

Смещение сроков диагностики на сверхранний, пренатальный этап с помощью УЗИ плода, по нашему мнению, становится единственной мерой предупреждения развития осложнений и улучшения результатов лечения этого контингента больных. Новые диагностические возможности требуют разработки новых лечебных и тактических подходов в детской урологии. Дифференцированный подход к лечебной тактике в постнатальном периоде позволяет в большинстве случаев отступить от традиционного плана раннего урологического обследования и осуществлять динамическое наблюдение, используя УЗИ в амбулаторных условиях, что дает высокий лечебно-экономический эффект. Пренатальное обследование и постнатальное наблюдение улучшают диагностику и результаты лечения пациентов с ПМС, предупреждает развитие тяжелых осложнений и снижает летальность.

Выводы

1. Пренатальная УЗ-диагностика позволяет выявить различные аномалии мочевой системы плода, но для правильной интерпретации полученных данных и выбора адекватной лечебной тактики данные УЗИ плода должны быть тща-

тельно сопоставлены с результатами УЗ-обследования родившегося ребенка.

2. В случае расширения лоханки плода до 7 мм, выявленного в III триместре беременности, можно прогнозировать самопроизвольное разрешение пиелоектазии, и после рождения такие дети не нуждаются в дальнейшем наблюдении.

3. Чаще всего спонтанное разрешение нарушений уродинамики происходит при двусторонних пиелоектазиях, выявленных в III триместре беременности.

4. Детей с ВПР почек (агенезия, дистопия, удвоение) без нарушений уродинамики при отсутствии изменений в анализах мочи можно наблюдать амбулаторно 1 раз в год.

5. Детей с нарушениями уродинамики без атрофии паренхимы почки и инфицирования мочевой системы можно наблюдать амбулаторно 1 раз в 3 мес, в случае присоединения пиелонефрита показано урологическое обследование и лечение.

6. Раннее рентгеноурологическое обследование в условиях стационара для уточнения уровня и характера обструкции мочевых путей должно проводиться новорожденным, у которых на фоне ГнТ почка увеличена в размерах и имеется атрофия ее паренхимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатальная нефрология. Руководство. Под ред. А.В. Папаяна, И.С. Стяжкиной. СПб.: Питер, 2002.
2. Стрижакова А.Н., Бунин А.Т., Медведев Н.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. М.: Медицина, 1990.
3. Goncalves L.F., Jeanty P., Piper J.M. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171: 1606–1612.
4. Levi S., Shaaps J.P., De Navay P. et al. End result of routine ultrasound screening for congenital anomalies: the Belgian Multicentric study 1984–1992. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1995; 5: 366–371.
5. Давыденко В.В., Вьюн В.В., Лапшин В.В. Ультразвуковой мониторинг в пре- и постнатальной диагностике и лечении врожденных аномалий мочевыделительной системы. Дет. хирургия. 1999; 4: 36–38.
6. Стрючкова Н.Ю. Возможности и значение эхографии в пренатальной диагностике врожденных пороков мочевыделительной системы плода. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2000.
7. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода: Пер. с англ. М., 1994.
8. Рудько Г.Г., Стрючкова Н.Ю., Медведев М.В. Пренатальная эхография. Руководство. Под ред. Медведева М.В. 1-е изд. М.: Реальное время, 2005: 505–508.
9. Медведев М.В., Веропотвелян Н.П. Ультразвуковая пренатальная диагностика врожденных пороков мочеполовой системы. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. М.: Видар, 1996; 2: 205–226.
10. Grignon A., Filion R., Filiatrault D. et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical application. Radiology. 1986; 160: 645–647.

© Коллектив авторов, 2007

С.С. Паунова, С.В. Петричук, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов,
Г.А. Серова, И.М. Донин

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

РГМУ, НЦЗД РАМН, ДКБ №1, Москва

Обследовано 80 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев с инфекцией мочевой системы (ИМС). Всем больным иммуноферментным методом определяли содержание в моче ИЛ6, ИЛ10, ФНО α , ТФР β . Концентрацию оксида азота (NO) в моче определяли спектрофотометрическим методом при длине волны

520 нм. Для стандартизации результатов рассчитывали соотношение медиаторов воспаления и факторов роста к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи. Также были построены и проанализированы эмпирические кривые возрастной динамики выработки медиаторов воспаления и фиброза. Выявлены изменения в системе указанных биологически активных соединений, эмпирического возраста максимума и кривых возрастной динамики выработки цитокинов, ТФРβ и NO у детей с ИМС.

