

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №3

2014



ОБЗОРЫ

УДК 616.611.62-053.2+615.37

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© Плешкова Е.М.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Обобщены данные об особенностях иммунных механизмов макро- и микроорганизмов и их роли в патогенезе инфекции мочевой системы у детей. Изложены современные подходы к иммунотерапии в данной группе. На современном этапе нефрологии детского возраста представляется важным с позиций патогенеза дальнейшая разработка объективных подходов к комплексному этиопатогенетическому лечению инфекции мочевой системы с дифференцированным применением иммуномодуляторов для уменьшения развития клеточных повреждающих механизмов, способствующих развитию нефросклероза.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы; иммунная система; иммунокоррекция; дети

ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE COURSE AND DEVELOPMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Pleshkova E.M.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Summarized data on the characteristics of the immune mechanisms of macro- and microorganisms and their role in the pathogenesis of the urinary tract infection in children are presented in the article. Modern approaches to the immunotherapy in the group of patients are presented in detail. Further development of objective approaches to integrated etiopathogenic treatment of the urinary system infection with a differentiated use of immune modulators to reduce the development of cell-damaging mechanisms contributing to the development of nephrosclerosis is sure to be beneficial in clinical practice.

Key words: infection of the urinary system, immune system, immunotherapy, children

Введение

Инфекция мочевой системы (ИМС) является наиболее распространенным заболеванием детского возраста [6, 31], особенно у детей раннего возраста [30, 44]. За последнее пятилетие отмечены значительный рост заболеваемости ИМС [2] и тенденция к хронизации воспалительного процесса, стертости клинической картины [14, 20, 25]. Одновременно отмечается увеличение частоты вторичных пиелонефритов у детей, связанных с врожденными аномалиями развития мочевой системы [19], имеющих как правило хроническое рецидивирующее течение, приводя к таким осложнениям как артериальная гипертензия, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность [7, 39].

Несмотря на постоянно увеличивающееся количество антибактериальных препаратов, их высокую эффективность и назначение в соответствии с антибиотикограммой, далеко не всегда удается излечение больного [5, 11]. Более того, в последние годы накапливается все больше данных о распространении резистентных штаммов уропатогенов, которые выделяются не только в условиях стационара, но и при внебольничных ИМС и не только в России, но и в других странах [11, 21, 24, 33, 36, 38].

Рецидивирующий характер ИМС, отсутствие зачастую желаемого эффекта от этиотропной терапии объясняются не только наличием высоковирулентной микрофлоры, но и сложными патогенетическими механизмами [41], в развитии которых немаловажную роль играет иммунная система [11, 12].

Иммунная системы и её участие в развитии и течении инфекции мочевой системы у детей

Защиту организма реализуют неспецифический (врожденный, неспецифический) и специфический (приобретенный, адаптивный) иммунитет. Четкое их взаимодействие обеспечивает элиминацию инфекционных агентов [13, 29].

Роль иммунных механизмов в патогенезе ИМС у детей приобретает особенно важное значение, если учитывать незрелость иммунной системы и несовершенство многих её функций в детском организме [4], а в отношении вторичного пиелонефрита у детей с врожденными обструктивными уропатиями следует подчеркнуть, что он возникает на фоне уже имеющейся иммунологической перестройки организма вследствие нарушения дифференцировки тканей почки и мочеточника [17].

Кроме того, почка по составу тканей является преимущественно эпителиальным органом, содержащим относительно небольшое количество соединительной ткани. Паренхима почек состоит из системы эпителиальных канальцев, которые, соединяясь друг с другом, образуют нефроны. Эпителиальный покров почечных лоханок, мочеточников и мочевого пузыря имеет однотипное строение, это – одна из разновидностей многослойного эпителия. В почечной ткани под эпителием нефронов нет лимфатической ткани и плазматических клеток. Видимо поэтому паренхима почки так восприимчива к восходящей инфекции [16].

В литературе приводятся данные, свидетельствующие о низком уровне местной иммунной защиты (секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин, лизоцим, интерферон, про- и противовоспалительные цитокины) мочевого тракта, получившем название «иммунологической пустыни» [33]. Помимо этого, в мозговом слое почечной паренхимы отмечается относительный замедленный кровоток, более низкая рН, большая осмолярность и более высокая концентрация аммония по сравнению с корковой зоной. Перечисленные факторы создают благоприятные условия для оседания и роста бактерий, подавляют хемотаксис лейкоцитов [32, 42].

