

- C. Wagner, F. Greer // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 5. — P.1142—1152.
13. *Lapillonne, A.* Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 74. — P.71—75.
  14. Low Maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study / P. Mahon [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2009. — Vol. 24. — P.663—668.
- REFERENCES**
1. Osteopenia in extremely low birth weight infants / A. Horsman, S. Ryan, P. Congdon [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1989. — Vol. 64. — P.485—488.
  2. *Dabezies, E.* Fractures in very low birth weight infants with rickets / E. Dabezies, P. Warren // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1997. — Vol. 335. — P.233—239.
  3. Bone mineralization in former very low birthweight infants fed either human milk or commercial formula: one year follow-up observation / S. Abrams, R. Schanler, R. Tsang [et al.] // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114 — P.1041—1044.
  4. *Sparks, J.* Human intrauterine growth and nutrition accretion / J. Sparks // Semin. Perinatol. — 1984. — Vol. 8. — P.74—93.
  5. Osteopenia of prematurity: national survey and review of practice / C.M. Harrison [et al.] // Acta Paediatr. — 2008. — Vol. 97. — P.407—413.
  6. *Johnson, C.B.* Neonatal rickets: metabolic bone disease of prematurity / C.B. Johnson // Neonatal. Netw. — 1991. — Vol. 9. — P.13—17.
  7. Nutritional Needs of Preterm Infant. Pediatric Nutrition Handbook / R.E. Kleinman, ed. — American Academy of Pediatrics Elk Grove (IL). — 6th ed. — 2009. — P.76—112.
  8. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo [et al.] // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P.969—974.
  9. *De Curtis, M.* Enteral nutrition in preterm infants. Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition / M. De Curtis, J. Rigo; S. Guandalini, ed. — London: Taylor & Francis, 2004. — 599 p.
  10. European Society for Paediatrics Gastroenterology. Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants / C. Agostoni [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol. 50 — P.1—9.
  11. *Rauch, F.* Skeletal development in premature infants. a review of bone physiology beyond nutritional aspects / F. Rauch, E. Schoenau // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2002. — Vol. 86. — P.82.
  12. *Wagner, C.* Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents: section on Breastfeeding, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics / C. Wagner, F. Greer // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 5. — P.1142—1152.
  13. *Lapillonne, A.* Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 74. — P.71—75.
  14. Low Maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study / P. Mahon [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2009. — Vol. 24. — P.663—668.

© О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова, А.С. Фоктова, 2013

УДК 616.6-003.261-053.31

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

**ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА ЧУГУНОВА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, тел. 8-903-722-75-70, e-mail: ol\_chugunova@mail.ru  
**МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА ШУМИХИНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: marina.shumikhina@gmail.com  
**СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА ДУМОВА**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: s-dumova16@mail.ru  
**АННА СЕРГЕЕВНА ФОКТОВА**, аспирант кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: anilina@mail.ru

**Реферат.** Статья посвящена вопросам патогенеза, диагностики, особенностям клинического течения инфекции органов мочевой системы (ИОМС) у новорожденных и детей раннего возраста. Подробно рассматриваются подходы к терапевтической коррекции и профилактике обострений инфекционно-воспалительного процесса. Подчеркивается значение нарушений клеточного энергообмена и развития нефросклероза у детей с рецидивирующей ИОМС, что требует наряду с применением антибиотиков и уроантисептиков включения в терапию энерготропных и антисклеротических препаратов.

**Ключевые слова:** инфекция мочевой системы, новорожденные, дети, лечение.

## PATTERN OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN NEWBORN AND INFANCY, FEASIBILITY OF THERAPEUTICS

**OLGA L. CHUGUNOVA, MARINA V. SHUMIKHINA, SVETLANA V. DUMOVA, ANNA S. FOKTOVA**

**Abstract.** This paper is about pathogenesis, diagnostics and special aspects of clinical progression of urinary tract infection (UTI) in newborn and infants. Therapeutic treatment and prophylactics of recurrences of infection described

detailed. Value of cellular power interchange and progression of nephrosclerosis in children with recurrent UTI has marked, that is why including of anabolic and antisclerotic together with antibiotic medications is necessary.

**Key words:** urinary tract infection, newborn, children, treatment.

**Н**а долю инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы (ОМС) приходится большинство из нозологических форм нефропатий в детском возрасте. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном нарастании частоты инфекции органов мочевой системы в детском возрасте. Среди детей раннего возраста (первых трех лет жизни) эта патология встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [1, 2, 3].

Возникновению патологии ОМС у детей раннего возраста способствует морфофункциональная незрелость почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний, предшествующих реанимационных мероприятий [1, 4]. Малосимптомность и неспецифичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у новорожденных и детей первых трех лет жизни затрудняет своевременную их диагностику, что способствует хронизации процесса из-за позднего проведения адекватной терапевтической коррекции [5, 6, 7]. Особенностью заболеваний почек у новорожденных и грудных детей является своеобразный фон — морфологическая незрелость почечной ткани и недифференцированность нефронов в функциональном отношении [8, 9]. У новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, поздно диагностируемые и рано приводящие к развитию хронической болезни почек и инвалидизации пациентов. Гипоксия и наступающие вследствие этого расстройства микроциркуляции в почечной ткани, являются одним из ведущих факторов развития инфекционно-воспалительного процесса в почках [5].

Большое влияние на формирование нефропатий у детей оказывают **нарушения клеточного энергообмена** при различных патологических процессах. Изучение нарушений клеточного энергообмена особенно важно у новорожденных и детей раннего возраста, так как митохондриальные дисфункции усугубляют течение патологического процесса и способствуют склерозированию почечной ткани. Митохондриальные нарушения — обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома [10]. Воздействие лекарственных препаратов, неблагоприятных факторов окружающей среды, длительное течение заболевания могут вызывать оксидативное повреждение митохондрий, приводя к их различным дисфункциям. Нарушения клеточной энергетики способствуют развитию полисистемных поражений. В первую очередь, страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная мышечная системы, эндокринные органы, тубулярные отделы нефрона. Проявления патологических состояний этих органов и систем могут быть выражены в различной степени: от повышенной утомляемости в рамках синдрома хронической усталости до тяжелых органических поражений органов и систем (кардиомиопатии, гипопаратиреоз, проксимальная тубулопатия, болезни соединительной ткани). Изменения митохондрий являются существенным компонентом патогенеза нефропатий, что необходимо учитывать в терапии [11].

Трудности определения локализации патологического процесса, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, явились причиной появления в отечественной и зарубежной литературе термина «инфекция органов мочевой системы» (ИОМС), под которым понимается инфицированность и воспалительные изменения любых отделов мочевой системы без специального указания на ее уровень (мочевыводительный тракт или почечная паренхима) [1].

