

Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевой системы у детей. Часть 2*. Подавление последствий микробной инициации воспаления

В.И. Кириллов¹, Н.А. Богданова¹, С.Л. Морозов²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

Non-antibacterial alternative measures for the treatment of urinary tract infection in children. Part 2**. Suppression of the consequences of microbial initiation of inflammation

V.I. Kirillov¹, N.A. Bogdanova¹, S.L. Morozov²

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

²Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Представлены данные об эффективности использования медикаментов, направленных на повышение антибактериальной резистентности мочевого тракта («терапевтические вакцины», иммуностимулирующие лекарственные средства), а также минимизацию патологических процессов (воспаление, оксидативный стресс) в результате воздействия инфицирующих микроорганизмов. Даются краткие сведения о возможности замедления нефросклеротических процессов с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также о перспективах ренопротекции на экспериментальных моделях.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевой системы, пиелонефрит, противовоспалительная терапия, антиоксиданты, иммунокорректоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ренопротекция.

Для цитирования: Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевой системы у детей. Часть 2. Подавление последствий микробной инициации воспаления. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(4): 113–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-113-118

The data on the effectiveness of the use of medicinal products, aimed at increasing the antibacterial resistance of the urinary tract («therapeutic vaccines», immunotropic medications), as well as the minimization of pathological processes (inflammation, oxidative stress) as a result of exposure to infectious microorganisms are presented. Brief information is given on the possibility of slowing nephrosclerotic processes using angiotensin converting enzyme inhibitors, as well as on the prospects of renoprotection on experimental models.

Key words: children, urinary tract infection, pyelonephritis, anti-inflammatory therapy, antioxidants, immunocorrectors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, renoprotection.

For citation: Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L. Non-antibacterial alternative measures for the treatment of urinary tract infection in children. Part 2. Suppression of the consequences of microbial initiation of inflammation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(4): 113–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-113-118

Рассматривая альтернативные варианты лечения инфекции мочевой системы, нельзя обойти вниманием применение иммунокоррекции в качестве общепринятого лечебного мероприятия у пациентов с инфекционной патологией, тем более характеризующейся склонностью к рецидивированию, а также

нередкой резистентностью к моноэтиотропной терапии [1]. Утверждение о «бесперспективности поиска иммунологической составляющей как фактора риска инфекции мочевой системы» и изучения патогенетической роли адаптивных реакций при данной патологии [2], предполагающее отсутствие необходимости терапевтического воздействия на сопротивляемость уропатогенам по меньшей мере голословно, так как не базируется на результатах собственных наблюдений, а также противоречит огромному опыту в области экспериментальной и клинической иммунологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы [3].

Иммуномодуляция

Современной тенденцией иммунокорригирующей терапии инфекции мочевой системы, как и других микробно-воспалительных процессов, является

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова

Богданова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-0942-0103

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

* Часть 1 опубликована в №1, 2018

** Part 1 was published in №1, 2018

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2018; 63:(4)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2018; 63:(4)

применение препаратов из выделенных активных молекул эндогенного происхождения (имунофан), а также созданных синтетическими (полиоксидоний, липопид, циклоферон, имунорикс) и генно-инженерными (генферон, виферон) методами [4]. Наиболее общим иммуностимулирующим механизмом действия этих препаратов является активация 1-й фазы иммунного ответа (эффекторов врожденного иммунитета, фагоцитоза и представления антигена), т.е. в наибольшей степени подверженной повреждению защитных механизмов. Многолетние отечественные исследования, суммированные в обзорах [3], по оценке местного и системного иммунитета, клинико-лабораторных показаний к назначению иммуностимулирующих лекарственных средств и эффективности их применения, установили целесообразность комплексного лечения (совместно с этиотропной терапией) пиелонефрита. Особенно при его рецидивирующем течении у детей с повторными случаями заболевания, обструктивными вариантами, а также при наличии необычных возбудителей болезни.