Возникновение воспаления в мочевой системе обусловлено взаимодействием двух факторов: особенностями иммунитета пациента и особенностями патогенного организма [40]. Самыми частыми микроорганизмами, высеваемыми из мочи, являются грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых первое место принадлежит *E. coli* (70-90%) [30] с тенденцией к уменьшению в последние годы (45-63%) [7, 18, 25, 28, 43].

Инфекционный процесс начинается только при наличии у микроорганизма факторов вирулентности. Уропатогенные штаммы *E. coli* обладают антилизосомными, антиинтерфероновыми, антикомплементарными и антиинтеридными (направленными против катионного белка лейкоцитов интерцида) свойствами, защищены от фагоцитоза и комплементсвязывающего лизиса, способны к антигенной мимикрии и смене антигенного состава поверхности [37, 46]. Посредством Р-пилей *РарGII* уропатогенная кишечная палочка прикрепляется к уроэпителию и вызывает выраженный иммунный ответ, направленный на предотвращение распространения инфекции [35]. В результате взаимодействия с Toll-подобными рецепторами 4 (Toll-like receptors 4) на уротелиальной клеточной мембране происходит активация внутриклеточной сигнализации в результате которой клетка производит и выделяет медиаторы воспаления, такие как факторы комплемента, провоспалительные цитокины доиммунного воспаления («трио»: интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-6), хемокины (ИЛ-8, моноцитарный хемотрактантный пептид (MCP1)) и молекулы адгезии (Е- и Р-селектины, молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1) [3, 13, 29, 44]. Посредством этих факторов в тубулоинтерстиций устремляются нейтрофилы. Они участвуют в привлечении, активации и программировании антигенпрезентирующих клеток (Т- и В-лимфоцитов), путем продуцирования ряда цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода (АФК) и широкого набора цитолитических агентов, убивающих поглощенные патогены.

В результате этого сложного каскада происходит и бактериальное очищение и в то же время развивается тубулоинтерстициальное воспаление [41], которое позже заканчивается у одних детей выздоровлением, а у других – развитием нефросклероза [39].

В научной литературе имеется достаточно большое число публикаций, посвященных изучению различных звеньев иммунной системы в развитии и течении ИМС у детей, но преимущественно при хроническом пиелонефрите. Была показана значимость нарушений гуморального и клеточного иммунитета на местном и системном уровнях индивида в патогенезе и исходе пиелонефрита [8, 12, 22, 23, 25, 26, 28].

Установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по таким показателям как фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), функция поглощения (ФП), тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) как в активную стадию, так и в частичную ремиссию

пиелонефрита у детей от 3 до 17 лет. Фагоцитарная недостаточность более выражена при хроническом течении заболевания [8, 22, 25, 26, 28], особенно при обструктивной форме пиелонефрита [25, 28]. При остром же течении заболевания отмечена умеренная интенсификация процессов спонтанного и стимулированного фагоцитоза [8]. Таким образом, исход острого воспаления во многом зависит от функциональной активности нейтрофилов, выполняющих микробицидные функции посредством фагоцитоза и продукции АФК [27].

В гуморальном звене, по данным одних авторов [47], уровни сывороточных иммуноглобулинов при пиелонефрите статистически не отличались от контрольной группы, тогда как по данным других уровень иммуноглобулина (ИГ) А в сыворотке крови снижался при обструктивных формах хронического пиелонефрита в активную стадию, ИГМ – повышался, а ИГG - не изменялся [28]. По данным других авторов [25] установлена выраженная супрессия В-лимфоцитов (CD20, CD22), снижение ИГА и G при отсутствии реакции со стороны ИГМ при обострении хронического пиелонефрита у детей как младшей возрастной группы (2-7 лет), так и старшей (8-16 лет). При остром пиелонефрите в активную стадию одними авторами отмечено повышение уровня только ИГМ [25], другими – снижение ИГG и повышение ИГА [9], третьими – повышение ИГG и А [10].