**Шифры по МКБ-10** заболеваний, относящихся к группе инфекции мочевой системы:

N10. Острый тубулоинтерстициальный нефрит (включает острый инфекционный интерстициальный нефрит — пиелонефрит).

N11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (включает хронический инфекционный интерстициальный нефрит — пиелонефрит).

N11.0. Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

N11.1. Хронический обструктивный пиелонефрит (включает хронический пиелонефрит, связанный с аномалией; перегибом; обструкцией; стриктурой лоханочно-мочеточникового соединения, тазового сегмента мочеточника).

N11.8. Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты (включает необструктивный хронический пиелонефрит).

N12. Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный, как острый, так и хронический (включает пиелонефрит БДУ).

N30. Цистит.

N30.0. Острый цистит.

N30.1. Интерстициальный цистит (хронический).

N30.2. Другой хронический цистит.

N30.8. Другие циститы.

N30.9. Цистит неуточненный.

N39.0. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

R39.3. Инфекция мочевых путей новорожденного.

P00.1. Поражения плода и новорожденного, обусловленные болезнями почек и мочевых путей матери.

**Инфекция органов мочевой системы**, объединяющая пиелонефрит (ПН), инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП), цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, обнаруживается у новорожденных наиболее часто из всех нефропатий (в 37% случаев) [12].

**Пиелонефрит** — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, канальцев и интерстиция, проявляющаяся картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста, характеризующаяся лейкоцитурией и бактериурией и обязательным нарушением функционального состояния почек. Согласно исследованиям J. Winberg (1988) [13], в перечне наиболее значимых заболеваний почек в индустриально развитых странах пиелонефрит занимает первое место и встречается у детей первого года жизни с частотой 1:100. В последние годы пиелонефрит относят к инфекционному (бактериальному) варианту тубулоинтерстициального нефрита, что нашло отражение в шифрах по МКБ-10 болезней мочевой системы.

**Цистит** — воспалительное заболевание мочевого пузыря. Особенности анатомического строения стенки мочевого пузыря у детей раннего возраста, способствующие возникновению цистита:

- малый объем мочевого пузыря;
- более тонкая слизистая и меньшее (по сравнению со взрослыми) развитие желез слизистого слоя;
- богатая васкуляризация стенки;
- разрастание интерстициальной ткани;
- слабое развитие мышечной оболочки и сфинктеров;
- короткий интрамуральный отдел мочеточников.

Эквивалентом дизурических явлений у новорожденного ребенка могут быть выраженное беспокойство перед мочеиспусканием и во время него, плач, натуживание, покраснение лица, прерывистость мочеиспускания, слабость мочевой струи [14].

**Асимптоматическая бактериурия** характеризует течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы преимущественно у новорожденных детей, проявляющаяся бактериурией без лейкоцитурии и протекающая без выраженной клиники. Асимптоматическая бактериурия (АБ) нередко диагностируется у относительно здоровых новорожденных при отсутствии клинических и лабораторных (лейкоцитурии) признаков инфекционно-воспалительного заболевания. При АБ придается большая значимость состоянию иммунного статуса. Патогенез АБ достаточно сложен, в последнее время высказывается мнение о ее эндогенном происхождении. Источником бактериурии может становиться кишечник. Асимптоматическая бактериурия является фактором риска формирования пиелонефрита и др. [15].

**Классификация инфекции мочевой системы** (Winberg, 1987)

*Уровень поражения.*

Инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит).

Инфекция нижних мочевых путей (цистит, уретрит).

*Клинические проявления.*

Симптоматическая.

Бессимптомная (изолированная бактериурия).

*Наличие факторов, осложняющих течение и способствующих рецидивированию инфекции мочевой системы.*

Осложненная.

Неосложненная.

*Течение:*

острое;

хроническое:

а) редко рецидивирующее;

б) часто рецидивирующее;

в) непрерывно рецидивирующее.

В периоде новорожденности ПН чаще встречается у мальчиков, в грудном возрасте частота заболевания у детей обоего пола примерно одинакова. С увеличением возраста ПН встречается у девочек в 6—10 раз чаще, чем у мальчиков, что объясняется особенностями мочевых путей девочек [1, 15].

**Этиология.** По данным различных авторов, этиологическим фактором развития пиелонефрита у детей первых трех лет жизни чаще всего являются различные штаммы кишечной палочки (до 75%), реже обнаруживаются клебсиелла, протей, энтерококки, стафилококк и др. Однако развитие ПН определяется не только количественными характеристиками бактериурии, но и

особенностями микро- и макроорганизма. Уропатогенные штаммы микробов отличаются способностью к адгезии (прилипанию) к эпителию мочевыводящих путей. Для них характерны высокие темпы роста. Затяжное и рецидивирующее течение пиелонефрита может быть связано с воздействием микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida*. У детей раннего возраста пиелонефрит развивается, как правило, при нарушении уродинамики или нестабильности цитомембран. Большое значение в возникновении ПН у детей имеет нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [1, 2, 14, 16]. Дисрегуляция системы кишечного микробиоценоза со снижением колонизационной резистентности кишечника и увеличением условно-патогенной флоры считается одним из научно обоснованных механизмов инфицирования мочевого тракта у детей первых трех лет жизни [1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Особенности макроорганизма в известной степени определяют высокий риск инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. Прежде всего — это наличие малых или больших врожденных аномалий ОМС и нарушения уродинамики. Установлено, что в 90,3% случаев в основе развития ПН лежат морфологические аномалии развития мочевого тракта. В связи с этим понятен интерес исследователей к изучению врожденных пороков развития ОМС, составляющих от 1/10 до 1/3 всех аномалий органов в популяции [1, 15]. Однако наличие обструкций в мочевой системе не всегда реализуется в ПН, а только в условиях неблагоприятных внешних воздействий [21]. Известно большое разнообразие различных мутагенов, тератогенов, включая ряд лекарственных препаратов, оказывающих губительное влияние на развитие плода в целом и ОМС в частности. На возникновение пиелонефрита у новорожденных влияют такие предрасполагающие факторы, как позднее прикладывание к груди, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Исследователями доказано, что бактериальные инфекции ОМС у новорожденных чаще возникают при нарушении микрофлоры кишечника.

