

© Коллектив авторов, 2013

Г.А. Маковецкая¹, Л.И. Мазур¹, Е.А. Балашова¹, С.С. Терехин²

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОЙ УРОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕФРОЛОГА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
²ГЧЗ СОКБ им. М.И. Калинина, г. Самара, РФ

В статье представлены современные данные о смежных проблемах детской нефрологии и урологии. Рассмотрено влияние наиболее частой урологической патологии, в первую очередь САКУТ-синдрома, на дальнейшее развитие функции почек и развитие хронической болезни почек у детей. Особое внимание уделено обоснованию необходимости мультидисциплинарного подхода к ведению детей с САКУТ-синдромом и другой уронефрологической патологией.

Ключевые слова: САКУТ, дети, хроническая болезнь почек.

The article presents current data on interrelated problems of pediatric nephrology and urology. The influence of the most common urological conditions such as CAKUT-syndrome on the further development of renal function and progression of chronic kidney disease in children is discussed. Special attention is paid to the necessity of a multidisciplinary approach to management of children with CAKUT-syndrome and other uronephrological disorders.

Key words: CAKUT, children, chronic kidney disease.

Урология – хирургическая дисциплина, ветвь хирургии. Поэтому в отличие от нефрологов, урологи занимаются в основном вопросами хирургического лечения органов мочевой системы, а также мужской половой сферы. Однако почти каждый ребенок, которому выставлен урологический диагноз, в конце концов становится нефрологическим пациентом. В этом смысле абсолютного разделения между дисциплинами не должно быть.

В клинической практике поводом для сближения нефрологов и урологов являются общие вопросы диагностического плана, например, наличие так называемых «нефрологических масок в урологии», уточнение причин изолированных почечных синдромов, возможность сочетания урологического и нефрологического заболеваний, дифференциация характера дисметаболических нефропатий, мочекаменной болезни, врожденной патологии органов мочевой системы (ОМС). Урологическая патология может присутствовать еще ранее до развития, например, гломерулонефрита, пиелонефрита в виде врожденных пороков развития ОМС, САКУТ-синдрома.

Впервые сообщение об этом синдроме сделала

на 11-й Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в октябре 2012 г. и представила в печати профессор М.С. Игнатова [1]. Термин САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) – наличие анатомической аномалии почек и мочевого тракта, впервые возник в англоязычной литературе в 1998 г. в статье E. Yerkes, H. Nishimura о роли ангиотензина в формировании врожденных аномалий почек и мочевого тракта у мышей и у человека [2]. В то же время нельзя не отметить, что о возможности одновременного развития врожденной аномалии почек и нижних мочевых путей сообщалось в руководствах А.Я. Пытеля, С.Д. Голигорского уже в середине прошлого века [3].

На сегодняшний день САКУТ-синдром составляет около 30% от всех аномалий развития, диагностированных пренатально, и около 50% всех случаев пальпируемой абдоминальной массы у новорожденных [4, 5]. САКУТ объединяет следующие аномалии развития: почечная дисплазия, гипоплазия и их сочетание, обструкция мочевого тракта и пузырно-почечный рефлюкс (ПМР). САКУТ может быть как составной частью

Контактная информация:

Маковецкая Галина Андреевна – д.м.н., почетный проф. СамГМУ, проф. каф. госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ
Адрес: 443099 г. Самара, ул. Чапаева, 89
Тел.: (927) 261-25-32, E-mail: gmakovetskaya@yandex.ru
Статья поступила 23.09.13, принята к печати 2.10.14.

различных мультиорганных генетических синдромов, так и самостоятельным заболеванием. В составе других генетических синдромов САКУТ описан приблизительно при 500 мультиорганных синдромах, наиболее известными из которых являются синдром почечного кистоза и сахарного диабета [6]. Наличие семейных форм изолированного САКУТ-синдрома (около 10% случаев) привело к поиску мутаций, ответственных за его возникновение [7]. Кроме того, так как в большинстве случаев семейных форм у ближайших родственников заболевание протекает асимптоматично, выдвинута гипотеза о гиподиагностике семейного варианта САКУТ-синдрома [7]. На сегодняшний день определены два основных кандидата на роль генов, ответственных за развитие САКУТ-синдрома, хотя вероятность моногенного наследования небольшая. Это ген $HNF1\beta$, отвечающий за формирование тубулярных структур в раннем онтогенезе, и PAX_2 .