Наряду с изменениями гуморального звена при пиелонефрите в активную стадию выявлены признаки Т-клеточного иммунодефицита. Исследования [25] показали, что у детей с первичным острым пиелонефритом как в активной стадии заболевания, так и в частичную клинико-лабораторную ремиссию констатировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3), CD4-лимфоцитов, тогда как в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии достоверных изменений содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови не обнаруживалось. Во все три срока исследования у детей с острым пиелонефритом регистрировалось снижение уровня ИГ G, что сочеталось в активной стадии заболевания и в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии с повышением уровня ИГ А в сыворотке крови. Кроме того, в активной стадии заболевания и в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии у детей с острым пиелонефритом отмечалось повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

При хроническом пиелонефрите выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3), рост количества CD8-клеток, обладающих супрессивными свойствами, и относительное снижение CD4-клеток, что говорит о формировании диспропорций в составе Т-звена иммунитета, наиболее выраженных в активную стадию, менее – в ремиссии заболевания [8, 25, 26, 28]. Также повышался уровень лимфоцитов с наличием Fas-рецепторов – CD 95, ответственных за апоптоз клеток иммунной системы [8, 26].

В последние годы появились исследования, изучавшие не только состояние фагоцитоза, Т-, В-клеточного звена иммунной системы, но и цитокиновую регуляцию иммуно-воспалительных реакций. Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций, в случае несостоятельности последних их синтез возрастает, они попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления – системная воспалительная реакция (СВР) или острофазовый ответ на уровне организма. Регуляция защитных реакций организма цитокинами происходит не только в рамках иммунной системы, но и на уровне целостного организма, где они осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [3, 13, 29]. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом. Так активированные антигенпредставляющие клетки (макрофаги и дендритные клетки) продуцируют цитокины, регулирующие дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (адаптивный иммунитет). К этой группе относят ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН γ . Одновременно происходит выработка противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) CD4-лимфоцитами.

Установлено, что у детей с рецидивирующим течением первичного хронического пиелонефрита с сохранной функцией почек в активной стадии заболевания наряду с признаками выраженного нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижения неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности, отмечаются высокие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) в сыворотке крови. В стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии у них сохранялись значительные изменения иммунологической реактивности, а при наступлении полной клинико-лабораторной ремиссии выявлялись сдвиги только отдельных показателей иммунитета (понижение уровня ИГ G и значений НСТ-теста, небольшое повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови) [11, 20, 23].

В исследовании Пекаревой Н.А. (2011) показано, что у детей с вторичным обструктивным пиелонефритом вне зависимости от его обострения или полной клинико-лабораторной ремиссии

имеет место активация Th-2 опосредованного иммунного ответа и клеточной деструкции на системном и местном уровне. На это указывает увеличение содержания ИЛ-4, ЦИК, ИГА, уровня аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови, а также ИЛ-4 в моче. В стадии обострения пиелонефрита у этих детей происходит увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, лактоферрина в сыворотке крови, а ИЛ-1 β , ИЛ-8 и лактоферрина – в моче. В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания сохраняется активность воспалительного процесса на системном и местном уровнях в меньшей степени выраженности. Увеличение ИЛ-8 в моче свидетельствует о прогрессировании нефросклероза [20].

Используемая этиотропная антибактериальная терапия ИМС оказывает ингибирующее влияние на все клеточные элементы иммунной системы, кроме того, отмечается рост антибиотикорезистентности микрофлоры. В условиях иммунной недостаточности, обуславливающей повышение антибактериальной резистентности и связанной с дефектом специфического иммунного ответа, увеличивается значение иммунотерапии как патогенетического мероприятия, направленного на ускорение элиминации причинного фактора воспаления в органах мочевой системы [12]. Задачей современной иммунокорректирующей терапии (ИКТ) является снижение медикаментозной нагрузки, необходимой для элиминации возбудителя, за счет восстановления функций иммунной системы.

При назначении ИКТ необходимо соблюдать ряд правил [11, 15]: 1) клинический приоритет (рецидивирующий, затяжной характер ИМС, пиелонефриты на фоне ПМР, тяжелых аномалий развития; гнойные заболевания почек; пиелонефрит у часто болеющих детей; пиелонефрит, вызванный госпитальными штаммами и микст-инфекцией); 2) «селективность» назначения; 3) короткий или прерывистый курс; 4) иммунологический мониторинг.