**Патогенез.** Наиболее характерным для детского возраста является восходящий путь проникновения инфекции в мочевую систему. Гематогенное инфицирование свойственно новорожденным и детям первых месяцев жизни со сниженным иммунитетом. Убедительных данных о наличии лимфогенного пути передачи инфекции до настоящего времени нет. Важным фактором, способствующим развитию инфекции мочевой системы, является периуретральная колонизация. Периуретральная флора, представленная в основном грамотрицательными бактериями, включает микроорганизмы, преимущественно вызывающие инфекцию мочевыводящей системы у детей раннего возраста: *Escherichia coli* — 40—60—90%, *Klebsiella* — 7—20%, *Proteus mirabilis* — 9—16%. Грамположительная кокковая флора (энтерококки, стафилококки, стрептококки) при симптоматической бактериурии определяется в 10—20% случаев. Нередко встречаются ассоциации микроорганизмов (*E. coli* + *Proteus*, *E. coli* + *Klebsiella*, *E. coli* + *Enterococci*), вирусная инфекция (аденовирусы, энтеровирусы Коксаки В и др.) [15, 18]. Микроорганизмы также могут проникать в мочевой пузырь, минуя уретру, путем так называемой транслокации из кишечника [22]. Исследования последних лет свидетельствуют о генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям органов мочевой системы. Мутации ге-

нов Рах2 и АТ2 приводят к формированию врожденных аномалий мочевого системы как на органном, так и на тканевом уровне, что, в свою очередь, снижает местную резистентность к инфекции и способствует развитию воспаления [22, 23, 24, 25]. Тем не менее ведущее значение в развитии микробно-воспалительного процесса в почках имеют нарушения уродинамики, из них наиболее часто встречается пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) [14, 26, 27].

**Клиническая картина.** Наиболее часто пиелонефрит у детей раннего возраста протекает латентно, без явных клинических проявлений или малосимптомно, что приводит к поздней диагностике, когда уже имеют место тяжелые повреждения почечной паренхимы, и формируется хроническая почечная недостаточность (ХПН) [1, 12, 28, 29]. Возможность латентного течения пиелонефрита во многом объясняется снижением иммунных сил детского организма, способствующим скрытому развитию болезненного процесса. В раннем возрасте ребенок склонен к генерализации инфекции. Дети раннего возраста вызывают особое беспокойство в плане развития ИОМС в связи с малосимптомностью течения, а также более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани. Быстрая и значительная деструкция ткани у новорожденных является следствием даже острого воспалительного пиелонефритического процесса. Тем не менее исследования последних лет подтверждают, что ранняя диагностика и адекватная терапия инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденных и детей первого года жизни предотвращает дальнейшее повреждение почек и тем самым уменьшает вероятность хронизации процесса и инвалидизации пациентов [1, 6, 30, 31].

ИОМС в неонатальном периоде редко течет изолированно, и клиническая картина у новорожденных обычно обусловлена сопутствующей патологией. У больных данной возрастной группы нередко отсутствуют симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС у детей старшего возраста. В клинике большинства новорожденных доминируют неспецифические признаки: симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы, дисфункция кишечника.

Клиническая картина ПН у детей раннего возраста достаточно полиморфна (табл. 1). Первые симптомы чаще появляются на 2—4-й нед жизни. У новорожденных детей в постренимационном периоде забо-

левания ОМС редко бывают изолированными. Яркая их клиническая картина возникает обычно только вследствие грубых пороков развития почек. На первый план выступают симптомы поражения ЦНС, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [1, 5, 7, 15, 16].

**Диагностика.** Основными лабораторными анализами, подтверждающими течение ПН, являются:

1) *общий анализ мочи*, в котором выявляются лейкоцитурия от 15—20 в поле зрения (что более характерно для патологии дистальных отделов мочевой системы) до сплошь все поля зрения (наиболее часто встречается при пиелонефрите), бактериурия, а также отмечается нейтральная или щелочная реакция мочи, мутность мочи, наличие солей, умеренная протеинурия от следовой до 0,0 г/л (однако при пороках развития почек, наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса протеинурия может быть более выраженной);

2) *посев мочи*, где наиболее часто высеваемым возбудителем является кишечная палочка, реже встречаются клебсиелла, синегнойная палочка, протей;

3) *общий анализ крови*, в котором подтверждается воспалительный характер патологического процесса: лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Для ИОМС прежде всего характерна бактериурия. Рост более 100 000 колониеобразующих единиц (КОЕ) в свежесобранной моче является основным отличием истинной бактериурии от простой контаминации.

Оценка результатов посева мочи у детей раннего возраста:

- за рубежом у детей первого года жизни распространено исследование мочи, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря. Любой рост бактерий, выявляемый при данном методе забора мочи, считается значимым в плане развития инфекции мочевой системы. В России данный метод не нашел широкого распространения;

- диагностически значимым является выделение 1000 КОЕ в мл мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря;

- при выделении микроорганизма в монокультуре из свежесобранной мочи (собранный в стерильную емкость при свободном мочеиспускании) в титре  $>10^5$  КОЕ в мл, этот возбудитель может считаться этиологически значимым, даже в случае отсутствия характерной клинической картины ИМС;

Таблица 1

Особенности клинической картины пиелонефрита у детей

Признаки	Дети первого года жизни	Дети старшего возраста
Дебют заболевания	Преобладание симптомов общеинфекционного характера	Сочетание симптомов общеинфекционного характера, болевого и дизурического синдромов
Симптомы интоксикации	Выражены вплоть до нейротоксикоза	Зависят от характера течения, возраста, наличия обструкции
Менингеальные знаки	Возможны	Крайне редко
Лихорадка	Фебрильная, реже субфебрильная, возможны беспричинные подъемы температуры	Фебрильная, реже субфебрильная, часто беспричинные подъемы температуры
Срыгивание, рвота	Частые срыгивания, возможна рвота	Рвота при выраженной интоксикации
Боли в животе, поясничной области	Эквивалент боли — беспокойство	Присутствуют
Нарушение мочеиспускания	Учащенное или редкое, вплоть до острой задержки мочи	Недержание мочи, редкое или учащенное, безболезненное
Кишечный синдром	Нередко, чаще в дебюте заболевания	Редко
Гепатолиенальный синдром	У 1/3 детей	Редко

• если образец взят у ребенка с симптомами инфекции органов мочевой системы или на фоне приема антибактериальных препаратов, то выделение возбудителя даже в титре  $>10^2$  КОЕ/мл может считаться этиологически значимым;

• у новорожденных этот уровень не достигается в связи с более коротким временем присутствия бактерий в моче, поэтому повторный высев одного и того же возбудителя у детей первых трех месяцев жизни, независимо от количества, должен рассматриваться как бактериурия, особенно при наличии других симптомов ИОМС [30, 32, 33].

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования мочи является сбор анализов до начала антибактериальной терапии. Отсутствие бактериурии при проведении посевов может быть связано с влиянием антибактериальной терапии, образованием L-форм, наличием микроорганизмов, не выявляемых при обычном микробиологическом исследовании [12, 16].