Authors examined 80 children aged 1–6 months with urinary tract infection (UTI). Urinary excretion of IL6, IL10, TNFα and transforming growth factor (TGFβ) was determined in all cases by immunoassay method. Urinary excretion of nitrogen oxide (NO) determined by method of spectrophotometry with wave longitude 520 nm. Ratio of inflammatory mediators and growth factors to urinary creatinine in was determined in morning urine specimens for standardization of results. Also empiric curves reflected age dynamic of inflammatory and fibrosis mediators production were built and analyzed. Authors described changes in system of these biologically active metabolites, in empiric age of maximum and in curves reflected age dynamic of cytokines production, production of TGF and NO in children with UTI.

Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном нарастании частоты инфекции мочевой системы (ИМС) в детском возрасте. Среди детей раннего возраста эта патология встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [1–3]. Развитие заболевания возможно у новорожденных [4, 5].

Для своевременной диагностики заболеваний органов мочевой системы (ОМС) в России и за рубежом существуют стандарты и протоколы обследования детей с ИМС и пиелонефритом, объединяющие обязательные и дополнительные методы определения активности воспалительного процесса, функционального состояния почек и мочевых путей, развития осложнений.

Наряду с общеизвестными диагностическими мероприятиями (качественное и количественное исследование мочи, крови, степени и вида бактериурии и др.) в последнее десятилетие в литературе появляется все больше данных о более дифференцированных, патогенетически обусловленных методах определения активности, локализации и исхода воспалительного процесса в ОМС.

Последние годы внимание исследователей все больше привлекают системы биологически активных соединений (цитокины, гуморальные факторы роста, оксид азота – NO), влияющие на возникновение воспалительной реакции, процессы клеточной пролиферации и осуществляющие эндогенную иммунорегуляцию. Считается, что именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень нефросклероза.

Наиболее значимым гуморальным медиатором воспаления является фактор некроза опухоли (ФНОα) или лимфотоксин. Он продуцируется моноцитами, эндотелием и оказывает провоспалительное, иммуномодулирующее действие, способствуя накоплению в крови комплекса свободных радикалов и перекиси водорода. В результате высвобождения ФНОα повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов и возникает внутрисосудистый тромбоз. Также ФНОα увеличивает синтез нейтрофилами и моноцитами

молекул эндотелиальной, лейкоцитарной и внутрисосудистой адгезии. Провоспалительный эффект ФНОα усиливается тем, что он способен индуцировать синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, обладающих хемотрактивным действием, таких как ИЛ1, 6, 8.

ИЛ6 также участвует в процессе воспаления, относится к группе медиаторов доиммунного воспаления и продуцируется в основном Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками эндотелия в ответ на прямое раздражение микробными продуктами. ИЛ6 стимулирует синтез печенью белков острой фазы, повышает выработку IgA и воздействует на центр терморегуляции в гипоталамусе, вызывая развитие лихорадки. Ряд клинических исследований указывает на ведущую роль ИЛ6 в развитии нефропатии у детей.

Особое значение в развитии воспаления и течении воспалительного процесса придается NO. Известно, что NO, являясь внутриклеточным мессенджером, оказывает существенное влияние на механизмы мезангиальной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации в почках, участвует в патогенезе ренальной гипертензии, уропатий с нарушением пассажа мочи.

Как любой аутохтонный («типовой, стадийный») патологический процесс, воспаление развивается по определенным внутренним законам при участии каскадного принципа под управлением химических регуляторов, возникающих, действующих и инактивируемых в самом очаге воспаления. Не только разворачивание процесса, но и его обратная динамика управляются автономными местными химическими сигналами. Поэтому окончание воспалительного процесса следует расценивать не как истощение запаса провоспалительных факторов, а как накопление и действие специальных противовоспалительных медиаторов.