Другим направлением иммунокоррекции является использование препаратов, направленных на стимуляцию специфического иммунитета («терапевтических вакцин»). Экспериментальные исследования по созданию и оценке эффективности таких препаратов появились более 50 лет назад, и в педиатрической практике эти средства впервые были успешно испытаны в России в 1980 г. с применением аутоантигенов [5]. В дальнейшем был изменен подход к специфической иммунотерапии на основе использования антигенов музейных штаммов наиболее частых возбудителей инфекции мочевой системы. Первым препаратом на основе данного принципа явился СолкоУровак, показавший клинико-иммунологическую эффективность у детей [6]. В настоящее время накоплено около двух десятков сообщений о положительных результатах применения терапевтической вакцины Уро-Ваксом на основе уропатогенных серотипов *E.coli* [7], что послужило основанием для включения данного препарата в альтернативные методы лечения инфекции мочевой системы [8]. Энтерально применяемый Уро-Ваксом через ряд промежуточных механизмов, вовлекающих дендритные и лимфоидные структуры кишечника, стимулирует секрецию на уротели защитных иммуноглобулинов А, возможно, за счет переориентации иммунного ответа с Т-хелперов 2-го типа (Тх2) на Т-хелперы 1-го типа (Тх1) [9], что обуславливает формирование поствакцинального иммунитета.

В расширенной трактовке иммунокоррекция тубулоинтерстициальных заболеваний почек должна подразумевать не только стимуляцию антимикробного иммунитета (ввиду способности пиелонефрита прогрессировать и в стерильных условиях), но и рассмотрение возможности влияния на иммунопатологию, присущую, по сводным данным [3], хронической болезни почек на фоне вторичного пиелонефрита. Таким

образом, иммунокоррекция не только предотвращает микробную атаку (в лице «терапевтических вакцин»), но и минимизирует ее последствия путем использования иммуностимулирующих лекарственных средств.

Антифлоггенные мероприятия

Одной из основных процедур, направленных на последствия атаки уропатогенов, является ограничение индуцированного ими воспаления в органах мочевой системы с целью минимизации постпиелонефритического рубцевания почек. Это особенно важно в контексте клинических наблюдений касательно влияния сроков начала и продолжительности антибактериальной терапии на формирование нефросклероза, а также с учетом результатов более ранних экспериментальных исследований при воспроизведении острого пиелонефрита, когда степень инфильтрации интерстиция почек нейтрофилами тесно коррелировала с выраженностью последующего образования рубцов.

Подобное концептуальное направление в лечении пиелонефрита, актуализированное в последние годы, исходит из результатов экспериментальных исследований по применению различных процедур, вызывающих лейкопению, а также глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ведущих к снижению интенсивности острого ренального воспаления, интерстициальной деструкции и последующей выраженности нефросклероза [10]. Первые результаты применения глюкокортикоидов при пиелонефрите у детей различных возрастных групп, полученные отечественными авторами, показали целесообразность преднизолонотерапии в связи с ускорением сроков купирования клинической симптоматики и протективным действием в отношении рецидивов заболевания, прослеженным в течение 6–18 мес [11].

Намного позже был подтвержден подобный эффект глюкокортикоидов при первой атаке пиелонефрита у детей, которым в случае наличия признаков выраженного воспалительного процесса (по данным визуализирующих исследований), наряду с этиотропной терапией, энтерально в течение 3 дней назначался метилпреднизолон. Это сопровождалось почти двукратным снижением риска образования почечных рубцов через 6 мес наблюдения. Указанные данные в совокупности с экспериментальными исследованиями послужили основанием для рассмотрения перспектив изменения протоколов лечения пиелонефрита у детей. Они сводятся к наискорейшему применению антибиотика с подтверждением чувствительности микрофлоры к конкретному препарату. По мере того как произошла стабилизация клинического состояния и при наличии признаков ренальных повреждений детям назначаются глюкокортикоиды [2].