К дополнительным методам обследования детей относят выявление более редких возбудителей инфекции (хламидии, микопlasма, уреаплазма, грибы, микобактерии туберкулеза), исследование гуморального и клеточного иммунитета. Также дополнительными исследованиями, позволяющими определить пиелонефритический процесс, являются:

1) биохимическое исследование мочи, выявляющее нарушения канальцевых функций почек (снижение ацидоаммиогенеза, оксалурия, уратурия, фосфатурия и кальциурия);

2) биохимический анализ крови, позволяющий определять степень активности воспалительного процесса и функцию почек (белок, фракции, мочевины, С-реактивный белок);

3) ультразвуковое исследование почек, выявляющее anomalies развития почек. По данным УЗИ отмечается также увеличение почек, снижение (в острую фазу) или повышение эхогенности паренхимы почек, осуществляется оценка интратенальной гемодинамики (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография почечных сосудов). Высокая чувствительность метода позволяет выявить инфилтративно-склеротические процессы в почечной паренхиме на ранних этапах и обеспечивает возможность длительного динамического наблюдения за больными пиелонефритом [22, 34, 35];

4) при цистографии устанавливается наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и клапана задней уретры; по данным урографии и реносцинтиграфии почек определяется нарушение функции почек [16, 30, 32, 33, 36]. В частности, результаты исследования А. Ноберман и соавт. [37], подтвердили высокую распространенность уродинамических нарушений у детей раннего возраста — у 39% детей с ИОМС был обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

5) динамическая нефросцинтиграфия проводится для визуализации и оценки функционального состояния почек (степени перфузии органа, скорости клубочковой фильтрации, выделительной функции). Статическую скintiграфию рекомендуют для определения количества функционирующей паренхимы, наличия очаговых образований (рубцов) в почке, позволяющих диагностировать рефлюкс-нефропатию [37, 38].

Исследователями последних лет было обращено внимание на значительное повышение уровня прокаль-

цитонина (PCT) в плазме у детей с ИМС [39]. У детей с нефросклерозом концентрация его в плазме в 1,5 раза превышает таковую у больных без структурных изменений в почках. Тем не менее у новорожденных детей прокальцитонин в первую очередь является маркером системной воспалительной реакции.

Наибольшие трудности у новорожденных детей представляет дифференциальная диагностика ПН с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП). В данном вопросе важную роль играет определение энзимии и уровня бета-2-микроглобулина (Б-2-МГ) в крови и моче, поскольку без вовлечения в процесс почечной ткани активность ферментов и нарастание значений Б-2-МГ у пациентов с ИМВП выражены незначительно. При ПН повышается активность всех ферментов мочи, за исключением холинэстеразы (ХЭ). Наиболее выражен уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 6 раз превышает норму), а также гамма-глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ) (в 3 раза). Обращает на себя внимание значительное увеличение содержания Б-2-МГ в моче (в 20—25 раз) при повышении его в сыворотке крови только в 1,3 раза [12].

**Инфекция мочевыводящих путей** — инфекционно-воспалительное заболевание нижних отделов мочевой системы, не затрагивающее почки, которое можно диагностировать у детей неонатального периода при выявлении только мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, протеинурии и бактериурии, у которых не было изменений по данным рентгенологических и ультразвуковых методов исследования метаболических нарушений, не отмечались изменения воспалительного характера в анализе крови, а также не было нарастания энзимии и увеличения уровня Б-2-МГ в крови и моче. В случае обнаружения нарушения уродинамики, наличия anomalies развития почек, воспалительных изменений в крови, мочевого синдрома, бактериурии, метаболических изменений, снижения концентрационной функции почек, выявления значительной ферментурии и повышения Б-2-МГ в моче можно предположить развитие вторичного (обструктивного) **пиелонефрита**. Основные дифференциально-диагностические признаки инфекции верхних и дистальных отделов мочевой системы представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

**Основные дифференциально-диагностические признаки инфекции верхних и дистальных отделов мочевой системы**

Инфекция дистальных отделов мочевой системы (ИМВП)	Инфекция верхних отделов мочевой системы (пиелонефрит)
<i>Клинические симптомы</i>	
Температура отсутствует или субфебрильная	Высокая температура
Поллакиурия, дизурия, странгурия	Боли в пояснице или в животе
Симптомы интоксикации не выражены	Симптомы интоксикации выражены
<i>Лабораторные симптомы</i>	
СОЭ < 20 мм/ч	СОЭ > 20 мм/ч
Лейкоцитоз не выражен	Нейтрофильный лейкоцитоз
СРБ отрицательный	СРБ положительный
Уровень лактатдегидрогеназы в моче соответствует норме	Ферментурия — повышение уровня лактатдегидрогеназы в моче
Уровень бета-2-микроглобулина в моче не превышает норму	Увеличение уровня бета-2-микроглобулина в моче

Дети раннего возраста с ИОМС должны находиться под пристальным вниманием педиатров и нефрологов в связи с недостаточными клиническими проявлениями, кроме лихорадки, и более высокими уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани, чем у старших детей.

Американской Академией педиатров (1999) были разработаны следующие рекомендации по диагностике и лечению ИОМС у новорожденных и детей раннего возраста:

1) наличие ИОМС должно быть заподозрено у всех детей в возрасте от 2 мес до 2 лет с необъяснимой лихорадкой и проведено обследование;

2) детям раннего возраста с необъяснимой лихорадкой (без катаральных явлений) рекомендуется достаточно быстро назначать антимикробную терапию (до получения результатов посева мочи), а при выраженной степени интоксикации, дегидратации и снижении способности перорального усвоения питания — парентеральное введение антибактериальных средств;

3) сбор мочи для посева у детей первого года жизни рекомендовано осуществлять через катетеризацию мочевого пузыря, а также методом надлобковой пункции (данный метод используется за рубежом, но не нашел широкого применения в нашей стране);

4) при отсутствии положительного клинического ответа у детей раннего возраста с ИОМС на проводимую в течение 2 сут антимикробную терапию необходимо повторное исследование мочи;

5) дети в возрасте от 2 мес до 2 лет с ИОМС, получавшие парентеральное введение антибиотика, должны после этого пройти 7—14-дневный курс пероральной антибактериальной терапии;

6) после 7—10-дневного курса антибактериальной терапии и санации мочи, детям раннего возраста с ИОМС необходимо получать антимикробные препараты в терапевтических или профилактических дозах в течение 3—4 нед [30].

#### Лечение ИОМС у детей раннего возраста

В ближайшие 3 мес после первого эпизода ИОМС рецидивируют у большей части пациентов, в связи с

чем нередко требуется проведение повторных курсов антибактериальной терапии. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия ИОМС, зависят в конечном итоге эффективность лечения и прогноз болезни [38]. Основное место в терапии ИОМС занимают антибактериальные препараты широкого спектра действия, способные подавлять как грам-отрицательную, так и грамположительную флору в первую очередь цефалоспорины II и III поколения и защищенные пенициллины [16, 17, 30, 32, 33, 40]. Дозы антибактериальных препаратов для лечения ИОМС у детей раннего возраста представлены в табл. 3, 4.