На стадии окончания воспалительного процесса начинают действовать противовоспалительные медиаторы. Одним из важнейших представителей этого класса является ИЛ10, который подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ1, 6, 8, ФНОα.

Для успешного завершения воспаления необходимо затухание острых альтеративных и эксудативных проявлений. Это возможно при условии полной деструкции поврежденной ткани или устранивании инфекционного агента.

В зависимости от степени и объема поражения, заживление может идти по двум направлениям: регенерация и фиброплазия. На этой стадии воспаления основную роль играют ростовые факторы, основным источником которых являются местные макрофаги. Важную роль при этом играет трансформирующий фактор роста (ТФРβ), влияющий на активацию и пролиферацию фибробластов, дифференцировку и рост тканей.

В литературе существуют данные о повышении продукции медиаторов воспаления и ростовых факторов, сопровождающееся нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, у дошкольников и школьников с ИМС в зависимости от выраженности структурно-функциональных изменений в почках.

Однако до настоящего времени до конца не изучен вопрос об участии этих соединений в патогенезе воспалительного и инфильтративно-склеротического процессов в почках у детей первого года жизни, что представляет несомненный научный и практический интерес.

Наряду с общепринятой статистической обработкой показателей различных физиологических, патофизиологических и биохимических процессов, попыткой обоснования их с позиций клиники, констатацией полученных данных большое внимание уделяется вопросам математического анализа и прогнозирования, особенно в педиатрии.

Это связано с тем, что у педиатра больше, чем у врачей других специальностей, реального времени для распознавания патологического процесса, коррекции его и предотвращения отдаленных неблагоприятных явлений. Наряду с этим на педиатра ложится огромная ответственность за своевременную диагностику, выбор оптимального лечения и динамическое наблюдение ребенка, так как болезни, проявляющиеся в детском возрасте, могут иметь необратимые последствия как для отдельного органа или системы органов, так и качества жизни человека в целом.

При целом ряде патологических воздействий функциональные и морфологические сдвиги в организме, органе или системе органов, определяемые общеизвестными методами исследования, отсутствуют. При этом создается впечатление, что за «внешним спокойствием» систем скрывается особая форма реагирования, сущность которой не удается распознать при использовании традиционных способов диагностики [6].

Особенно важно решение вопроса о видах и формах реагирования органов и систем в детском возрасте, в котором закладывается алгоритм темпов инволютивных процессов поздних этапов он-

тогенеза. Это положение полностью согласуется с выводом С.С. Шварца, основанном на большом экспериментальном материале, о том, что «продление заключительных этапов онтогенеза (активная старость) происходит за счет увеличения продолжительности юности» [7].

Очевиден и вечен постулат, что ребенок не является уменьшенной копией взрослого, а имеет свои, характерные только для определенного возраста особенности. При развитии ребенка происходит не только увеличение его размеров и массы, но и постоянный рост интенсивности энергетического обмена, развитие и совершенствование различных физиологических и психических функций [8].

Отличительной чертой этого развития является его фазное изменение на протяжении онтогенеза: по достижении максимума в период зрелости интенсивность развития начинает снижаться к пожилому возрасту. Эта возрастная динамика для энергетического обмена была описана в 1979 г. И.А. Комиссаровой формулой: $Q = \alpha \cdot \sqrt{t} \cdot e^{-\beta \sqrt{t}}$, где Q – активность окислительно-восстановительного фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ), \sqrt{t} – квадратный корень из возраста с момента рождения, e – логарифмическая функция (экспонента), α и β – постоянные [9].

Аналогичной формулой оказалось возможным описать, включая и внутриутробный период, возрастную динамику многих физиологических функций. Для оценки возраста, в котором организм или система органов достигает максимума своего онтогенетического развития, используется еще один математический критерий – $T_{max} = (2/\beta)^2$.

Чтобы понять биологический смысл этого показателя, следует использовать его практически. Очевидна обратная зависимость возрастного максимума от значения β . Иными словами, чем больше этот коэффициент, тем меньше T_{max} , следовательно, тем раньше наступает инволютивный этап изменений.