НПВС обратили внимание нефрологов в связи с результатами экспериментальных исследований при воспроизведении восходящего пиелонефрита. Показано, что введение индометацина в дозах,

эквивалентным используемым в педиатрии, снижало интенсивность острого почечного воспаления, а также вероятность развития нефросклероза через 2 мес наблюдения с удалением микробов из почки после ликвидации обструкции. Напротив, введение животным с гематогенным пиелонефритом простагландина E2 способствовало диссеминации бактерий и появлению их в контралатеральной почке. S. Tugі и соавт. установили подавление роста бактерий при экспериментальном пиелонефрите у животных (путем прямых инокуляций *E.coli* в почку) при введении им индометацина в сочетании с гентамицином.

Потенцирующий антибактериальный эффект индометацина можно объяснить ингибирующим влиянием на синтез простагландинов, экскреция которых с мочой пропорциональна активности пиелонефрита. Известно, что указанные субстанции угнетают Tх2 с переориентацией на Tх1-ответ [12].

Педиатрическая практика применения НПВС носит довольно ограниченный характер и касается использования индометацина или вольтарена в сочетании с уросептиками при острых и хроническом пиелонефрите [13]. Установлено, что эффективность подобных схем лечения заключается в нормализации клинико-лабораторных показателей в сроки до 3 нед, уменьшении длительности пребывания в стационаре и сопровождается нормализацией фагоцитоза, показателей Т-клеточного звена иммунитета, а также модулирующим влиянием на продукцию интерферона-гамма.

Использование данной группы лекарственных средств при патологии почек сдерживается существующей, хотя и в достаточно малой степени, вероятностью (ввиду коротких рекомендуемых курсов и молодым возрастом пациентов) развития НПВС-нефропатии, связанной с возникновением «шунта», переключающего метаболизм арахидоновой кислоты на продукцию лейкотриенов. С созданием препаратов, блокирующих цикло- и липооксигеназу, связываются надежды на повышение безопасности и эффективности НПВС в качестве антифлогенных субстанций расширенного спектра действия. Более безопасным и в то же время достаточно эффективным является применение НПВС коротким курсом при лечении инфекций нижних отделов мочевых путей. В рандомизированном контролируемом исследовании показаны одинаковые темпы разрешения клинической симптоматики у женщин с острыми проявлениями цистита в двух группах пациенток, получавших ибупрофен или ципрофлоксацин [14]. В настоящее время продолжается проведение 3-й фазы двух клинических исследований по сравнительной эффективности ибупрофена и диклофенака, а также фосфомицина и норфлоксацина при той же патологии [15].

Антиоксиданты

Клеточный компонент воспаления в почках включает образование в результате «респираторного

взрыва» бактериальных по своей природе активных форм кислорода, которые в то же время могут стать причиной тканевых повреждений [16]. Одним из свидетельств оксидативного стресса при экспериментальной односторонней уретеральной обструкции, прообразе нарушений уродинамики в клинических условиях при вторичном пиелонефрите является накопление продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида, с нарастанием матричной РНК для трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- β_1) в ткани почки и признаков цитотоксичности в отношении мезангиальных клеток [17]. В модели экспериментального пиелонефрита на основе феномена Шварцмана продемонстрировано нарастание уровня свободных радикалов в почечной ткани. В то время как содержание антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы) претерпевало обратные изменения [18].

В экспериментальных исследованиях показано, что использование антиоксидантов (супероксиддисмутазы или витаминов А, С, Е) при пиелонефрите ингибирует образование супероксида с угнетением клеточной инфильтрации интерстиция и вероятности деструкции канальцев и почечных рубцов после острого почечного воспаления [19]. А введение в рацион α -токоферола в модели односторонней уретеральной обструкции вызывало повышение выживаемости мезангиальных клеток под воздействием липопротеидов низкой плотности с тенденцией к снижению уровня тканевого малонового диальдегида и экспрессии ТФР- β_1 [20]. Проведенные исследования у детей с острым и хроническим пиелонефритом показали, что к одному из триггеров воспаления в почке относятся процессы свободнорадикального окисления, обусловленные нарушением обратной связи про- и антиоксидантных систем [21]. Эти результаты позволили сделать вывод о целесообразности использования при данной патологии таких антиоксидантов, как витамины А и Е, элькар, унитиол, спустя 3–7 дней от начала антибактериальной терапии и на протяжении 3–4 нед. Что не только способствует ускорению темпов выздоровления, но и оказывает протективное действие в отношении вероятности почечных повреждений в результате острого пиелонефрита [22].