Возможна «ступенчатая» схема лечения (один препарат назначается сначала парентерально, а затем перорально) [2, 16]. По результатам ряда исследований, у детей раннего возраста за последние несколько лет преобладающей является грамотрицательная флора, малочувствительная к цефалоспорином II поколения, что диктует необходимость постоянного мониторинга микрофлоры мочи для коррекции антибактериальной терапии. Необходимым звеном рациональной терапии ИОМС является определение чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. При необходимости производится смена антибактериального препарата. Курс лечения при пиелонефрите составляет 10—14 дней, при цистите — 7 дней [16, 32, 36].

**Профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы.** После окончания антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков. У детей раннего возраста наиболее часто применяется фурагин в дозе 6—8 мг/кг в сут на 2—4 нед. При наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса большинство исследователей склоняется к длительной антимикробной терапии в профилактических дозах, например нитрофурантоин 1—2 мг/кг однократно в сутки. Остается дискуссионным вопрос о необходимости детям с атакой пиелонефрита, но имеющим нормальные реносцинтиграфию и цистографию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов.

Таблица 3

#### Антибактериальные препараты для перорального применения при ИОМС у детей первых 2 лет жизни

Антибактериальный препарат	Суточная доза
Амоксициллин	20—40 мг/кг в сут (в 3 приема)
Амоксиклав	по 0,5 ч. л. суспензии (3 раза в сут)
Сульфаниламиды: триметоприм/сульфометоксазол (детям старше 1 мес жизни)	6—12 мг/кг триметоприма, 30—60 мг/кг сульфометоксазола в сут (в 2 приема)
Цефиксим	8 мг/кг в сут (в 2 приема)
Цефалексин	50—100 мг/кг в сут (в 4 приема)

Таблица 4

#### Антибиотики для парентерального введения, применяемые при ИОМС у детей первых 2 лет жизни

Антибиотик	Суточная доза
Цефтриаксон (роцефин)	75 мг/кг в сут (кратность введения каждые 24 ч)
Цефотаксим (клафоран)	75—150 мг/кг в сут (кратность — каждые 6 ч)
Цефтазидим (фортум)	50—150 мг/кг в сут (кратность — каждые 6 ч)
Цефазолин	50 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Гентамицин*	5,5 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Тобрамицин	5 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Амоксициллин	50—100 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Амоксиклав	30 мг/кг в сут (кратность — каждые 12 ч)

\* Гентамицин является нефро- и ототоксичным антибиотиком, применяется с большой осторожностью, под контролем уровня креатинина сыворотки крови, у детей, не имеющих нарушений почечных функций.

Профилактика может быть рекомендована детям младше 6 мес жизни с повторяющимися эпизодами ИОМС и детям с ПМР [32, 33, 36, 40]. В табл. 5 указаны основные препараты, применяемые для профилактики ИОМС у детей раннего возраста.

Таблица 5

**Препараты, наиболее часто применяемые для профилактики ИОМС у детей раннего возраста**

Название лекарства	Доза	Не применять
Нитрофурантоин	1—2 мг/кг/сут	—
Триметоприм-сульфаметоксазол	2 мг/кг/сут по триметоприму	У детей моложе 1 мес жизни
Цефалексин	2—3 мг/кг/сут	—

При антибактериальной терапии рекомендуется применение десенсибилизирующих препаратов и препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника [16].

Детям старше 1 года жизни, при отсутствии аллергических реакций, назначается курс противорецидивной фитотерапии. Имеются сведения об эффективности клюквенного сока при лечении инфекции мочевой системы. D. Zafrigi и соавт. обнаружили, что клюквенный сок препятствует адгезии *E. coli* (штаммы *P-fimbriae* и *1-fimbriae*) к уроэпителию [41].

При развитии интеркуррентных заболеваний необходимо проведение противорецидивного курса уроантисептиками и фитотерапии [2]. Однако при многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании влияния первичного ПМР и антибактериальной профилактики обострений пиелонефрита на формирование нефросклероза, проведенном E.H. Garin и соавт. в 2006 г., были получены противоречивые данные. При обследовании 218 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет через год после первой атаки пиелонефрита было установлено, что ПМР легкой и средней степени не влиял на частоту обострений воспалительного процесса в мочевой системе и не способствовал формированию нефросклероза. Также не было получено убедительных данных о положительном эффекте антибактериальной профилактики обострений инфекции на частоту рецидивов заболевания и образование рубцов в почечной паренхиме [42].

По данным российских исследователей [11, 43], при течении хронического пиелонефрита у детей определяется выраженное снижение активности митохондриальных ферментов, что свидетельствует о развитии тканевой гипоксии и вторичного дефицита L-карнитина, в связи с чем рекомендуется вводить в общепринятые терапевтические схемы препараты элькар 50—100 мг/кг сут, капли «Береш плюс» по 1 капле на 1 кг в сут, витамин B<sub>6</sub> 2 мг/кг в сут месячным курсом. Препараты целесообразно назначать после санации мочи и исчезновения симптомов интоксикации. При течении ИОМС на фоне ПМР или формирующейся рефлюкс-нефропатии в схемы энергокоррекции добавляется цитохром С по 2—4 мл в сут в/в или в/м с интервалом 2—3 дня № 10. При лечении пиелонефрита у детей раннего возраста необходимо учитывать, что почти в 70% случаев начало болезни связано с формированием хронического цистита, нередко протекающего латентно, в 49% случаев — с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипоплии гиперрефлекторному типу. В 45% пиелонефрит

развивается при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР) и имеет затяжное или хроническое течение [43]. При затяжном течении пиелонефрита в раннем возрасте рекомендуется проведение полного нефро-урологического обследования с целью выявления признаков функциональной или органической обструкции. УЗИ почек можно делать во время активности инфекционно-воспалительного процесса, при этом необходимо учитывать, что нормальные результаты антенатальной сонографии не исключают наличия врожденных пороков развития ОМС. Микционная цистография и экскреторная урография проводятся не ранее, чем через 1—2 нед после стихания воспалительного процесса. Урографию можно проводить начиная с 3-недельного возраста ребенка. Если результаты обследования оказались отрицательными, рекомендуется исследование мочи на микоплазму, уреоплазму, хламидии с введением в терапию (при положительных результатах) антибиотиков из группы макролидов [30, 32]. Тем не менее нет идеального протокола для наблюдения детей после перенесенной ИОМС; если вести «агрессивный протокол» (с проведением полного рентгеноурологического обследования), то большая доля выявления ПМР и предотвращения сморщивания, но в то же время исследователи указывают высокую стоимость и лекарственную нагрузку на пациента уросептиками [36].

Следующие правила могут помочь сократить риск возникновения ИМС у детей раннего возраста:

- 1) устранение расстройств мочеиспускания и запоров;
- 2) потребление адекватного количества жидкости;
- 3) режим принудительных мочеиспусканий.