Онтогенетические кривые не остаются неизменными. При заболевании они существенно меняются, в основном сдвигая максимум в более молодой возраст [10, 11]. При выздоровлении происходит возврат к норме. Такие изменения, представляющиеся как укорочение жизненного цикла, носят приспособительный характер. Во время болезни организм в биологическом возрасте становится как бы старше, более развитым и совершенным, что помогает выздоровлению [12].

Однако при далеко зашедшем патологическом процессе или при изначальном дефекте органо- и гистогенеза возвращение максимума к норме при клинико-лабораторном выздоровлении может и не произойти. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что организм, система органов или орган в отдельности компенсируют свои функции за счет потенциала, отпущенного природой на более отдаленные сроки, т. е. выздоровление не является истинным. Подобное расходование жизненного ре-

зерва способно привести к преждевременному старению органа со снижением его функций.

Материалы и методы исследования

Нами были построены и проанализированы эмпирические кривые возрастной динамики выработки медиаторов воспаления и фиброза у 80 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев с ИМС.

По степени выраженности анатомо-функциональных нарушений почек и мочевых путей больные были распределены на 2 группы: 1-я группа (n=57) – дети с ИМС без нарушений уродинамики, 2-я группа (n=23) – дети с ИМС и нарушениями уродинамики (гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

Референтную группу составили 17 детей в возрасте от 1 мес до 1 года без ИМС с минимальными проявлениями внутриутробной гипоксии.

Комплекс лабораторных исследований включал количественное определение в моче ИЛ6, ИЛ10, ФНО α , ТФР β иммуноферментным методом. Концентрацию NO в моче по его стабильным метаболитам определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 520 нм. Для стандартизации результатов рассчитывали соотношение медиаторов воспаления и факторов роста к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных выявил значительное повышение концентрации в моче ФНО α и ИЛ6 и ИЛ10 у всех больных с ИМС по сравнению с референтной группой. При этом дети с нарушениями уродинамики отличались более выраженными изменениями системы медиаторов воспаления. Так, содержание в моче ИЛ6, ИЛ10 и ФНО α почти в 2 раза превышало эти показатели у больных 1-й группы и в 3 раза – группы сравнения.

При детальном анализе продукции цитокинов у больных с ИМС без визуальных нарушений уродинамики оказалось, что почти у $\frac{1}{3}$ детей (28%, 16 детей) (подгруппа 1а) содержание в моче ФНО α , ИЛ6 и ИЛ10 значительно (более чем на 1 δ) отличалось от показателей у остальных детей этой подгруппы (41 ребенок – подгруппа 1б).

Из анамнеза выяснилось, что практически все дети подгруппы 1а внутриутробно находились в состоянии выраженной хронической гипоксии или их рождению предшествовали медицинские аборт и выкидыши. Кроме этого, эти больные были на искусственном вскармливании.

Активность воспалительного процесса в почках у них при госпитализации была существенно выше, чем у остальной части больных без нарушений уродинамики. Так, почти все дети подгруппы 1а поступали в стационар с выраженным абдоминальным синдромом и явлениями инфекционного токсикоза.

В стационаре у всех больных подгруппы 1а была выявлена выраженная лейкоцитурия в первых анализах. Показатели гемограммы также свиде-

тельствовали об активности воспалительного процесса в почках (снижение гемоглобина до 100–105 г/л, лейкоцитоз до $20,0 \cdot 10^9$ /л с нейтрофильным сдвигом и ускорением СОЭ до 35–40 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечалось значительное повышение уровня серомукоида.

Для построения онтогенетических кривых выработки биологически активных соединений у обследованных детей использовали формулу: $Y = \alpha \cdot t \cdot e^{-\beta \sqrt{t}}$, где Y – уровень биологически активного соединения, t – возраст ребенка, α и β – постоянные. Достижение достоверной корреляции между числовыми массивами (возраст больного и концентрация биологического соединения в моче) требовало в ряде случаев возведения t в квадрат или куб, что не изменяло формы и направления графика логарифмической функции (табл. 1).

Анализ эмпирического возраста максимума выработки цитокинов, ТФР β роста и NO выявил у всех больных с ИМС существенное смещение Tmax в более ранний возраст (табл. 2).