Иммуномодуляторы применяются у больных с недостаточной противоинфекционной защитой в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, желателно с первого дня их применения. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета можно назначать как с выявленными, так и не выявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. на основании клинической картины [1, 13, 26].

Как показал анализ литературы, роль иммунной системы в патогенезе и исходе ИМС не вызывает сомнений. Однако малоизученными остаются изменения иммунного ответа при остром пиелонефрите, цистите, врожденных аномалиях развития мочевой системы, неосложненных ИМС. Недостаточно изучены и дискуссионны такие вопросы как интенсивность фагоцитоза, роль апоптоза, характер системного и местного цитокинового ответа, отсутствуют данные о фенотипировании субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, их активации, адгезивных свойствах нейтрофилов при ИМС, определяемых наиболее точным методом – проточной цитометрией.

Неудовлетворительные результаты традиционной этиотропной антибиотикотерапии во многом обусловлены наличием вторичного иммунодефицитного состояния у пациентов с вторичным пиелонефритом. На современном этапе нефрологии детского возраста представляется важным с позиций патогенеза дальнейшая разработка новых объективных подходов к своевременной диагностике, комплексному этиопатогенетическому лечению ИМС у детей с дифференцированным применением иммуномодуляторов для уменьшения развития клеточных повреждающих механизмов, способствующих нефросклерозу.

Литература

1. Афиногенова В.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. – 2010. – №4. – С. 9-13.
2. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 9-14.
3. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
4. Возрастные особенности иммунитета у детей. Лекция для врачей. – М., 2008. – 36 с.
5. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов, Л.В. Козловская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
6. Ермоленко В.М. Инфекция мочевых путей и её лечение в возрастном аспекте // Лечащий врач. – 2012. – №8. – С. 8-11.
7. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Артемьева Е.Н. Противорецидивная терапия ИМВП у детей // Consilium medicum. – 2005. – №2. – С. 20-23.
8. Ивлева Е.П. Значение показателей иммунной системы в прогнозировании течения пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2006. – 18 с.

9. Игнатъев С.В. Иммунные нарушения и их коррекция при обструктивном пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ...к.м.н., Оренбург, 2009. – 23 с.
10. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита В.Н. Синюхин, Л.В. Ковальчук, Л.А. Ходырева, И.В. Чирун // Урология. – 2002. – №1. – С. 7-11.
11. Кириллов В.И. Иммунологические нарушения при инфекции мочевой системы и методы их коррекции // Инфекция мочевой системы у детей: Рук-во для врачей / Под ред. В.В. Дина, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. – М.: ООО «М-Арт», 2011. – Гл. 4. – С. 102-132.
12. Кириллов В.И., Зайцева О.В., Богданова Н.А. Эффективность иммунокоррекции с помощью синтетического дипептида при пиелонефрите у детей // Вопр. современ. педиатрии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 24-29.
13. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л.В. Ковальчук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
14. Козлова В.В. Клинико-патогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 26 с.
15. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). – М., 2011. – 44 с.
16. Лекции по педиатрии. Том 9. Иммунология // В.Ф. Демин, С.О. Ключников, И.Г. Козлов, А.П. Продеус. – РГМУ, Москва, 2010. – 320 с.
17. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 55 с.
18. Михеева Н.М. Оптимизация подходов к терапии инфекции мочевой системы у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Барнаул, 2011. – 20 с.
19. Музыченко З.Н. Осложненные инфекции мочевыводящих путей у детей // Рос. педиатрич. журнал. – 2010. – №1. – С. 28-32.
20. Пекарева Н.А. Патогенетическое значение изучения динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №3. – С. 23-27.
21. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС» // Эксперим. и клинич. урология. – 2012. – №2. – С. 78-83.
22. Пиелонефрит и гломерулонефрит у детей / Н.И. Аверьянова, И.А. Шипулина, А.Е. Жуйков, Н.Ю. Зарницына, Л.А. Кичигина, Е.А. Вельдер. – Ухта: УГТУ, 2001. – 179 с.
23. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Лавров О.В. Коррекция иммунофаном нарушений неспецифической резистентности у детей с обструктивным пиелонефритом // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №3. – С. 83-85.
24. Рафальский В.В. Острые инфекции почек: вопросы фармакотерапии // Фарматека. – 2008. – №19. – С. 31-37.
25. Сависько А.А. Клинико-иммунологические критерии хронизации пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, Ростов-на-Дону, 2009. – 24 с.
26. Сафина А.И. Использование препарата полиоксидоний в комплексной терапии пиелонефрита у детей // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, №4. – С. 468-473.
27. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. – 2009. – Т.13, №3. – С. 42-48.
28. Файзрахманова Е.Э. Клинико-иммунологическое значение селена при хроническом пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Казань, 2011. – 23 с.
29. Хаитов Р.В., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 352 с.
30. Цыгин А.Н. Инфекция мочевыводящих путей у детей // Педиатрич. фармакология. – 2010. – Т.7, №6. – С. 39-43.
31. Эрман М.В. Инфекция мочевой системы // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т.2, №1. – С. 61-67.
32. Amarante J., Anderson P.J., Gordon I. Impaired Drainage on Diuretic Renography Using Half-Time or Pelvic Excretion Efficiency is not a Sign of Obstruction in Children with a Prenatal Diagnosis of Unilateral Renal Pelvic Dilatation // J. Urol. (Baltimore). – 2003. – V.169, N5. – P. 1828-1831.
33. Anatoliotaki M., Galakis E., Schinaki A. et al. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece // Pediatr Infect Dis. – 2007. – V.39, N.8. – P. 671-675.
34. Bartoli F., Gesualdo L., Paraies G., Caldarulo E. Renal expression of mocyte chemotactic protein-1 epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis // J. Pediatr. Surg. – 2000. – V.35, N4. – P. 569-572.
35. Bidet P., Bonarcorsi S., Bingen E. Virulence factors and pathophysiology of extraintestinal pathogenic Escherichia coli // Arch. Pediatr. – 2012. – V.3, N19. – P. 80-92.
36. Chen P.C., Chanq L.Y., Lu C.Y. et al. Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2013. – Sep. 21. – P. 1684-1182.

