

Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова

Impaired urodynamics as a pathogenetic factor of chronic renal diseases in children

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova

Московский государственный медико-стоматологический университет

На основании данных литературы и собственных приводятся сведения о ведущей роли уродинамических нарушений в поражении почек на протяжении всех периодов детства. С учетом достижений последних лет в области детской нефрологии рассмотрены известные механизмы, приводящие к дисплазиям почечной ткани и нефросклерозу. В ряду патогенетических событий есть еще неясные звенья, раскрытие которых должно расширить объем лечебных мероприятий при данных уропатиях.

Ключевые слова: дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, нефросклероз.

Based on the data available in the literature and their own findings, the authors present the data on the leading role of urodynamic disorders in renal lesions throughout the periods of childhood. By taking into account of recent advances in pediatric nephrology, they analyze the known mechanisms resulting in renal dysplasia and nephrosclerosis. Among the pathogenetic events, there are still unknown links whose revelation should extend the scope of therapeutic measures in these uropathies.

Key words: children, vesicoureteral reflux, reflux-nephropathy, nephrosclerosis.

Эмбриогенез и формирование органов мочевой системы происходят в тесной взаимосвязи составляющих ее структурных элементов, функционирование которых с началом продукции мочи протекает в относительно замкнутой гидродинамической системе. В условиях такой физиологии нарушения уродинамики, возникающие по тем или иным причинам, способны стать патогенетическим фактором поражения различных отделов мочевыделительной системы, в том числе структурных элементов нефрона.

Индуктируемые уростазом нефропатии можно представить следующей схемой (рис. 1). Причем наиболее ранние ренальные изменения в виде дисплазий формируются уже в антенатальном периоде. После рождения резко повышается вероятность микробного поражения почек (пиелонефрита) как следствия уродинамических нарушений, которые в дальнейшей жизни становятся факторами риска нефросклеротических процессов. Механизмы патогенеза почечных повреждений могут находиться в различных взаимоотношениях, требующих дальнейшего изучения.

По данным центров диализа и трансплантации почки, среди причин хронической почечной недо-

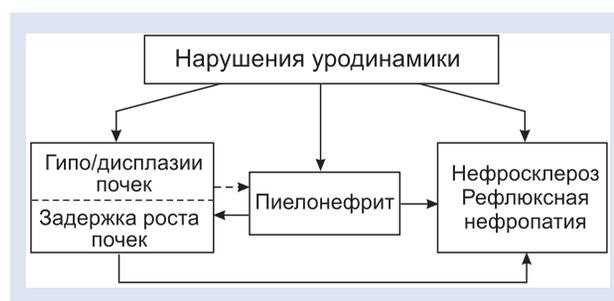


Рис. 1. Варианты нефропатий при нарушениях уродинамики.

статочности заболевания, связанные с нарушениями уродинамики, занимают значительное место. Если рассматривать структурные аномалии как весьма возможное следствие внутриутробного застоя мочи, то реальный суммарный вклад уродинамических расстройств в развитие диффузного нефросклероза трудно переоценить (44%). Отличительной особенностью анатомических и структурных аномалий мочевого тракта в качестве причины хронической почечной недостаточности является их наибольшая частота (22,7–63,1%) в первые годы жизни. Рефлюксная нефропатия чаще приводит к хронической почечной недостаточности в более старшем возрасте со средним пиком в 34 года.

© В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, 2007

Ros Vestn Perinatol Pediat 2007; 4:42–49

Адрес для корреспонденции: 103473 Москва, ул. Делегатская, д. 20

Причинами нарушений уродинамики может являться механическая или функциональная (динамическая) обструкция. К классическим примерам механической обструкции, нарушающим эвакуацию мочи и вызывающим уростаз с исходом в гидронефроз и мегауретер, относятся препятствия в области мочеточника и уретры (наиболее часто в виде клапанов задней уретры), нередко объединяемые термином «обструктивная уропатия». Так называемая функциональная обструкция без морфологических признаков закупорки мочевых путей включает пузырно-мочеточниковый рефлюкс, различные варианты нейрогенного мочевого пузыря и более редкие причины, которые, с одной стороны, способствуют ретроградному поступлению мочи в вышележащие отделы мочевого тракта, а с другой — препятствуют его эвакуаторной функции. Состояния, обуславливающие механическую и функциональную обструкцию, могут сочетаться.

Гипо/дисплазия почек, задержка роста почек. Впервые мнение о том, что обструкция *in utero* может вмешиваться в развитие почки, было высказано в 60–70-х годах прошлого века [1, 2]. Это в дальнейшем нашло подтверждение в многочисленных публикациях, установивших частое сочетание кистозных и бескистозных дисплазий с состояниями, сопровождающимися механической и функциональной обструкцией [3–5], а также наличие изменений почек, выявленных в периоде новорожденности с помощью методов лучевой диагностики [6, 7].