Все виды врожденной патологии ОМС и прежде всего обструктивные уropатии, ПМР, кистоз почек вносят существенный вклад в развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), реже острой почечной недостаточности (ОПН) у детей, что является уже нефрологической проблемой. Так, по данным различных авторов, САКУТ-синдром является основной причиной ХПН у младенцев и детей раннего возраста [8]. Если учесть значимое повышение риска инфекций мочевого тракта у детей с анатомическими аномалиями, а также высокий риск прогрессирования склеротического процесса в почках [9], развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых событий в течение всей жизни [10, 11], становится понятно, почему определенная урологическая патология, особенно обструктивные уropатии, ПМР, рефлюкс-нефропатия (РН) уже с раннего этапа наблюдения курируются как урологом, так и нефрологом.

Принято считать, что врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей встречаются с частотой 1:500 [8, 10]. В то же время по результатам популяционного исследования, проведенного в Бразилии, из 29 653 новорожденных, госпитализированных в отделение неонатологии в период 1996–2006 гг., САКУТ-синдром был выявлен у 524, т.е. его частота составила 17,7:1000 детского населения [11].

Более всего с точки зрения нефролога представляют интерес обструктивные уropатии, являющиеся лидерами среди причин ХПН у детей. По поводу терминологии обструктивных уropатий сделаем небольшие уточнения.

Под гидронефрозом подразумевается постепенное нарастание патологического процесса, характеризующегося прогрессирующим расширением чашечно-лоханочной системы, атрофией паренхимы и ухудшением основных функций почки [12]. Гидронефроз – самое частое урологическое заболевание, составляющее 2% всех аутопсий [6]. Антенатальный гидронефроз диагностируется в 1–5% всех беременностей, одна-

ко в 20% случаев аномалии, зафиксированные внутриутробно, на момент рождения ребенка отсутствуют [13]. Причиной гидронефроза в этих случаях является атония собирательной системы, возникающая под действием материнского прогестерона. Даже когда присутствует умеренное расширение чашечно-лоханочной системы, в абсолютном большинстве случаев имеющаяся дилатация не прогрессирует или уменьшается со временем [14].

Мегауретер – нервно-мышечная дисплазия мочеточников, ахалазия. Частота – 0,7% всех аутопсий. Генез связан с нервно-мышечной дисфункцией, развитием коллагеновой ткани в стенке мочеточника [6]. Первичный мегауретер чаще возникает у мальчиков и является мочеточниковым эквивалентом болезни Гиршпрунга. Перистальтика в дистальном отделе мочеточников отсутствует. Однако под термином «мегауретер» многие клиницисты понимают не отдельную нозологическую форму, а собирательное понятие, включающее в себя различные виды дилатации мочеточника, обусловленные ренальными причинами [12].

Гипоплазия и дисплазия являются следствием нарушения формирования почечной паренхимы: количественные изменения приводят в гипоплазии, качественные – к дисплазии. При почечной дисплазии нарушено формирование окончательной почки (*metanephros*) с патологическими изменениями дифференцировки как гломерул, так и канальцев, в результате чего в почках обнаруживаются рудиментарные нефроны. При гипоплазии почки уменьшено количество нефронов со значительным сокращением размеров почки. Одно из определений гипоплазии почки – масса почки менее двух стандартных отклонений от соответствующей по возрасту и полу нормы или общая масса почек менее половины от нормальной для возраста пациента [15]. Почечные структуры при гипоплазии почки нормально сформированы. Возможно сочетание гипоплазии и дисплазии почки.

Развитие дисплазии почек при гидронефрозе рассматривают как результат нарушения синтеза и активности большого количества полипептидных факторов роста в нефрогенезе. Так, в структурах нефрона в интерстиции обнаружено повышение мочевого $TGF\beta_1$.