Заслуживает внимания успешное применение при остром и хроническом пиелонефрите препарата канефрон Н, антиоксидантные свойства которого постулируются, но не нашли адекватного подтверждения в педиатрической практике. По данным Ю.А. Химовой [23], использование предлагаемых ими методов позволяет выявить группу пациентов с признаками декомпенсации антиокислительных механизмов в целях последующего назначения антибиотиков в сочетании с канефроном Н на протяжении 2 нед. Это ускоряет темпы ликвидации активных проявлений заболевания с нарастанием и нормализацией антиокислительной активности плазмы по сравнению с группой больных, находя-

шихся на стандартной терапии. В случае сохранения признаков окислительного стресса рекомендуется применение повторных курсов препарата. Подобный персонализированный подход к применению антиоксидантов представляется наиболее разумным.

Клиническое значение антиоксидантов в терапии пиелонефрита требует проведения дальнейших контролируемых исследований, в том числе в направлении расширения номенклатуры препаратов с данным механизмом действия, так как даже самый активный из используемых препаратов — α -токоферол обладает кратно меньшей антиокислительной способностью в сравнении с естественными гасителями свободных радикалов в виде энзимов и металловсвязывающих белков.

Актуальность применения антиоксидантов при инфекции мочевой системы также связана с супрессией под влиянием активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов клеточного звена иммунитета. В то же время инактивация свободнорадикальных соединений восстанавливает количественные и функциональные показатели иммунцитов и является своего рода иммуномодулирующим мероприятием. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть возможность синергизма антиоксидантов и иммуномодуляторов, тем более что многие из последних (полиоксидоний, имунофан, препараты интерферона) в той или иной мере обладают антиоксидантными свойствами.

Необходимо отметить, что не в ущерб антиоксидантам большую привлекательность в плане купирования острых проявлений пиелонефрита демонстрируют антифлоггенные субстанции, способные комплексно воздействовать на вредные последствия воспаления на более ранней его стадии. В то же время роль антиоксидантов возрастает в ракурсе их применения при прогрессирующих вариантах нефропатий, в том числе разворачивающихся на фоне врожденной урологической патологии, осложненной пиелонефритом, где одним из ведущих механизмов патогенеза выступает окислительный стресс через запуск апоптоза нефроцитов [24]. На различных экспериментальных моделях нефропатий, склонных к прогрессирующему течению, показано, что включение в рацион токоферола, таурина сдерживает темпы гломерулосклероза и тубулоинтерстициальных повреждений с угнетением экспрессии ТФР- β_1 , нормализует ренальный малоновый диальдегид и окисление липопротеидов. Данные систематизированного обзора группы Cochrane, включающего 10 контролируемых клинических исследований почти у 2 тыс. пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии, свидетельствуют, что применение антиоксидантов позволяет достоверно снизить риск наступления терминальной хронической почечной недостаточности, креатининемии, а также повысить или стабилизировать скорость клубочковой фильтрации [25].

Применение антиоксидантов у детей в ситуациях с прогрессирующими микробно-воспалительными заболеваниями почек или чреватых подобными исходами, как правило, на фоне предсуществующей патологии в органах мочевой системы имеет своей целью замедление нефросклеротических процессов и является, по своей сути, одним из методов ренопротекции.

Нефропротекторы

Среди ренопротективных мероприятий, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования необратимых изменений в почечной ткани, наибольшее применение нашли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), механизм действия которых обусловлен снижением внутриклубочковой гипертензии (и связанной с ней протеинурии), а также негемодинамическими эффектами за счет подавления продукции ТФР- β_1 и других просклеротических факторов. При обструктивных пиелонефритах, в частности на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, отмечены активация ренин-ангиотензиновой системы в виде нарастания активности ренина плазмы, а также сцепленные с ним признаки гипертрофии гломерул [26]. При этом размеры последних положительно коррелируют с распространенностью сегментарного склероза, протеинурией и отрицательно — со скоростью клубочковой фильтрации, а активности ренина плазмы достоверно возрастает у детей с атрофией почечной паренхимы еще до развития артериальной гипертензии.