Гипо/дисплазии почек наиболее часто выявляются у новорожденных мальчиков и пропорциональны степени пузырно-мочеточникового рефлюкса [8]. На основании сонографических данных (гипертрофия детрузора, сужение уретры, увеличение мочевого пузыря) установлено, что причинами повышения внутрипузырного давления у новорожденных являются транзиторная дисфункция мочевого пузыря и инфравезикальная обструкция [9, 10].

Принимая во внимание начало тубулярного транспорта с 10–12-й недели гестации с формированием к 33-й неделе $\frac{1}{3}$ всех нефронов, следует полагать, что уростаз способен оказывать наибольшее повреждающее действие на нефрогенез в первой половине внутриутробного развития. Это подтверждается изменениями в метанефроне у плодов овец, подвергнутых уретеральной обструкции, когда на ранних сроках гестации подобная процедура приводит к задержке роста и дисплазии почки, а в более поздние — к формированию гидронефроза и субкапсулярных кист [11].

Предполагается, что блок образования нефронов *de novo* и диспластические процессы в подобных экспериментальных моделях связаны с нарушением

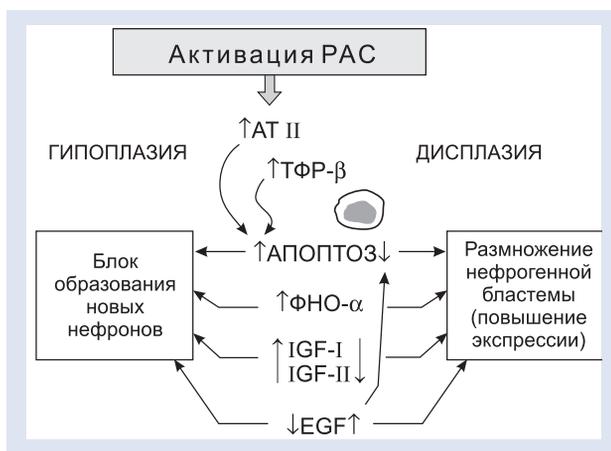


Рис. 2. Возможные патогенетические события, сопровождающие гипо/дисплазии почек при внутриутробной мочевой обструкции [12–15, 17].

РАС — ренин-ангиотензиновая система; АТ II — ангиотензин II; IGF — инсулиноподобный фактор роста; EGF — эпидермальный фактор роста.

баланса факторов (в частности, цитокинов), влияющих на рост в нефрогенезе, что может объяснить связь дисплазии с мочевой обструкцией. Суммированные сведения о предполагаемых механизмах гипо/дисплазий почек в условиях мочевой обструкции представлены в виде схемы на рис. 2.

Важным феноменом, регулирующим формирование нефронов в фетальной почке, является апоптоз, усиление которого может вызвать блокировку образования почечных структур, а ослабление — избыток пролиферирующей бластемы. К наиболее реальным претендентам на роль участников апоптических процессов в эмбриональном развитии относится макрофаг. Апоптоз усиливается под влиянием некоторых цитокинов — трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- β_1), фактора некроза опухоли (ФНО), а также ангиотензина II. Факторы роста (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста) способствуют повышению экспрессии генов, ответственных за пролиферацию диспластических элементов нефрона.

Обструктивная уропатия характеризуется прежде всего тубулярными дисфункциями, о чем свидетельствует нарастание концентраций β_2 -микропротеина в амниотической жидкости и моче новорожденных при указанной патологии. По-видимому, фетальная мочевая обструкция параллельно с задержкой формирования нефронов индуцирует и нефросклеротические процессы [17]. По мнению R. Chevalier [15], влияние обструкции на диспластические процессы в почке распространяется и на ранний постнатальный период.

Пиелонефрит. На раннее детство приходится 1-й пик возрастной заболеваемости пиелонефритом. Изучая анамнез 650 детей с подтвержденным

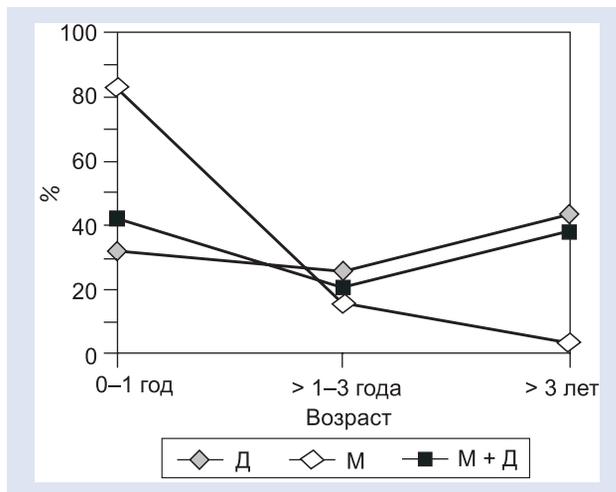


Рис. 3. Распределение детей (n=650) по возрасту первых проявлений пиелонефрита.