Терапия обструктивного пиелонефрита проводится совместно с детским урологом. Решается вопрос о показаниях к оперативному вмешательству. I—II и III степени ПМР многие годы подвергаются консервативному ведению, в основе которого лежит главным образом длительная профилактика уросептиками. Мероприятия, направленные на нормализацию функции нижних мочевых путей, являются частью лечения больного ПМР. В том числе проводится эндоскопическая коррекция ПМР трансуретральным подслизистым введением различных материалов [44]. В последние годы показаниями к оперативному лечению ПМР служат высокая степень рефлюкса (IV—V) и непрерывно рецидивирующее течение пиелонефрита. Показанием к оперативному лечению в раннем возрасте являются все виды обструктивных уропатий, приводящие к задержке созревания почечной ткани, развитию вторичного пиелонефрита, который может приводить к возникновению уросепсиса.

Необходимо учитывать, что в раннем возрасте пиелонефрит протекает при выраженной нестабильности цитомембран и дисметаболических нарушений, поэтому уже через 3—4 дня после начала антибактериальной терапии целесообразно совместное назначение нижеперечисленных антиоксидантов и мембраностабилизаторов курсом не менее месяца: 1) витамин E 2 мг/кг 1 раз в сут в дневное время;

- 2) витамин B<sub>6</sub> 1 мг/кг 1 раз в сут в утреннее время;
- 3) ксидифон 2% раствор по 1 ч. л. 3 раза в день перед едой [6].

Пробиотики применяются после окончания антибактериальной терапии, а специфические фаги — при

длительном высеивании однотипного возбудителя из кишечника и мочи.

Появление у детей неонатального периода, особенно у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией после реанимационного лечения, даже малой грибковой инфекции (кожа, слизистые, грибы в моче), является показанием для назначения флуконазола в дозе 6 мг/кг для профилактики генерализации кандидозной инфекции. Наряду с этим следует проводить более углубленное обследование мочевой системы, включающее УЗИ почек и цистографию. Лечебные дозы флуконазола у новорожденных составляют 8—12 мг/кг в сут перорально или парентерально в течение 4—6 нед под контролем клинических и биохимических анализов крови, общих анализов мочи, результатов посева мочи [45].

Наиболее благоприятно протекает течение **пиелонефритического процесса** в случае ранней его диагностики, адекватной терапии и отсутствии грубых пороков развития почек (типа мультикистоза, поликистоза и гидронефроза). У 76,5% пациентов с инфекцией ОМС на фоне профилактических и лечебных мероприятий наблюдалась длительная клинико-лабораторная ремиссия пиелонефритического процесса [6, 12]. Проведение УЗИ почек детям начиная с рождения позволяет рано диагностировать пиелозктазию, гипоплазию и начинающуюся гидронефротическую трансформацию почек. В дальнейшем выявленный по данным цистографии ПМР, на фоне которого развился пиелонефрит, должен подвергаться лечению еще на первом году жизни.

**План диспансерного наблюдения детей с ИОМС:**

- Осмотры: педиатр — 1 раз в 1—2 мес; нефролог — 1 раз в 3 мес.
- Анализы мочи: клинический — 1 раз в 1 мес и при интеркуррентных заболеваниях;
- лечение вульвита, уретрита и др.;
- длительность наблюдения — 6 мес.

**Примерная схема диспансерного наблюдения детей с пиелонефритом:**

- Осмотры: педиатр — 1 раз в мес в течение первого года, далее — 1 раз в 3 мес; нефролог — 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее 1 раз в 6 мес (при снижении почечных функций — 1 раз в 3 мес); окулист — 1 раз в 6 мес.

- Анализы мочи: клинический — 1 раз в 10—14 дней в течение первых 6 мес, затем — 1 раз в мес и при интеркуррентных заболеваниях; посев мочи — 1 раз в 3—6 мес; биохимическое исследование мочи — 1 раз в 6—12 мес.

- Анализы крови: клинический — 1 раз в 6 мес и при интеркуррентных инфекциях; биохимический — 1 раз в год.

- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря: по показаниям от 1 раза в мес до 1 раза в 3—6 мес.

- Рентгеноурологическое обследование — по показаниям.

**Основные пути оздоровления:** режим, диета, этапный метод лечения, при интеркуррентных заболеваниях — курс уросептиков 5—7 дней.

Снятие с учета не ранее, чем через 5 лет полной клинико-лабораторной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре.

Таким образом, особенности организма новорожденного способствуют нередко быстрому прогрес-

сированию воспалительного процесса с развитием некротических и склеротических изменений в почечной ткани и других органах. Однако, по мнению большинства исследователей, при этом у новорожденных наблюдается и высокая пластичность, позволяющая при ранней диагностике и своевременном вмешательстве предотвратить неблагоприятные последствия, если они не определяются генетическими факторами. У детей от 2 мес до 2 лет жизни с лихорадкой всегда необходимо помнить о возможности развития ИОМС (частота этого заболевания в этой группе около 5%), несмотря на минимальные клинические проявления, кроме лихорадки, из-за возможности более быстрого повреждения почечной ткани, чем у старших детей. Диагноз базируется на правильном сборе мочи и ее посева, общий анализ мочи помогает лишь заподозрить диагноз. Визуализирующие методы необходимо применять всем детям с ИОМС. Однако остается дискуссионным вопрос, надо ли детям с перенесенным пиелонефритом, но имеющим нормальные цистографию и реносцинтиграфию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов. Стратегия диагноза и лечения зависит от врача, который будет назначать антибактериальную терапию незамедлительно или дожидаться результатов посева.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова, М.С.* Детская нефрология / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. — Л.: Медицина, 1989. — 456 с.
2. *Barratt, M.* Pediatric Nephrology/ M. Barratt, E. Avner, W. Harmon. — 4th ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — 1412 p.
3. *Zorc, J.* Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections / J. Zorc, D. Kiddoo, K. Shaw // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18 (2). — P.417—422.
4. *Клембовский, А.И.* Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте / А.И. Клембовский // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С.53—60.
5. *Маковецкая, Г.А.* К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Маковецкая, Т.В. Козлова // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1—2. — С.51—54.
6. *Чугунова, О.Л.* Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение / О.Л. Чугунова, С.В. Думова // Фармакотерапия детских болезней: руководство для врачей / под общ. ред. А.Д. Царегородцева. — М.: МИА, 2010. — С.724—734.
7. *Чугунова, О.Л.* Заболевания почек и мочевой системы / О.Л. Чугунова // Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С.553—582.
8. *Антонов, А.Г.* Гомеостаз новорожденного / А.Г. Антонов, Е.Е. Бадюк, Ю.А. Тилькиджи. — Л.: Медицина, 1984. — 184 с.
9. *Длоуга, Г.* Онтогенез почки / Г. Длоуга, И. Кршечек, Ю.В. Наточин. — Л.: Наука, 1981. — 184 с.
10. *Сухоруков, В.С.* Гетерогенность и клинико-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Сухоруков. — М., 1998. — 54 с.
11. *Клембовский, А.И.* Митохондриальные дисфункции при нефропатиях у детей / А.И. Клембовский // Материалы второго съезда педиатров-нефрологов России. — М., 2000. — С.151—154.
12. *Чугунова, О.Л.* Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Л. Чугунова. — М., 2001. — 56 с.