В клинической практике у взрослых накоплены убедительные доказательства ренопротективного действия иАПФ за счет антипротеинурического эффекта, снижающего повреждающее влияние белков мочи на канальцы и интерстиций. Это позволяет рассматривать данные средства фактически в качестве панацеи при прогрессирующих почечных заболеваниях. Применение иАПФ при пиелонефрите касается случаев с предсуществующей патологией в виде функциональной или анатомической обструкции. Двухлетний опыт назначения каптоприла при пиелонефрите в течение 6—18 мес характеризовался достоверным, но не достигающим нормы нарастанием скорости клубочковой фильтрации и снижением микроальбуминурии до показателей у здоровых детей. Применение другого иАПФ — энала курсами не менее 3 мес у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом корригировало функциональный резерв почек, снижая экскрецию с мочой β_2 -микроглобулина и провоспалительных цитокинов. Этот препарат у пациентов в возрасте 9—18 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, гидронефрозом и мегауретером давал антипротеинурический эффект и способствовал нарастанию скорости клубочковой фильтрации в 2/3 случаев [27].

Клинические наблюдения о результатах ренопротективного действия иАПФ должны быть продолжены с вовлечением большего числа пациентов в кон-

тролируемых исследованиях, а также с разработкой адекватных доз препаратов в разных возрастных группах. Следует принимать во внимание физиологические особенности детей раннего возраста, участие ренин-ангиотензиновой системы в процессах нефрогенеза, особенности электролитного обмена, а также низкую скорость клубочковой фильтрации [28].

Использование блокаторов рецепторов ангиотензина 2 в качестве ренопротективных мероприятий лимитировано в детской практике существующим официальным противопоказанием. Определенными предпосылками к рассмотрению возможности клинического использования этих препаратов, в том числе в сочетании с иАПФ, при вторичных пиелонефритах являются результаты экспериментальных исследований у животных с односторонней уретеральной обструкцией и субтотальной нефрэктомией, показавшие выраженное торможение гломерулосклероза, подавление объема интерстиция, экспрессии ТФР- β_1 и пролиферации фибробластов при подобной терапии.

Сцепленность окислительного стресса с продукцией ангиотензина 2 в случае прогрессирования фиброза почек [58] вызвала создание новых иАПФ (в частности зофеноприла), в структуре которых имеется SH-группа, предположительно угнетающая генерацию активных форм кислорода. Пока эти средства не нашли широкого клинического применения.

В последние годы активизировался поиск новых препаратов, которые обладают свойствами совокупной стимуляции продукции противовоспалительных и антиоксидантных субстанций (в частности, белка Klotho и эритроидного ядерного фактора — Ntf2), минимизирующих в конечном итоге процессы нефросклероза. Показано, что введение рекомбинантного белка Klotho при воспроизведении односторонней уретеральной обструкции предотвращает

фиброз почек посредством ингибирования склерозирующих медиаторов. А привлекающий в настоящее время внимание активатор Ntf2 препарат бардоксолон является наиболее мощным стимулятором продукции клеточных антиоксидантных механизмов и в клинических условиях у больных сахарным диабетом 2-го типа и с хронической болезнью почек способствует нарастанию или стабилизации скорости клубочковой фильтрации [29]. Основываясь на суммарных данных о перспективах ренопротекции [30], в наиболее кратком варианте их можно представить в виде экспериментальных удачных попыток подавления иммунопатологических процессов, ответственных за поддержание нефросклеротических изменений, в том числе в моделях односторонней уретеральной обструкции, с помощью ряда процедур: блокады эффектов цитокинов моноклональными антителами к фактору некроза опухоли- α , ТФР- β_1 , моноцитарному хемоаттрактантному протеину-1, интерлейкинам-1 и -6 или путем воздействия на их рецепторы, ингибиции молекул межклеточной адгезии, подавления активации макрофагов (дирижеров хронического воспаления) противовоспалительными медиаторами.