диагнозом пиелонефрита, V. Jodal и S. Hansson [18] обнаружили интересные закономерности возрастного распределения дебюта заболевания в зависимости от пола пациентов (рис. 3).

В подавляющем большинстве случаев (82%) начало заболевания у мальчиков пришлось на грудной возраст. В более старшие годы пиелонефрит манифестировал значительно реже, а у детей в возрасте с 3 лет – лишь в 3% случаев. У девочек распределение частот дебюта пиелонефрита отличалось большей равномерностью с некоторым «всплеском» после 3 лет (43%).

Разные сроки начала пиелонефрита у мальчиков и девочек позволяют рассматривать эти различия с позиций неравнозначных условий уродинамики в зависимости от пола больных. Как известно, anomalies развития органов мочевой системы чаще встречаются у мальчиков, и вторичные пиелонефриты на этом фоне наиболее часто манифестируют в раннем детстве. Нарастание встречаемости начала заболевания у девочек старше 3 лет объясняется высокой вероятностью нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, провоцирующих пузырно-мочеточниковый рефлюкс, именно в данной возрастной категории.

Ведущая роль нарушений уродинамики в патогенезе пиелонефрита установлена в экспериментальных работах более чем 30-летней давности на моделях у животных [19, 20]. Гематогенный пиелонефрит с интактной уродинамикой удастся воспроизвести лишь с помощью редкого возбудителя заболевания – плазмокоагулирующего штамма стафилококка [21].

Заслуживает внимания положение о влиянии инфицирующих мочевой тракт бактерий на перистальтику мочеточника. Их прикрепление к уротелию вызывает гипокинезию мочеточника (через

систему простагландинов) с развитием интрауретерального рефлюкса, посредством которого попавшие в тубулярный аппарат и адгезированные на эпителии микробы индуцируют воспалительный процесс в почечной паренхиме [22].

Все вышеизложенное позволяет утвердиться во мнении о значительной (если не главенствующей) роли уродинамических расстройств в кругу патогенетических процессов, приводящих к развитию пиелонефрита. Такая точка зрения во многом объясняет тот факт, что относительно авирулентные бактерии вызывают микробно-воспалительные процессы в почечной паренхиме. Есть основания предполагать, что нередко наблюдаемая на фоне инфекций мочевой системы задержка роста почки обусловлена снижением пролиферативной активности элементов нефрона (возможно, за счет усиления апоптоза), как показано в моделях восходящего инфицирования мочевого тракта у молодых животных в условиях нарушенной уродинамики [23].

Нефросклероз, рефлюксная нефропатия. Нарушения уродинамики, особенно в сочетании с мочевой инфекцией, являются одной из основных причин нефросклеротических процессов. Подобные необратимые изменения почечной паренхимы возможны и в «стерильных» условиях на фоне инфравезикальной обструкции, гидронефроза, тяжелых вариантов пузырно-мочеточникового рефлюкса и нейрогенных дисфункций мочевого пузыря [5, 24–26]. Возможность стерильного рефлюксассоциированного рубцевания наиболее наглядно демонстрируется у детей первого года жизни, страдающих рефлюксом при отсутствии инфекции мочевых путей (в том числе так называемой врожденной рефлюксной нефропатией) [24].

Постнатальная механическая и функциональная обструкция способна обуславливать задержку роста элементов нефрона без явных признаков нефросклероза («маленькая почка»), что чаще наблюдается при уже имеющихся к моменту рождения гипо/диспластических изменениях органа [27]. Мы проанализировали частоту радиологически диагностируемых нефросклеротических изменений и маленькой почки у 140 детей в возрасте от 7 мес до 13 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом I–IV степени. За рентгенологические признаки нефросклероза принимались втяжения контура той или иной локализации либо его неровность, маленькой почки – сокращение площади органа более чем на 10% от возрастной нормы.

Нефросклеротические изменения и маленькая почка были диагностированы соответственно у 18,6 и 8,5% детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (см. таблицу), чаще при рефлюксе III–IV

Частота встречаемости нефросклероза и маленькой почки у обследованных детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Признак	Нефросклероз, n=26 (18,6%)		Маленькая почка, n=12 (8,5%)	
	абс.	%	абс.	%
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс				
II степени	7	26,9	3	25,0
III–IV степени	19	73,1	9	75,0
В том числе:				
мальчики	11	42,3	10	83,2
девочки	15	57,7	2	16,7
Диагностика в возрасте				
до 2 лет	9	34,6	1	8,3
3–6 лет	4	15,4	3	25,0
старше 7 лет	13	50,0	8	66,7
Поражение				
правой почки	12	46,2	6	50,0
левой почки	6	23,0	6	50,0
обеих почек	8	30,8	0	–

