mezzano S., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and Renal Fibrosis // *Hypertension.*- 2001.- v.38.- P.635-640
62. Ozen S., Alikasifoglu M, Saatci U et al, Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE gene polymorphism // *AJKD.*- 1999.- v.34, №1.- P.140-145.
63. Ozen S., Alikasifoglu M, Tuncbilek E. et al. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and reflux nephropathy: A genetic predisposition to scar formation? // *Nephrol Dial Transplant.*- 1997.- v. 12.- P.2031-2033.
64. Praxedes J.N. The clinical diagnosis hypertensive nephrosclerosis – how reliable it? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 288-290.
65. Ransley P. G. // *Reflux Nephropathy* / Eds C. J. Hodson, R. Kincaid-Smith.- New York, 1979.- P. 276.
66. Ransley P. Intrarenal reflux: anatomical dynamic and radiological studies, // *Urol Res.*- 1997.- v.5.- P.61-64.
67. Ransley P.G., Risdon R.A. Reflux and renal scarring // *Br. J. Radiol.* - 1978. - V. 14, Suppl. - P. 35 - 41.
68. Ransley P.G., Risdon R.A., Godley M.L. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring. An experimental study in the pig and minipig. // *Contr. Nephrol.* - 1984. - V. 39. - P. 320 - 325.
69. Roberts J.A. Norwich-Eaton lectureship. Pathogenesis of nonobstructive urinary tract infections in children // *J. Urol.* - 1990. - V. 144(2 Pt 2).- P. 475-479.
70. Ruiz-Ortega M., Gonzalez S., Seron D. et al. ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis // *Kidney Int.*- 1995.- v.48.- P. 17781791.

71. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Egidio J. Angiotensin II increases monocytic chemotactic protein-1 and activates nuclear factor «B in cultured mesangial cells and mononuclear cells // *Kidney Int.*- 2000.- v.57.- P.2285-2298.
72. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear factor- κ B via AT₁ and AT₂ receptors in the kidney // *Am J Pathol.*- 2001.-v.158.- P. 1743-1756.
73. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor - κ B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT₁ knockout mice // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2001.- v. 16, suppl 1.- P.27-33.
74. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Role of renin-angiotensin system in vascular diseases // *Hypertension.*- 2001.- v.38.- P.1382-1390.
75. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II // *Curr Opin Nephrol Hypertens.*- 2001.- v. 10.- P.321-329.
76. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor B through AT₁ and AT₂ in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms // *Circ Res.*- 2000.- v.86.- P.1266-1272.
77. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // *Kidney Int Suppl.*- 2002.- v.82.- P. 12-22.
78. Sabra R. Refluxova nefropatie // *Vnitr. Lek.* - 1990. - V. 36(8). - P. 805-816.
79. Schulman S.L., Snyder H.M. 3d. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy in children // *Curr. Opin. Pediatr.* - 1993. - V. 5(2). - P. 191-197.
80. Smellie J. M., Normand I. C. S., Ransley P. I. et. al. // *Brit. med. J.*- 1985. - Vol. 290. - P. 1957.
81. Smellie J., Normand C. Bacteriuria, reflux and renal scarring // *Arch Dis Child.*- 1975.- v.50.- P.581-583.
82. Smellie J.M. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults // *J.Pediatr.Nephrol.* - 1998. - Vol. 12.-P. 727-736.
83. Smellie J.M. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux // *J.Urol.* - 1992. - V. 148(5 Pt 2). - P. 1676-1678.
84. Smellie J.M. The intravenous urogram in the detection and evaluation of renal damage following urinary tract infection//*Pediatr.Nephrol.*-1995.-V.9(2). -P. 213-219.
85. Smellie J.M., Ransley P.G. Development of new renal scars: a collaborative study // *BJM.* - 1985. - V. 290. - P. 1457 - 1460.
86. Smellie J.M., Ransley P.G., Normand I.C.S. et al. Development of new renal scars: a collaborative study // *BMJ.*- 1985.- V.290.-P.491-496.
87. Steinhardt G. F. // *J. Urol. (Baltimore).* - 1985.- Vol. 134, № 5. - P. 855 - 859.
88. Stephens F. D. Congenital malformations of the urinary tract.- New York, 1983.
89. Verrier-Jones K, Asscher N. et al. // *Contrib. Nephrol.*- 1984. - Vol. 39. - P. 215.
90. Wilton P., Aperia A. et al. // *Acta pediat. scand.* - 1980.- Vol. 69. - № 1. - P. 83 - 88.

Поступила 11.07.2012

(Контактная информация: Зорин Игорь Владимирович - к.м.н., доцент Оренбургской государственной медицинской академии; E-mail: zorin2000@yandex.ru)