ПМР – это аномалия развития пузырно-мочеточникового сегмента, приводящая к ретроградному току мочи из нижних отделов мочевыводящих путей в верхние. ПМР является причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) у 8,5% детей [16]. ПМР может быть вторичным, например на фоне заднего клапана уретры, но обычно является первичным. Частота ПМР в детской популяции составляет 1–2% и первичный ПМР, особенно у мальчиков, часто ассоциирован с дисплазией почечной ткани [15]. Так же как и при САКУТ-синдроме в целом, активно ведется поиск возможных генов, ответственных за его возникнове-

ние. Интерес представляет исследование, проведенное в Голландии, по изучению полиморфизма одиночных нуклеотидов при первичном ПМР и ПМР на фоне удвоения собирательной системы. Ни для одного из исследованных однонуклеотидных полиморфизмов не получено значимого уровня достоверности. В то же время общие генетические вариации генов *GREM1*, *EYA1*, *ROBO2* ассоциированы с развитием первичного ПМР. Вариации генов *EYA1* и *URK3A* связаны с удвоением собирательной системы [16].

РН – заболевание, возникшее на фоне ПМР, характеризующаяся образованием фокально-сегментарного нефросклероза в результате отрицательной уродинамики, внутривисцеральных рефлюксов. Следует отметить, что существует несколько теорий развития очагового нефросклероза: коллаптоидная (ишемическая), аутоиммунная, гуморальная, иммунная. При этом на первом этапе каскадных биохимических реакций особое значение придается цитокинам, способствующим возникновению воспалительной реакции, клеточной пролиферации. Рассматривается связь дезинтеграции продукции выделения биологически активных соединений со структурной или функциональной несостоятельностью генов-регуляторов. Важным становится своевременное определение ПМР, его степени и воздействие на проявление инфекции мочевых путей как профилактики возникновения РН. При уже развившейся РН показано длительное лечение ренопротективными средствами [17].

Интерес педиатров к изучению урологической патологии с нефрологических позиций хорошо просматривается на протяжении многих лет. В научно-педагогической школе А.В. Папаяна проведены разработки особенностей течения ПМР и РН, обструкции мочевыводящих путей в детском возрасте; реабилитации детей после оперативного лечения гидронефроза, уретерогидронефроза [18]. Под руководством проф. А.А. Вялковой проводились исследования по оптимизации диагностики вторичного пиелонефрита у детей на основе гемодинамической характеристики РН у детей.

Несомненно, у каждого специалиста своя цель при оказании медицинской помощи детям с заболеваниями ОМС; свой стандарт обследования, изложенный в специальных руководствах, приказах МЗ РФ по оказанию медицинской помощи детям с различной патологией мочевой системы.

Важным и для уролога и для нефролога в оказании помощи детям с врожденной патологией почек и мочевого тракта является вопрос антенатального и постнатального скрининга. По результатам популяционного исследования, проведенного в Германии, при высокой специфичности метода (более 99%) чувствительность антенатального скрининга составляет только 18,2%, а постнатального – 79,6% [19]. В целом диагноз САКУТ-синдрома устанавливается антенатально в 15–39% случаев [13], что обуславливает

необходимость комбинации ante- и постнатального УЗ-обследования.

В случае обнаружении расширения чашечно-лоханочной системы методом УЗ-диагностики у новорожденного на первое место в прогнозе выходит степень данного расширения: увеличение передне-заднего размера лоханки в пределах 5–9,9 мм у младенцев приводит к повышению риска САКУТ-синдрома (в 6,3 раза по сравнению с популяцией). Расширение более 10 мм значительно повышает риск и САКУТ-синдрома (в 8,6 раз по сравнению с детьми с умеренным расширением чашечно-лоханочной системы) и инфекций мочевых путей [13].

Общая задача уролога и нефролога – организовать междисциплинарное взаимодействие при проведении диспансеризации детей с врожденными обструктивными уропатиями (ВОУ) до и после коррекции порока, осуществление профилактических мер по сохранению функций почек и предупреждению рецидивов инфекции.