степени (у 73,1 и 75% детей соответственно). Рубцующаяся почка примерно с одинаковой частотой встречалась у мальчиков и девочек: у 42,3 и 57,7%. Малые размеры почек преимущественно отмечались у мальчиков (у 83,2%). Указанные поражения почки наиболее часто диагностировались у детей старше 7 лет (у 50 и 66,7% соответственно). Однако примерно у 1/3 детей нефросклеротические изменения были установлены в возрасте до 2 лет, что не исключает их врожденного происхождения. Встречаемость малых размеров органа носила нарастающий характер в рассматриваемых возрастных группах. Склеротические изменения чаще отмечались в правой почке (46,2%), чем в левой (23,0%).

Анализ литературных источников, посвященных оценке морфологии почек и гомеостаза при нарушениях уродинамики в клинических и экспериментальных условиях, позволил сформулировать взгляд на возможные патогенетические события, итогом которых является формирование нефросклероза (рис. 4). В целом они оказались очень схожими с механизмами тубулоинтерстициального фиброза, описанными G. Kuncio и соавт. [28] при многих прогрессирующих почечных заболеваниях.

В первой фазе за счет тубулярных и интерстициальных изменений, носящих взаимообусловленный характер, создаются условия для депозиции экстрацеллюлярного матрикса. В частности, показано, что при обструктивных процессах происходит инфильтрация интерстиция макрофагальными

элементами [29], а также Т-лимфоцитами, несущими маркеры супрессорно-цитотоксических и хелперных клеток [30]. В наших собственных исследованиях клеточного состава почечной ткани у детей с обструктивными уropатиями было обнаружено выраженное преобладание Т-супрессоров над Т-хелперами в соотношении 2:1–9:1 [31].

Одновременно с клеточной вербовкой происходят тубулярные изменения, наиболее важными из которых являются признаки приобретения канальцевым эпителием свойств антигенпредставляющих клеток [32]. Для эффективной презентации антигена обычно требуется участие содружества стимулирующих факторов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, а также молекул межклеточной адгезии [33].

Тубулоинтерстициальные изменения при нарушениях уродинамики сопровождаются продукцией ряда паракринных факторов. При обструктивных процессах в клинике и эксперименте показано явное усиление экскреции с мочой ТФР-β [15] и нарастание уровня РНК для ТФР-β₁ в биоптатах почек [34]. Не исключено, что при обструктивных уropатиях в патогенезе прогрессирования нефросклероза с гломерулярной гипертрофией принимает участие и тромбоцитзависимый фактор роста.

Из интерлейкинового профиля заслуживает внимания ИЛ-6, сывороточная концентрация и экскреция с мочой которого в наибольшей степени повышены при тяжелых пузырно-мочеточни-