С одной стороны, это может быть связано с необходимостью почек сопротивляться инфекционному процессу в более совершенном виде (относительное преждевременное «взращение» органа).

С другой стороны, не исключена вероятность преждевременного использования резервов органа и тем самым приближения периода деструктивных и инволютивных процессов, т.е. «старения» почки.

Наиболее выраженный сдвиг онтогенетического максимума отмечался у детей с нарушениями уродинамики и у больных подгруппы 1а, отличающихся существенными изменениями продукции цитокинов.

Анализ кривых возрастной динамики выработки цитокинов, ТФР β роста и NO выявил отклонения в продукции этих соединений от эмпирической нормы у всех детей с ИМС (рис. 1–4). При построении графиков использовали соотношения концентрации источников и факторов роста в моче к уровню креатинина мочи (uCr).

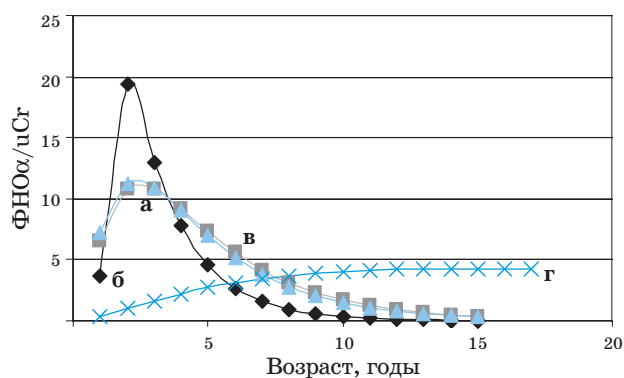


Рис. 1. Возрастная динамика выработки ФНО α у детей с ИМС.

Здесь и на рис. 2–5: а – подгруппа 1а, б – подгруппа 1б, в – 2-я группа, г – референтная группа.

Таблица 1

Эмпирические формулы возрастной динамики выработки медиаторов воспаления и фиброгенеза у детей с ИМС

Показатели	Подгруппа 1а (n=16)	Подгруппа 1б (n=41)	2-я группа (n=23)
ИЛ6	$Y=5,0 \cdot t^3 \cdot e^{-4,69\sqrt{t}}$	$Y=1,2 \cdot t^4 \cdot e^{-3,29\sqrt{t}}$	$Y=2,4 \cdot t^2 \cdot e^{-2,3\sqrt{t}}$
ИЛ10	$Y=8,1 \cdot t^3 \cdot e^{-5,1\sqrt{t}}$	$Y=2,7 \cdot t^3 \cdot e^{-2,4\sqrt{t}}$	$Y=5,1 \cdot t^3 \cdot e^{-3,5\sqrt{t}}$
ФНО α	$Y=5,7 \cdot t^3 \cdot e^{-3,8\sqrt{t}}$	$Y=5,5 \cdot t^3 \cdot e^{-4,2\sqrt{t}}$	$Y=5,9 \cdot t^3 \cdot e^{-3,9\sqrt{t}}$
ТФР β	$Y=10,2 \cdot t^3 \cdot e^{-3,6\sqrt{t}}$	$Y=9,8 \cdot t^3 \cdot e^{-3,9\sqrt{t}}$	$Y=10,1 \cdot t^3 \cdot e^{-4,0\sqrt{t}}$
NO	$Y=6,8 \cdot t^2 \cdot e^{-2,4\sqrt{t}}$	$Y=5,8 \cdot t^2 \cdot e^{-2,36\sqrt{t}}$	$Y=6,6 \cdot t^2 \cdot e^{-2,5\sqrt{t}}$

Таблица 2

Эмпирический возраст максимума выработки цитокинов, ТФР β роста и NO у детей с ИМС

Показатели	Подгруппа 1а (n=16)	Подгруппа 1б (n=41)	2-я группа (n=23)	Референтная группа (n=17)
ИЛ6	2 года	6 лет	3 года	15 лет
ИЛ10	1 год	6 лет	3 года	14 лет
ФНО α	2 года	2 года	2 года	14 лет
ТФР β	3 года	2 года	2 года	15 лет
NO	0–1 год	3 года	0–1 год	15 лет

Очевидно, что все дети с ИМС, кроме сдвига возрастного максимума, отличались значительным повышением продукции цитокинов, ФНО α , ТФР β и NO по сравнению с референтной группой.