37. Cheng C.H., Tsau Y.K., Kuo C.Y. et al. Comparison of extended virulence genotypes for bacteria isolated from pediatric patients with urosepsis, acute pyelonephritis, and acute lobar nephronia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010. – V.29, N8. – P. 736-740.
38. Gallegos J., Márquez S., Morales K., Peña A. Etiologic and antibiotic susceptibility profile of the first episode of febrile urinary tract infection. *Rev // Chilena Infectol.* – 2013. – V.30, N5. – P. 474-479.
39. Hewitson J.D. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple // *Am. J. Renal. Physiol.* – 2009. – V.296, N6. – P. 1239-1244.
40. Hilbert D.W., Paulish-Miller T.E., Tan C.K. et al. Clinical *Escherichia coli* isolates utilize alpha-hemolysin to inhibit in vitro epithelial cytokine production // *Microbes Infect.* – 2012. – N14. – P. 628-638.
41. Mak R.H., Kuo H.J. Pathogenesis of urinary tract infection: an update // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2006. – N18. – P. 148-152.
42. Onen A., Javanthy V.R., Koff S.A. Long-term Follow-up of Prenatally Detected Severe Bilateral Newborn Hydronephrosis Initially Managed nonoperatively // *J. Urol. (Baltimore).* – 2002. – V.168, N3. – P. 1118-1120.
43. Osama Bassium Al-Saffar. Reactive Oxygen Species Induced by Enterobacteriaceae in Human Uroepithelial Cells // *J. of Madent. Alelem. College.* – 2010. – V.2, N2. – P. 12-17.
44. Ragnarsdottir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – V.2, N2. – P. 18-28.
45. Saki Malehi A., Hajizaden E., Ahmadi K., Kholdi N. Modeling the Recurrent Failure to Thrive in Less than Two-year Children: Recurrent Events Survival Analysis // *J. Res. Health Sci.* – 2014. – V.14, N1. – P. 96-99.
46. Salo J., Sevander J.J., Tapiainen T. et al. Biofilm formation by *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections // *Clin. Nephrol.* – 2009. – V.71, N5. – P. 501-507.
47. Schaier M., Jocks T., Grone H-J., Ritz E. Retinoid agonist isotretinoin ameliorates Obstructive Renal Injury // *J. Urol. (Baltimore).* – 2003. – V.170, N4. – P. 1398-1402

Информация об авторе

Плешкова Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: el_e_na@mail.ru