13. *Winberg, J.* Clinical Pyelonephritis of Infancy an often Overlooked Renal disease / J. Winberg // Bull. Int. Pediatr. Ass. — 1988. — Vol. 8, № 3. — P.285—295.
14. *Лопаткин, Н.А.* Детская урология: руководство / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев. — М.: Медицина, 1986. — 496 с.
15. *Папаян, А.В.* Неонатальная нефрология: руководство / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. — СПб.: Питер, 2002. — 448 с.
16. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова. — М., 2002. — 48 с.
17. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения (АРМИД): пособие для врачей / под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной. — М., 2002. — 22 с.
18. Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, О.В. Бухарин, В.А. Гриценко [и др.] // Нефрология и диализ. — 2001. — № 3 (4). — С.463—469.
19. *Campanella, S.* Urinary tract infection / S. Campanella, T. Kara // Starship Children's Healths Clinical Guideline. — 2007. — № 11. — P.1—6.
20. *Chon, C.H.* Pediatric urinary tract infections / C.H. Chon, F.C. Lai, D. Shortliffe // Pediatric Clinics of North America. — 2001. — Vol. 48. — P.6—8.
21. *Кириллов, В.И.* Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии пиелонефрита у детей раннего возраста / В.И. Кириллов // Педиатрия. — 1990. — № 2. — С.24—31.
22. *Серова, Г.А.* Инфекция мочевой системы у детей (обзор литературы) / Г.А. Серова, С.С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С.4—8.
23. *Dressler, G.* Pax2 in development and renal disease / G. Dressler, A. Woolf // Int. J. Dev. Biol. — 1999. — Vol. 43. — P.463—468.
24. *Niimura, F.* The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract / F. Niimura, V. Kon, I. Ichikawa // Curr. Opin. Pediatr. — 2006. — Vol. 18 (2). — P.161—166.
25. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage / M. Ruiz-Ortega, V. Esteban, Y. Suzuki [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2003. — Vol. 86. — P.21—26.
26. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study / K. Ismaili, M. Hall, A. Piepsz [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148 (2). — P.222—227.
27. *Sillen, U.* Vesicoureteral reflux in infants / U. Sillen // Ped. Nephrol. — 1999. — Vol. 13. — P.355—361.
28. *Van Dyck, M.* Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth / M. Van Dyck, S. Sidler, W. Proesmans // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P.759—762.
29. *Warady, B.A.* Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // Pediatric Nephrology. — 2007. — Vol. 22. — P.1199—2009.
30. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection / D.A. Bergman, R.D. Baltz, J.R. Cooley [et al.] // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103 (4). — P.843—852.
31. *Таболин, В.А.* Современное состояние вопроса перинатальной и неонатальной патологии почек / В.А. Таболин, И.Н. Кучинский // Заболевания почек у детей раннего возраста: сб. «Труды II МОЛГМИ-1980». — 1980. — Т. CLVI, вып. 31. — С.9—19. — (Сер. Педиатрия).
32. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management) / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK (Clinical Guideline). — August 2007. — 137 p. — URL: <http://nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54NICEGuideline.pdf>
33. American Academy of Pediatrics: Section on Urology Response to New Guidelines for the Diagnosis and Management of UTI. — Pediatrics. — March, 2012. — URL: <http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>
34. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / Е.Б. Ольхова, Е.М. Копылова, О.А. Пачес, С.Ю. Никитина // Эхография. — 2001. — № 2 (2). — С.201—211.
35. *Tsai, J.-D.* Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening / J.-D. Tsai, F.-Y. Huang, T.-C. Tsai // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12. — P.206—209.
36. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation / C. La Scola, C. De Mutiis, I.K. Hewitt [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (3). — P.665—671.
37. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children / A. Hoberman, M. Charron, R.W. Hickey [et al.] // I-N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (2). — P.195—202.
38. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study / S.J. Vernon, M.G. Coulthard, H.J. Lambert [et al.] // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P.905—908.
39. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection / C. Prat, J. Dominguez, D. Rodrigo [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — Vol. 22 (5). — P.438—442.
40. *Sermin, A.S.* Managing urinary tract infections / A.S. Sermin, K.M. Tej // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — P.1967—1976.
41. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells / D. Zafiriri, I. Ofek, R. Adar, M. Pocino [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33 (1). — P.92—98.
42. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study / E.H. Garin, F. Olavarria, Nieto V. Garcia, B. Valenciano [et al.] // Pediatr. — 2006. — Vol. 117 (3). — P.626—632.
43. *Яковлева, С.В.* Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Яковлева. — М., 2002. — 18 с.
44. *Elmore, J.M.* Dextranomer / hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure / J.M. Elmore, H.C. Scherz, A.J. Kirsch // J. Urol. — 2006. — Vol. 175 (2). — P.712—715.
45. *Самсыгина, Г.А.* Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных / Г.А. Самсыгина, М.А. Корнюшин, О.Б. Чечкова // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С.10—14.

## REFERENCES

1. *Ignatova, M.S.* Detskaya nefrologiya / M.S. Ignatova, Yu.E. Vel'tischev. — L.: Medicina, 1989. — 456 s.
2. *Barratt, M.* Pediatric Nephrology/ M. Barratt, E. Avner, W. Harmon. — 4th ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — 1412 p.
3. *Zorc, J.* Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections / J. Zorc, D. Kiddoo, K. Shaw // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18 (2). — P.417—422.
4. *Klembovskii, A.I.* Displasticheskie osnovy razvitiya nefropatii v det'skom vozraste / A.I. Klembovskii // Peditriya. — 1989. — № 1. — S.53—60.
5. *Makoveckaya, G.A.* K voprosu o boleznyah почек u novorozhdennyh i detei pervyh mesyacev zhizni / G.A. Makoveckaya, T.V. Kozlova // Nefrologiya i dializ. — 2000. — Т. 2, № 1—2. — S.51—54.
6. *Chugunova, O.L.* Osobennosti zabelevanii organov mochevoi sistemy u detei rannego vozrasta i ih lechenie / O.L. Chugunova, S.V. Dumova // Farmakoterapiya detskih boleznei: rukovodstvo dlya vrachei / pod obsch. red. A.D. Caregorodceva. — М.: MIA, 2010. — S.724—734.