Представленные мероприятия по альтернативам лечения инфекции мочевой системы имеют целью потеснение классических антибактериальных средств за счет применения иных препаратов с подобным этиотропным действием («рецепторная терапия», восполнение муцинового слоя и др.) или минимизации источников инфицирования (восстановление биоценоза), а также увеличения патогенетической составляющей терапии (антифлоггенные мероприятия, антиоксиданты, иммунотропные лекарственные средства) в целях повышения эффективности лечебных профилактических мероприятий у детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 640. [Kovalchuk L.V., Gonkovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical Immunology and Allergology with the Basics of General Immunology. Moscow: GEOTAR—Media 2011; 640. (in Russ)]
2. Neveus T. Can postpyelonephritic renal scarring be prevented? *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2): 187–190. DOI: 10.1007/S00467-012-2334-2
3. Инфекции мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под редакцией В.В. Дина, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой. М: «Оверлей» 2017; 422. [Urinary tract infection in children. A guide for doctors. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova (eds). Moscow: «Overlej» 2017; 422].
4. Антимикробная терапия, профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. Под редакцией О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря, А.А. Камалова. М 2015; 64. [Antimicrobial therapy and prophylaxis of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Russian national recommendations. O.I. Apolikhin, D.Yu. Pushkar, A.A. Kamalov (eds). Moscow 2015; 64. (in Russ)]
5. Наумова В.Н., Думнова А.Г., Вистенецкая Л.И., Ларенкошева Р.Д., Голоконова А.С. Эффективность специфической иммунотерапии хронического пиелонефрита в детском возрасте. Симпозиум «Хронический пиелонефрит у детей». Тезисы докладов. М 1980; 149–50. [Naumova V.N., Dumnova A.G., Vistenetskaya L.I., Laryonysheva R.D., Golokonova A.S. Efficiency of specific immunotherapy of chronic pyelonephritis in childhood. Symposium «Chronic pyelonephritis in children». Theses of reports. Moscow 1980; 149–150. (in Russ)]
6. Nayir A., Emre S., Sirin A., Alpaz H., Tanman F. Encrease of IgA secretory component concentration in the urine after vaccination with inactivated uropathogenic bacteria. *Pediatrics* 1993; 7(2): 41.
7. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Ареньева Е.Н., Шахновский Д.С. Опыт использования препаратов уро-ваксом при осложненных инфекциях мочевых путей у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2014; 16(2): 40–42. [Zorkin S.N., Pinemis V.G., Areneva E.N., Shakhnovsky D.S.