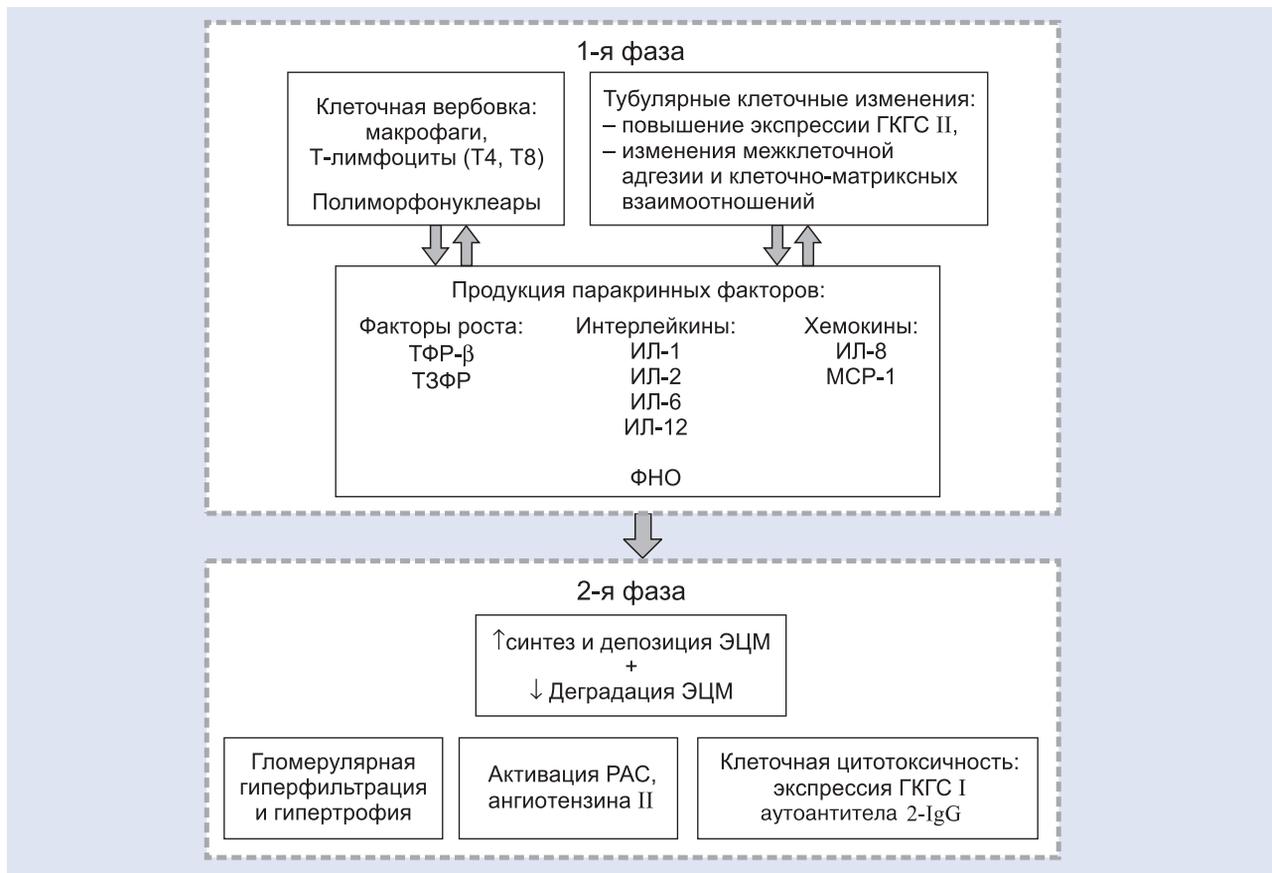


Рис. 4. Возможные патогенетические события, сопровождающие нефросклероз, при постнатальной мочевой обструкции.

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости; ТЗФР – тромбоцитзависимый фактор роста; МСР-1 – макрофагальный хемотаксический протеин-1; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; РАС – ренин-ангиотензиновая система.

ковых рефлюксах и рефлюксной нефропатии [35]. Для детей с почечной локализацией воспалительного процесса характерно увеличение экскреции ИЛ-8, что является свидетельством активации эпителия канальцев [36]. Уровень ФНО в наибольшей степени повышен у детей в ремиссии вторичного пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса [37], что, по-видимому, вызвано антагонистическими отношениями указанного цитокина и ИЛ-6.

Некоторые из паракринных факторов обладают хемотаксической способностью, обуславливающей клеточную инфильтрацию интерстиция. К подобным хемокинам, помимо названного ИЛ-8, относится макрофагальный хемотрактант липидной природы, выделенный при экспериментальной уретеральной обструкции [38]. Хемокин белковой природы – макрофагальный хемотаксический протеин-1 продуцируется активированным канальцевым эпителием при прогрессирующих нефропатиях [39].

Аккумулированные в интерстициальных пространствах макрофаги обладают способностью продуцировать такие цитокины, как ИЛ-1 и ИЛ-12, которые наряду с другими паракринными факторами

могут направить дифференцировку нативных CD4 клеток в Т-хелперы 1-го типа (клеточный иммунитет) или Т-хелперы 2-го типа (гуморальный иммунитет). Заслуживает внимания склонность компонентов грамотрицательных бактерий (в том числе липополисахаридов) стимулировать продукцию ИЛ-12 и ФНО, что создает реальные возможности для индукции клеточной агрессии – цитотоксической активности (включая аутоиммунный ответ), гиперчувствительности замедленного типа и апоптоза.

Вторая фаза нефросклероза включает непосредственно продукцию интерстициальными фибробластоподобными клетками коллагеновых и афибрилярных структур экстрацеллюлярного матрикса. При этом снижается активность расщепления его компонентов, что связано с ингибцией сериновых протеаз и металлопротеиназ. Признаки подобных процессов описаны G. Gonzalez-Avila и соавт. [40] при односторонней уретеральной обструкции. Они отражают классические закономерности патогенеза тубулоинтерстициального склероза при любых вариантах прогрессирующих нефропатий.

Наряду с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО), поддерживаю-

шими персистенцию экстрацеллюлярного матрикса, важнейшим просклеротическим паракринным фактором является ТФР- β . Об этом свидетельствуют данные об определенном параллелизме интерстициального фиброза с депозицией экстрацеллюлярного матрикса и о продукции указанного цитокина в экспериментальных моделях обструкции [34]. Усиление синтеза ТФР- β обуславливают другие цитокины – макрофагальный хемотаксический протеин-1 и ФНО. В собственных исследованиях мы установили стойкое ингибирующее влияние аутосыворотки детей с нефросклерозом и пузырно-мочеточниковом рефлюксом на реакцию бласттрансформации лимфоцитов [41], что можно связать с циркуляцией в крови ТФР- β , оказывающего антипролиферативное действие [42].