7. *Chugunova, O.L.* Zabolevaniya pochek i mochevoi sistemy / O.L. CHugunova // Neonatologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.N. Volodina. — M.: GEOTAR-Media, 2007. — S.553—582.
8. *Antonov, A.G.* Gomeostaz novorozhdennoho / A.G. Antonov, E.E. Badyuk, Yu.A. Tyl'kidzhi. — L.: Medicina, 1984. — 184 s.
9. *Dlouga, G.* Ontogenez pochki / G. Dlouga, I. Krshechek, YU.V. Natochin. — L.: Nauka, 1981. — 184 s.
10. *Suhorukov, V.S.* Geterogenost' i kliniko-morfologicheskaya neodnorodnost' mitohondrial'noi patologii u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / V.S. Suhorukov. — M., 1998. — 54 s.
11. *Klembovskii, A.I.* Mitohondrial'nye disfunkcii pri nefropatiyah u detei / A.I. Klembovskii // Materialy vtorogo s'ezda pediatrov-nefrologov Rossii. — M., 2000. — S.151—154.
12. *Chugunova, O.L.* Porazhenie organov mochevoi sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tehnologii v diagnostike, ocenke effektivnosti lecheniya i prognoze): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / O.L. CHugunova. — M., 2001. — 56 s.
13. *Winberg, J.* Clinical Pyelonephritis of Infancy an often Overlooked Renal disease / J. Winberg // Bull. Int. Pediatr. Ass. — 1988. — Vol. 8, № 3. — P.285—295.
14. *Lopatkin, N.A.* Detskaya urologiya: rukovodstvo / N.A. Lopatkin, A.G. Pugachev. — M.: Medicina, 1986. — 496 s.
15. *Papayan, A.V.* Neonatal'naya nefrologiya: rukovodstvo / A.V. Papayan, I.S. Styazhkina. — SPb.: Piter, 2002. — 448 s.
16. Protokol diagnostiki i lecheniya pielonefrita u detei / N.A. Korovina, I.N. Zaharova, E.B. Mumladze, L.P. Gavryushova. — M., 2002. — 48 s.
17. Prakticheskie rekomendacii po antibakterial'noi terapii infekcii mochevoi sistemy vnebol'nichnogo proishozhdeniya (ARMID): posobie dlya vrachei / pod red. L.S. Strachunskogo, N.A. Korovinoi. — M., 2002. — 22 s.
18. Sovremennye predstavleniya ob etiologii mikrobnovospalitel'nyh zabolevanii organov mochevoi sistemy u detei / A.A. Vyalkova, O.V. Buharin, V.A. Gricenko [i dr.] // Nefrologiya i dializ. — 2001. — № 3 (4). — S.463—469.
19. *Campanella, S.* Urinary tract infection / S. Campanella, T. Kara // Starship Children's Healths Clinical Guideline. — 2007. — № 11. — P.1—6.
20. *Chon, C.H.* Pediatric urinary tract infections / C.H. Chon, F.C. Lai, D. Shortliffe // Pediatric Clinics of North America. — 2001. — Vol. 48. — P.6—8.
21. *Kirillov, V.I.* Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunokorrigiruyushei terapii pielonefrita u detei rannego vozrasta / V.I. Kirillov // Pediatriya. — 1990. — № 2. — S.24—31.
22. *Serova, G.A.* Infekciya mochevoi sistemy u detei (obzor literatury) / G.A. Serova, S.S. Paunova // Nefrologiya i dializ. — 2007. — T. 9, № 1. — S.4—8.
23. *Dressler, G.* Pax2 in development and renal disease / G. Dressler, A. Woolf // Int. J. Dev. Biol. — 1999. — Vol. 43. — P.463—468.
24. *Niimura, F.* The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract / F. Niimura, V. Kon, I. Ichikawa // Curr. Opin. Pediatr. — 2006. — Vol. 18 (2). — P.161—166.
25. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage / M. Ruiz-Ortega, V. Esteban, Y. Suzuki [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2003. — Vol. 86. — P.21—26.
26. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study / K. Ismaili, M. Hall, A. Piepsz [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148 (2). — P.222—227.
27. *Sillen, U.* Vesicoureteral reflux in infants / U. Sillen // Ped. Nephrol. — 1999. — Vol. 13. — P.355—361.
28. *Van Dyck, M.* Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth / M. Van Dyck, S. Sidler, W. Proesmans // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P.759—762.
29. *Warady, B.A.* Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // Pediatric Nephrology. — 2007. — Vol. 22. — P.1199—2009.
30. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection / D.A. Bergman, R.D. Baltz, J.R. Cooley [et al.] // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103 (4). — P.843—852.
31. *Tabolin, V.A.* Sovremennoe sostoyanie voprosa perinatal'noi i neonatal'noi patologii pochek / V.A. Tabolin, I.N. Kuchinskii // Zabolevaniya pochek u detei rannego vozrasta: sb. «Trudy II MOLGMI-1980». — 1980. — T. CLVI, vyp. 31. — S.9—19. — (Ser. Pediatriya).
32. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management) / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK (Clinical Guideline). — August 2007. — 137 p. — URL: <http://nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54NICEguideline.pdf>
33. American Academy of Pediatrics: Section on Urology Response to New Guidelines for the Diagnosis and Management of UTI. — Pediatrics. — March, 2012. — URL: <http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>
34. Ul'trazvukovoe issledovanie pochek pri puzyrnomochetochnikovom refluksu u detei / E.B. Ol'hova, E.M. Kopylova, O.A. Paches, S.Yu. Nikitina // Ehografiya. — 2001. — № 2 (2). — S.201—211.
35. *Tsai, J.-D.* Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening / J.-D. Tsai, F.-Y. Huang, T.-C. Tsai // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12. — P.206—209.
36. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation / C. La Scola, C. De Mutiis, I.K. Hewitt [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (3). — P.665—671.
37. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children / A. Hoberman, M. Charron, R.W. Hickey [et al.] // I-N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (2). — P.195—202.
38. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study / S.J. Vernon, M.G. Coulthard, H.J. Lambert [et al.] // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P.905—908.
39. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection / C. Prat, J. Dominguez, D. Rodrigo [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — Vol. 22 (5). — P.438—442.
40. *Sermin, A.S.* Managing urinary tract infections / A.S. Sermin, K.M. Tej // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — P.1967—1976.
41. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells / D. Zafriri, I. Ofek, R. Adar, M. Pocino [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33 (1). — P.92—98.
42. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study / E.H. Garin, F. Olavarria, Nieto V. Garcia, B. Valenciano [et al.] // Pediatr. — 2006. — Vol. 117 (3). — P.626—632.
43. *Yakovleva, S.V.* Osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevanii organov mochevoi sistemy u detei rannego vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / S.V. Yakovleva. — M., 2002. — 18 s.
44. *Elmore, J.M.* Dextranomer / hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure / J.M. Elmore, H.C. Scherz, A.J. Kirsch // J. Urol. — 2006. — Vol. 175 (2). — P.712—715.
45. *Samsygina, G.A.* Evolyuciya vzbuditelei gnoinovospalitel'nyh zabolevanii novorozhdennyh / G.A. Samsygina, M.A. Korniyushin, O.B. Chechkova // Pediatriya. — 1997. — № 3. — S.10—14.