Функциональное состояние почек при обструктивных уропатиях оценивается разными методами. И.Н. Хворостов и соавт. давали косвенную оценку структурно-функционального состояния почек по параметрам внутривисцерального кровотока и его соответствию изменениям, выявленным при Tc^{99m} DMSA [20].

Описаны различные проявления недостаточности функций почек при обструктивных уропатиях, в т.ч. снижение продукции эритропоэтина, особенно при врожденном гидронефрозе. Однако все специалисты считают, что оценивать здоровье почки у детей с САКУТ-синдромом следует по канальцево-клубочковым изменениям.

В своих практических наблюдениях многие авторы подчеркивают, что тяжесть состояния детей раннего возраста с мегауретером обусловлена двусторонним поражением, сочетанием с другими аномалиями, активностью пиелонефрита, дисплазией почечной паренхимы. Анализ результатов хирургического и эндоскопического метода лечения в отдаленные сроки свидетельствует в пользу органосохраняющих операций [12].

В настоящее время из нефрологии в урологию пришло понимание многих проблем, на первый взгляд казавшихся чисто урологическими. Это прежде всего концептуальный подход с позиций ХБП по отношению, в первую очередь, к обструктивным уропатиям, гиподисплазиям почек и мочевыводящих путей, ПМР у детей, у взрослых пациентов при мочекаменной болезни [21]. На данный момент в большинстве развитых стран САКУТ-синдром является основной причиной (до $2/3$ случаев) развития терминальной стадии ХБП у детей. Так, по результатам исследования Italkid (1197 пациентов), гипоплазия в сочетании с мальформацией мочевых путей являлась причиной развития терминальной стадии ХБП в 53,6% случаев, изолированная гиподисплазия – в 13,9%, тогда как на гломерулярные болезни приходилось только 6,8% [22]. Похожие результаты получены в Бельгии:

САКУТ-синдром составлял 59% всех случаев ХБП III стадии и выше [23]. В США САКУТ-синдром составляет 48%, врожденные нефропатии – 10%, гломерулонефрит – 14% [24]. Данная тенденция, возможно, связана с достижениями заместительной терапии и повышением выживаемости детей с врожденными аномалиями почек в раннем детстве.

Многие авторы отмечают более медленное прогрессирование ХБП на фоне САКУТ-синдрома по сравнению с гломерулярными болезнями [22, 23, 25, 26]. Основные факторы риска прогрессирования ХБП у детей с САКУТ-синдромом – протеинурия, быстрый соматический рост, наступление пубертатного периода, повышенное артериальное давление, в т.ч. асимптоматическое (нормальные цифры артериального давления при измерении в условиях стационара, но скачки давления в амбулаторных условиях) и отсутствие проведения ренопротективной терапии [22, 25].

Вопросами ренопротекции при РН занималась С.С. Паунова [17]. С.Н. Зоркин и соавт. представили свои материалы о возможностях ренопротекции при обструктивных уропатиях у детей [27]. Последние авторы применение ренопротекции рассматривают как использование ряда мер сопроводительной терапии, способствующей более долгому сохранению функции почек, а в случае развившейся ХПН – поддержанию их остаточной функции. По их мнению, ренопротекция должна быть направлена на основные патофизиологические механизмы, происходящие в почках при обструктивных уропатиях. Более всего нефросклерозу способствуют повышение внутриуретерального давления, редукция внутрипочечного кровотока, перераспределение венозного оттока, инвазия интерстиция почек активированными клетками иммунной системы. Поэтому ренопротекция заключается в расширении возможностей восстановления внутрипочечного кровотока, т.е. воздействие на компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Такими свойствами обладают ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Авторы в своей работе используют лазортан, который снижает внутриклубочковое давление, предотвращает протеинурию.