Вместе с депозицией экстрацеллюлярного матрикса нарастанию нефросклероза способствуют еще два процесса: гломерулярная гиперфилтрация при гипертрофии клубочков и активация ренин-ангиотензиновой системы. В частности, одним из механизмов прогрессирования рефлюксной и обструктивной нефропатии у детей является усиление функции интактных нефронов, взамен выбывших (гиперфилтрация), и увеличение гломерул (гипертрофия) [43], что связано с продукцией ИЛ-6, ИЛ-2, тромбоцитзависимого фактора роста.

В патогенезе гиперфилтрации важную роль играет активация ренин-ангиотензиновой системы, компонент которой – ангиотензин II, оказывая вазоконстрикторное действие, главным образом, на эфферентные артериолы, обуславливает внутриренальную гипертензию [44]. Показано, что при механической и функциональной обструкции мочевого тракта отмечаются признаки нарастания активности указанной системы [45, 46]. Исследования по генному полиморфизму ангиотензинпревращающего фермента установили более раннее наступление уремии у детей с DD-генотипом (связанным с повышенной продукцией энзима) [47].

Значение ангиотензина II в качестве фактора прогрессирования нефропатий не ограничивается гемодинамическим эффектом ввиду его способности непосредственно влиять на механизмы, приводящие к нефросклерозу, – привлечение и пролиферацию клеток, синтез и аккумуляцию экстрацеллюлярного матрикса, депозицию коллагена IV типа через стимуляцию выработки факторов роста (ТФР- β , тромбоцитзависимый фактор роста) и хемокинов (макрофагальный хемотаксический протеин-1, ИЛ-8) [44]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при пузырно-мочеточниковом рефлюксе оказывает нефропротективное действие, выражающееся в нормализации микроальбуминурии, нарастании клубочковой филтрации и функционального резерва почек [48, 49]. Подобный эффект

данных препаратов ассоциирован с ингибцией продукции ТФР- β .

Окончательно не установлена степень участия клеточных цитоксических реакций в механизмах деструкции почечной паренхимы при нарушениях уродинамики. Тем не менее имеются достаточно веские основания рассматривать подобную возможность вследствие наличия среди инфильтрирующих интерстиций элементов эффекторов цитотоксичности – CD8 лимфоцитов и макрофагов и способности нефроцитов (как любых ядерных клеток) становиться мишенями, экспрессируя антигены главного комплекса гистосовместимости I класса.

Потенциальными аутоантигенами в случае рефлюксной нефропатии могут являться некоторые структуры нефрона – белок Тамма–Хорсфалла из-за нарастания титра сывороточных антител к нему [50] и наличия соответствующих депозитов в интерстиции [51], антиген щеточной каемки, повышенная экскреция которого с мочой усилена [52], или другие. Кроме того, для реализации подобных реакций в микроокружении имеются паракринные факторы с соответствующей активностью: ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность продемонстрирована при экспериментальной рефлюксной нефропатии в присутствии антител к белку Тамма–Хорсфалла [53], а также в клинических условиях при пиелонефрите у детей с использованием мишеней – эритроцитов, покрытых тем же протеином [54]. Примечательно, что у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом был стимулирован синтез именно того изоформа иммуноглобулинов G (IgG₂), который наиболее активен в осуществлении антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Аутоиммунный процесс в отношении тубуло-интерстициальных структур при наличии инфицирующих агентов может быть инициирован перекрестно реагирующими антителами ввиду сходства антигенных структур фимбрий и липидных фракций мембран почечных клеток [55]. Как показали J. Misselwitz и соавт. [56], содержание антител к липиду A нарастает только у детей, развивающих почечные рубцы.

Таким образом, на основании источников литературы и собственных данных можно прийти к заключению, что нарушения уродинамики представляют ведущую угрозу для почечной паренхимы на протяжении всех периодов детства, включая внутриутробное развитие. Эти факты изменяют представления о причинах необратимых ренальных повреждений (основными из которых долгое время считались гломерулопатии) и требуют пересмотра общей стратегии научных исследований в области детской нефрологии.

Если на примитивном уровне причинно-следственные связи между уростазом и поражением почек установлены, то в отношении конкретной цепи событий, приводящих к гипо/дисплазии, пиелонефриту или нефросклерозу, далеко еще нет полной ясности. В частности, поэтому восстановление пассажа мочи известными на сегодняшний день способами (оперативными и медикаментозными) далеко не всегда дает нефропротекторный эффект. Так, результаты не столь многочисленных, но авторитетных исследований свидетельствуют о прогрессировании нефросклероза после ликвидации расстройств уродинамики.