Особого внимания заслуживают больные без нарушений уродинамики с существенными изменениями системы медиаторов воспаления (подгруппа 1а).

Можно предположить, что чрезмерный синтез ИЛ10 у этих детей в дебюте заболевания может

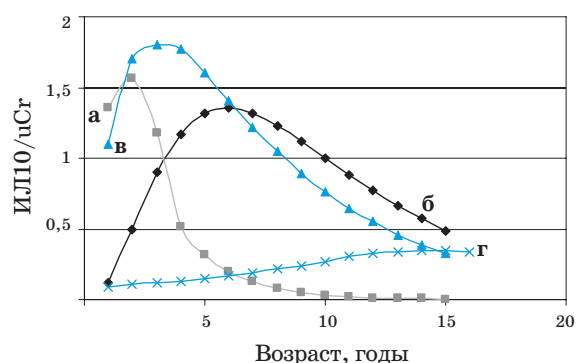


Рис. 2. Возрастная динамика выработки ИЛ6 у детей с ИМС.

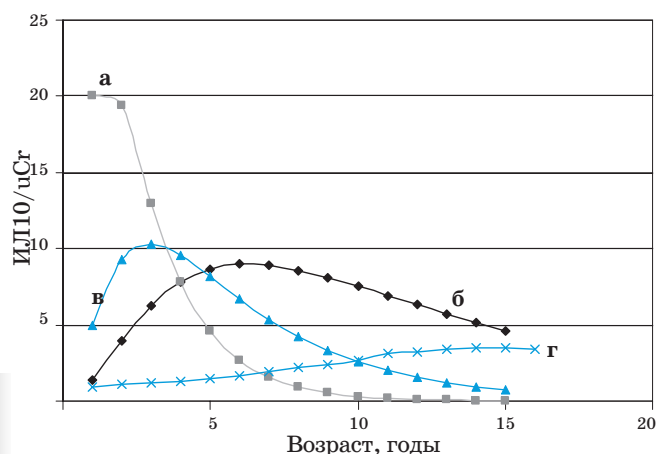


Рис. 3. Возрастная динамика выработки ИЛ10 у детей с ИМС.

привести к истощению противовоспалительной системы почки и переходу острого воспаления в хроническое.

При математическом анализе онтогенетической кривой выработки ИЛ10 эта гипотеза получила подтверждение. На рис. 3 отчетливо виден значительный выброс ИЛ10 у детей подгруппы 1а (в

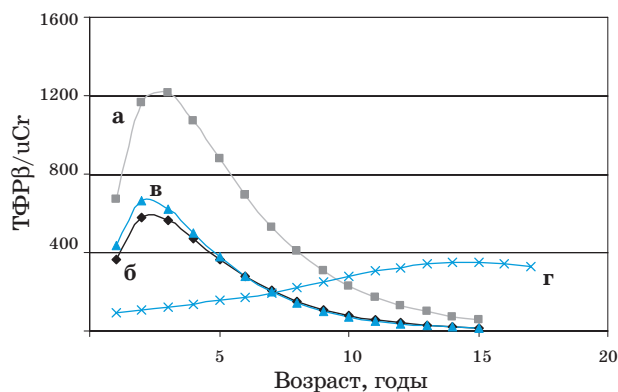


Рис. 4. Возрастная динамика выработки ТФРβ у детей с ИМС.

2–4 раза превышающий его уровень у остальных обследованных больных) с последующим стремительным падением его значений почти до нуля.

О предрасположенности этих больных к фиброгенезу свидетельствует вид онтогенетической кривой синтеза ТФРβ (рис. 4). Расчетные показатели его выработки значительно превышали таковые у остальных обследованных детей.

Обращает на себя внимание возрастная динамика выработки NO у пациентов подгруппы 1а. Эмпирическая кривая синтеза NO у этих детей имеет обратный характер и однотипна с кривой у детей с нарушениями уродинамики (рис. 5). В отличие от нормы онтогенетические кривые выработки NO представлены одной из ветвей гиперболы, т. е. с возрастом происходит экспоненциальное снижение продукции NO.