Результаты работы междисциплинарной программы помощи детям на додиализном этапе с использованием ренопротективной терапии (Бразилия, 1990–2006 гг.) свидетельствуют о возможном более значимом положительном эффекте превентивных мероприятий у детей с врожденными аномалиями, по сравнению с детьми с гломерулонефритом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с гломерулонефритом снижалась в среднем на 10 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как у детей с кистозными изменениями и врожденными нефро- и уропатиями – только на 2,2–2,5 мл/мин/1,73 м² в год [26].

Вопрос САКУТ-синдрома остается актуальным. В литературе все большее внимание обра-

щается на проблему недиагностированных случаев врожденных аномалий, когда обращение к врачу происходит во взрослом возрасте в связи с возникшей протеинурией, артериальной гипертензией, нарушенной функцией почек, маленькими сморщенными почками, которые могут быть результатом прогрессии не поставленного в детском возрасте диагноза САКУТ-синдрома. Происходит потеря истинного диагноза под терминами «неклассифицируемый», «неуточненный» и др. [15].

Мы в своих публикациях также неоднократно обращались к проблемам урологии в практике нефролога. Совместно с детским урологом С.С. Терехиным нами была представлена концепция ХБП как реальная основа оптимизации лечения детей с обструктивными уропатиями [28]. Дети с обструктивными уропатиями имеют морфологические и функциональные предпосылки для развития ХБП. К факторам, характеризующим ХБП у детей с ВОУ, с нашей точки зрения, относятся: визуализируемые морфологические изменения по данным УЗИ; функциональные – по данным снижения СКФ, экскреторной урографии; нарастание в динамике альбуминурии, протеинурии; анемии; отклонения в экскреции макрофагального аттрактивного протеина 1 (MCP-1) с мочой; изменения структуры почек и лоханочно-мочеточникового сегмента на гистограммах, рецидивы инфекции.

Не однозначно отношение специалистов к врожденным пиелоектазиям. С.Н. Зоркин считает, что в большинстве случаев многие дилатации мочевого тракта спонтанно саморазрешаются, не требуя никакого вмешательства [29]. Такие же выводы о спонтанном разрешении пиелоектазий, выявленных антенатально и в раннем неонатальном периоде, об отсутствии необходимости в немедленной хирургической коррекции приводят и многие зарубежные авторы [14, 30, 31]. Одновременно с этим существует и проблема хирургической коррекции. Так, Birmingham Reflux Study Group и International Reflux Study in children независимо пришли к выводу о наличии группы пациентов, у которых вне зависимости от проведенного хирургического лечения происходит неуклонное прогрессирование склероза и соответственно падение функции почки. Возможное объяснение этому факту – это наличие сосуществующего не диагностируемого глубокого паренхиматозного поражения почек, например врожденного дефицита массы нефронов, которое выходит на первый план в прогрессировании болезни после устранения анатомической аномалии [5]. Однако специалисты обращают внимание на большое количество незначительных аномалий или вариантов нормы и относятся к этому как к новой проблеме как у доношенных, так и недоношенных детей, в т.ч. и у пациентов с перинатальными поражениями ЦНС.

Рассматривая наиболее значимые вопросы урологии в нефрологии, следует подчеркнуть, что, по мнению М.С. Игнатовой, в ближайшие

годы будет более интенсивно проводиться углубленный генетический анализ причин САКУТ-синдрома, уточнение роли первичных цилий в развитии патологии [1, 32]. Постоянный контакт педиатров-нефрологов и урологов чрезвычайно важен для решения вопроса раннего лечения врожденной патологии ОМС и дальнейшего наблюдения за ними для предупреждения развития и прогрессирования ХБП. ХБП представляет угрозу для педиатрии – смертность детей с ХПН на хроническом диализе многократно превышает общую смертность среди детей [33]. Основные усилия разработчиков новых диагностических технологий будут направлены на улучшение качества и информативности получаемых изображений органов и систем человека, в т.ч. при антенатальном исследовании органов плода. Это предполагает дальнейшее междисциплинарное сближение урологов, нефрологов, специалистов

в области визуализирующих методов исследования, генетики, неонатологии в решении актуальной медико-социальной проблемы – профилактики ХПН у детей.