Раскрытие тонких патогенетических механизмов, происходящих при механических и функциональных обструкциях, позволит значительно расширить консервативную составляющую в лечении указанных уропатий. Если в отношении дисплазий почек для этого имеется достаточно узкое временное «окно» (20–30-я неделя гестации, т.е. с момента начала визуализации мочевого тракта с помощью ультразвукового исследования до окончания полного нефрогенеза), то для воздействия на микробноиндуцированные ренальные поражения и нефросклероз не существует временных ограничений в онтогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bialestock D.* Studies of renal malformations and pyelonephritis in children with and without associated vesico-ureteral reflux and obstruction. *Aust NZ J Surg* 1965; 35: 2: 120–135.
2. *Stecker J.F., Rose J.G., Cillenwater J.Y.* Dysplastic kidneys associated with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1973; 110: 3: 341–343.
3. *Mackie G.G., Stephens F.O.* Duplex kidneys: a correlation of dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 3: 274–280.
4. *Risdon R.A., Yeung C.K., Ransley P.G.* Reflux nephropathy submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993; 40: 3: 308–314.
5. *Drozd D., Drozd M., Gretz N. et al.* Progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 8: 630–636.
6. *Gordon A.C., Thomas D.F.M., Arthur R.J. et al.* Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990; 68: 4: 407–412.
7. *Matsuo Y., Ogawa O., Hadano T. et al.* Reflux nephropathy within first year of life. Studies of its clinical features and kidney scar formation according to treatment modalities. *Nippon HLN Gak Zass* 1994; 85: 5: 738–746.
8. *Hiraoka M., Hori C., Tsukanara H. et al.* Congenitally small kidney with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int* 1997; 52: 9: 811–816.
9. *Chandra M.* Reflux nephropathy, urinary tract infection and voiding disorders. *Curr Opin Pediat* 1995; 7: 2: 164–170.
10. *Ani E.F., Schulman C.C.* The origin of vesicoureteric reflux in male newborn further evidence in favor of transient fetal urethral obstruction. *Br J Urol* 1996; 78: 5: 454–459.
11. *Peters C.A.* Obstruction of the fetal urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 1995; 8: 6: 653–663.
12. *Hammerman M.R., Rogers S.A., Ryan G.* Growth factors and kidney development. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 5: 616–620.
13. *Pimentel Y.L., Martinez-Maldonado M., Wilcox J.N. et al.* Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1993; 44: 3: 390–400.
14. *Rogers S.A., Ryan G., Purchio A.F., Hammerman M.R.* Metanephric transforming growth factor β_1 regulates nephrogenesis in vitro. *Am J Physiol* 1993; 264: 1: F996–F1002.
15. *Chevalier R.S.* Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 5: 1098–1105.
16. *Cale C.M.* Cytokines and macrophages: Implications for normal renal development. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 5: 709–715.
17. *Daikha-Dahmane F., Dommergues M., Muller F. et al.* Development of human fetal kidney in obstructive uropathy: Correlation with ultrasonography and urine biochemistry. *Kidney Int* 1998; 52: 1: 21–32.
18. *Jodal V., Hansson S.* Urinary tract infection in children. *Pract. Pediatric nephrology*. E. Leumann, S. Turu, E. Math-eova (eds.). Kosise 1993; 1–7.
19. *Gorrill R.H.* Susceptibility of the kidney to experimental infection. *Urinary tract infection*. London: Oxford University Press 1968; 24–36.
20. *Braude A.I.* Current concepts of pyelonephritis. *Medicine Balt* 1973; 52: 257–268.
21. *Шабад А.Л., Шаратов Ю.Ф., Константинов Г.С.* Особенности этиологии и патогенеза, клинического течения и лечения разных форм острых инфекционных заболеваний почек. *Урол и нефрол* 1987; 6: 15–22.
22. *Roberts J.A.* Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 1: 1–9.
23. *Serlachius E., Sundelin B., Eklof A.-Ch. et al.* Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int* 1997; 51: 8: 1855–1862.
24. *Gorrotxategi P., Angulo J.M., Areses R. et al.* Reflujo intrarenal y dano renal en el marco del reflujo vesicoureteral esencial. *Cir Pediat* 1993; 6: 4: 186–189.
25. *Varlam D.E., Dippel J., Beetz R.* Nonneurogenic neurogenic bladder (Hinman syndrome) and asymptomatic bacteriuria – an important cause of chronic renal insufficiency in childhood (Abstr.). *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 5: 48.
26. *Sharma R.K., Sharma A.P., Kapoor R.* Prognostic significance of distal renal tubular acidosis in posterior ureteral valve. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 7: 581–585.
27. *Stutley J.E., Gordon I.* Vesicoureteral reflux in the damaged non-scarred kidney. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 1: 25–29.
28. *Kincio G.S., Neirson E.G., Haverty T.* Mechanism of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 1991; 39: 4: 550–556.
29. *Schreiner G.F., Harris K.P.G., Purkerson M.L., Klahr S.* Immunological aspects of acute ureteral obstruction: Immune cell infiltrate in the kidney. *Kidney Int* 1988; 34: 3: 487–493.
30. *Jones C.L., Eddy A.A.* Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 4: 572–586.
31. *Кириллов В.И., Теблочева Л.Т.* Клинико-патогенетические аспекты осложненных инфекций мочевых путей у детей первого года жизни. Конгресс педиатров-нефрологов России: лекции, 1-й: Тезисы докладов. Ст-Петербург 1996: 281–285.
32. *Rubin-Kelly V.E., Jevnikar A.M.* Antigen presentation by renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1: 13–26.