Выявленные нарушения возрастной динамики выработки NO свидетельствуют о выраженных структурно-функциональных нарушениях в почках у больных обеих групп. Наряду с этим нельзя исключить наличия каких-либо гидродинамических расстройств у детей подгруппы 1а, недоступных рентгенодиагностике.

Кроме этого можно предположить, что данная категория больных имеет предрасположенность (генетическую, иммунную или протеомную) к более тяжелому течению воспалительного процесса в почках с последующим развитием фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф., Майданник В.Г. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002.
2. Jakobsson B.J., Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of fist urinary tract infection. *Pediatrics*. 1999; 104(2): 222–226.
3. Zorc J., Kiddoo D., Shaw K. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(2): 417–422.
4. Lin D.S., Huang S.H., Lin C.C. et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics*. 2000; 105(2): 20–23.
5. Remington J.S., Klein J. Infectious diseases of the fetus and newborn. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
6. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1964: 5–12.

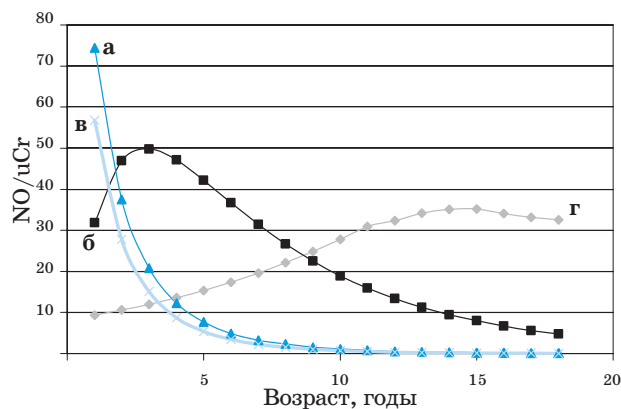


Рис. 5. Возрастная динамика выработки NO у детей с ИМС.

Заключение

В заключение следует отметить, что ФНОα, ИЛ6 и 10, NO и ТФРβ являются значимыми медиаторами воспаления и фиброгенеза у больных грудного возраста с ИМС, особенно при нарушениях уродинамики, отражающими степень инфильтративно-воспалительных повреждений почечной паренхимы.

Определение в разовых порциях мочи концентрации медиаторов воспаления и ТФРβ с последующим пересчетом показателей на αCr целесообразно использовать в качестве дополнительных диагностических критериев формирования и прогрессирования хронического воспалительного процесса в ОМС у детей.

Следует также отметить, что наши исследования проводились у детей с острым течением ИМС. Несомненно, после достижения клинко-лабораторной ремиссии ИМС показатели возрастной динамики выработки медиаторов воспаления и фиброгенеза должны сдвинуться в сторону нормы. Однако ответить на вопрос, как быстро и насколько полно это произойдет, можно лишь при динамическом наблюдении за больными. Особого внимания требуют дети без нарушений уродинамики с выраженными изменениями системы цитокинов, факторов роста и NO, так как при видимом «анатомо-функциональном благополучии», согласно нашим данным, эти больные имеют большую вероятность преждевременного развития инволютивных процессов в почках.

7. Шварц С.С. Экологические закономерности эволюции. М.: Наука, 1980.
8. Нарциссов Р.П. Прогноз роста и развития здорового ребенка. *Советская педиатрия*. М.: Медицина, 1985; 7: 75–89.
9. Комиссарова И.А., Нарциссов Р.П. Факторы, определяющие исходные значения цитохимического показателя. Реакция животных систем и состояние энергетического обмена. *Пуццино*, 1979: 144–155.
10. Качергене Н.Б. Дневной ритм ферментного статуса лейкоцитов крови у детей в норме и патологии. Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 1986.
11. Паунова С.С. Гуморальная регуляция функций почек при рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 1992.
12. Нарциссов Р.П. Прогноз роста и развития здорового ребенка. *Советская педиатрия*. М.: Медицина, 1985; 7: 75–89.