Ряд проблем в перспективе также объединяют усилия нефрологов и урологов вместе с фундаменталистами. Например, эволюция микроорганизмов, их высокая резистентность к антибактериальной терапии опережает эволюцию человека. Инфекция мочевых путей останется актуальной как для урологов, так и нефрологов. Будет развиваться пери- и неонатальная урология и нефрология, связанная с врожденными и наследственными заболеваниями ОМС, патологией детей раннего возраста. Продолжит свое развитие нефропротективная терапия, а также фармакологический и фармакоэкономический анализ этих препаратов. Понятие междисциплинарности реально войдет во врачебную практику.

Литература

1. Игнатова М.С. САКУТ-синдром у детей. Педиатрия. 2012; 9 (6): 141–144.
2. Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y, et al. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int.* 1998; 67 (Suppl.): S75–77.
3. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Избранные главы урологии и нефрологии. Часть 1. Л.: Медицина, 1968: 312 с.
4. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Semin Nephrol.* 2010; 30 (4): 374–386.
5. Pope IV JC, Brock III JW, Adams MC, et al. How They Begin and How They End Classic and New Theories for the Development and Deterioration of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, САКУТ. *JASN.* 1999; 10 (9): 2018–2028.
6. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010: 683 с.
7. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, et al. EUCAKUT consortium/Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (12): 3843–3851.
8. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr. Int.* 2003; 45 (5): 610–616.
9. Hiraoka M. Medical management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (5): 624–633.
10. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26 (3): 353–364.
11. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, et al. Early risk factors for neonatal mortality in САКУТ: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (6): 965–972.
12. Пугачев А.Г. Детская урология. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2009: 832 с.
13. Drnasin K, Saraga-Babic M, Saraga M. Clinical importance of pyelocalyceal dilation diagnosed by postnatal ultrasonographic screening of the urinary tract. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 125–131.
14. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21 (2): 218–224.
15. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2008; 4: 312–325.
16. van Eerde AM, Duran K, van Riel E, et al. Genes in the ureteric budding pathway: association study on vesico-ureteral reflux patients. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e31327.
17. Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е изд. М.С. Игнатова, ред. М.: МИА, 2011: 692 с.
18. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб: Левша, 2008: 9–18.
19. Richter-Rodier M, Lange AE, Hinken B, et al. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (7): E333–338.
20. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Дворяковский И.К., Смирнов И.Е. Сравнительная оценка доплерографии сосудов почек и реносцинтиграфии с Tc 99mDMSA у детей с обструктивными уропатиями. Вопросы современной педиатрии. 2006; 1: 611–615.
21. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Рассоловский А.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с мочекаменной болезнью. *Урология.* 2010; 111 (6): 1416–1421.
22. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003; 111 (4 Pt. 1): e382–387.
23. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25 (5): 935–940.
24. 2008 Annual report. Rockville, MD: The EMMES Corporation, 2008.
25. Harambat J, van Stralen KJ, Jon Jin Kim, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (3): 363–373.
26. Cristina M, Bouissou Soares CM, Jose Silverio S, et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatric Nephrology.* 2008; 23 (11): 2039–2046.
27. Зоркин С.Н., Хворостов И.Н., Смирнов И.Е. и др. Нефропротекция при обструктивных уропатиях. Рос. научно-практ. конф. с международным участием: «Фундаментальные исследования в уронефрологии». Саратов, 2009; 130–136.
28. Маковецкая Г.А., Терехин С.С., Данилова З.Б. и др. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2011; 4: 55–59.
29. Зоркин С.Н. Детская нефрология: Практическое руководство. С.Н. Лойман, Н.А. Цыгина, А.А.Саркисян, ред. М.: «Литтерра», 2010: 295–296.
30. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatric Nephrology.* 2008; 23 (6): 897–904.
31. Anderson NG, Fischer J, Leighton D, et al. Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25 (3): 477–483.
32. Игнатова М.С. Перспективы развития нефрологии детского возраста в России в ближайшие 10 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013; 1: 58–63.
33. Петросян Э.К., Чугунова О.Л., Османов И.М., Шумилов П.В. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 4 (1): 26–32.