33. Miyakita H., Puri P., Surana R. et al. Serum intercellular adhesion molecule, a marker of renal scarring in infants with vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1994; 76: 2: 249–251.
34. Murer L., Del Prete D., Anglani F. et al. TGF β and ASMA expression in unilateral obstructive nephropathy in children (Abstract). *Pediat Nephrol* 1998; 12: 9: 226.
35. Benson M., Jodal V., Karlsson A. et al. Interleukin-6 as diagnostic tool in urinary tract infection in childhood (Abstr.). *Pediat Nephrol* 1993; 7: 5: E40.
36. Svanborg C., Agace W., Hedges S. et al. Bacterial adherence and mucosal cytokine production. *Ann NY Acad Sci* 1994; 130: 2: 161–168.
37. Паунова С., Кучеренко А., Смирнов И. и др. Цитокины при нефропатиях у детей. Съезд педиатров-нефрологов России: лекции, 2-й: Тезисы докладов. М 2000; 38.
38. Rovin B.H., Harris K.P.G., Morrison A. et al. Renal cortical release of a specific macrophage chemo-attractant in response to ureteral obstruction. *Lab Invest* 1990; 63: 2: 213–220.
39. Benigni A., Remuzzi G. How renal cytokines and growth factor contribute to renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1: Suppl 2: 21–24.
40. Gonzalez-Avila G., Vadillo-Ortega F., Perez-Tamayo R. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis, a biochemical approach. *Lab Invest* 1988; 59: 1: 245–252.
41. Соснина Г.В., Кириллов В.И., Рябчиков О.П. Действие аутосыворотки на пролиферативную активность лимфоцитов у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. М: Региональное отделение РАЕН 2002; 317–328.
42. Noronha I.L., Niemir L., Stein H. et al. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 6: 775–786.
43. Akaoka K., White R.H., Raafat F. Glomerular morphometry in childhood reflux nephropathy, emphasizing the capillary changes. *Kidney Int* 1995; 4: 1108–1114.
44. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1: 1131–1142.
45. Chevalier R.L., Peach M.J. Hemodynamic effects of enalapril on neonatal chronic partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 1985; 28: 7: 891–898.
46. Ozen S., Alikasifoglu M., Tuncbilec E. et al. Polymorphism in angiotensin converting enzyme gene and reflux nephropathy: a genetic predisposition to scar formation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 6: 2031–2033.
47. Callego N., Estepa R., Telleria D. et al. Reflux nephropathy and angiotensin converting enzyme gene (Abstr). *Pediat Nephrol* 2001; 16: 5: 15.
48. Мысмонбаева Н.М. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для коррекции функционального почечного резерва у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Съезд педиатров-нефрологов России: лекции, 2-й: Тезисы докладов. М 2000; 123.
49. Lama G., Salsano M.E., Pedulla M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: A 2 year follow-up. *Pediat Nephrol* 1997; 11: 10: 714–719.
50. Hanson L.A., Fasth A., Jodal U. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein, a tool for diagnosing the level of urinary tract infection. *Lancet* 1976; 1: 226–228.
51. Kincaid-Smith P. The kidney: a clinicopathologic study. Oxford: Blackwell 1975.
52. Ginevri F., Mutti A., Ghiggeri G.M. et al. Urinary excretion of brush border antigens and other proteins in children with vesico-ureteral reflux. *Pediat Nephrol* 1992; 6: 1: 30–32.
53. Mayrer A.R., Minter P., Andriole V.T. Immunopathogenesis of chronic pyelonephritis. *Am J Med* 1983; 75: 18: 59–70.
54. Tomizava S., Kjillson B., Fasth A. et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against Tamm-Horsfall protein in acute pyelonephritis. *Int Arch Allergy and Appl Immunol* 1988; 85: 3: 302–307.
55. Moch T., Hoschutzky H., Hacker J. et al. Isolation and characterization of the alpha-sialyl-beta-2,3-galactosyl-specific adhesion from fimbriated *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9: 3462–3466.
56. Misselwitz J., Neybert H., Vogt S. Lipid-A-antibodies indicators for the risk of renal scarring in children with urinary tract infection. Симпозиум детских нефрологов социалистических стран «Проблемы детской нефрологии», 4-й: Доклады иностранных участников. М 1986; 138.

Поступила 20.11.06