- Experience in the use of drugs uro-vaccine for complicated infections of the urinary tract in children. *Effectivnaja farmakoterapiya. Pediatrija* 2014; 16(2): 40–42. (in Russ)]
8. Guidelines on urological infections (EAV 2013) www.uroweb.org/gls/pdf/118_urological%20infections_LR.pdf
 9. Перепанова Т.С., Волкова Е.Н., Ахматова Н.К., Хоменков В.Г., Ахматова А.А. и др. Эффект препарата уроваксом на цитокиновый статус пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевых путей. Рациональная фармакотерапия в урологии. Тезисы 10 Всероссийской конференции. М: Медфорум 2016; 74–76. [Perpanova T.S., Volkova E.N., Akhmatova N.K., Homenkov V.G., Ahmatova A.A. Effect of the drug uro-vaccine on the cytokine status of patients with recurrent urinary tract infection. Rational pharmacotherapy in urology. Theses of the 10th All-Russian Conference. Moscow: Medforum 2016; 74–76 (in Russ)]
 10. Glauser M.P., Francioli P.B., Bille J., Meylan P., Roberts J.A., Kaack B. et al. Effect of Indomethacin on the incidence of experimental *Escherichia coli* pyelonephritis. *Infect Immunol* 1983; 40(3): 529–533.
 11. Езерский Р.Ф., Скляр С.Д. Комплексная патогенетическая терапия неструктивного пиелонефрита у детей. Хронический пиелонефрит. М 1980; 139. [Ezersky R.F., Sklyarov S.D. Complex pathogenetic therapy of non-obstructive pyelonephritis in children. *Chronic pyelonephritis. Moscow* 1980; 139. (in Russ)]
 12. Hilkens C., Vermeulen H., van Neerven R. Snijderwint F.G., Wierenga E.A., Kapsenberg M.L. The differential modulation of Th1 and Th2 cytokine secretion by PGE2 critically depends on interleukin -2. *Eur J Immunol* 1995; 25(1): 59–63.
 13. Полуни Л.И., Тебллова Л.Г., Кириллов В.И., Дмитриева Н.Г. Активность супрессорных клеток при пиелонефрите у детей. *Педиатрия* 1986; 2: 16–19. [Polunin L.I., Teblova L.G., Kirillov V.I., Dmitrieva N.G. Activity of suppressor cells in pyelonephritis in children. *Pediatriya* 1986; 2: 16–19. (in Russ)]
 14. Bleindorn J., Gagyor L., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (cipro-floxacin) for uncomplicated urinary tract infection & Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC medicine* 2010; 8: 30–37.
 15. Norbek G., Алиджанов Ж.П. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? *Урология* 2014; 6:25–33. [Norbek G., Alidjanov Zh.R. Are there alternative methods for antibiotic therapy and prevention of uncomplicated urinary tract infections? *Urology* 2014; 6: 25–33 (in Russ)]
 16. Ragnarsdottir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(11): 2017–2029. DOI: 10 /007/s00467-011-2089-1
 17. Soborio P., Krieg R.J., Kuemmerle N.B. Norkus E.P., Schwartz C.C., Chan J.C.M. α -Tocopherol modulates lipoprotein cytotoxicity in obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (8/9): 740–746.
 18. Летилов Г.М., Хорунжий Г.В., Беловолова Р.А., Полянская Р.И., Перфилов Ю.И. Характеристика ведущих синдромов пиелонефрита у детей. *Медицинский вестник Юга России* 2012 (Приложение); 49. [Letifov G.M., Khorunzhy G.V., Belovolova R.A., Polyanskaya F.L., Perfiyev Yu.L. Characterize of chief syndromes on pyelonephrition children. *Medicinskiy vestnik Uga Rossia* 2012 (Prilozhenye); 49. (in Russ)]
 19. Emamghorashi T., Owji S.M., Motamedifar M. Evaluation of effectiveness of vitamins C and E on prevention of renal scar due to pyelonephritis in rat. *Adv Urol* 2011; 2011: 489496. DOI: 10.1155/2011/489496
 20. Lee H.S., Jeong J.Y., Kim B.C., Kim Y.S., Zhang Y.Z., Chung H.K. Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1151–1159.
 21. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А. Особенности оксидативного статуса у детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. *Дальневосточный медицинский журнал* 2009; 2: 67–69. [Prizheva E.Yu., Lebed'ko O.A. Characteristic of oxidative status in children with chronic pyelonephritis in stage of relapse and remission at background innate defect of urinary tract system. *Dalnevostochniy medicinskiy zhurnal* 2009; 2:67–69 (in Russ)]
 22. Sobouti B., Hooman N., Movahed M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephitis. *Pediatr Nephrol* 2012; 28(2): 277–283. DOI: 10/1007/s00467-012-2308-4
 23. Химова Ю.А. Мониторинг биорадикальных процессов при пиелонефрите у детей и возможности их коррекции. Автор диссертации к.м.н. Смоленск 2013; 23. [Khimova Yu.A. Monitoring of bioradical processes in children with pyelonephritis and the possibility of their correction. Thesis author Ph.D. Smolensk 2013; 23 (in Russ)]
 24. Manucha W., Valles P.G. Apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during obstructive nephropathy. *Inflamm allergy drug. Targets* 2012; 11(4): 303–312.
 25. Jun M., Venkataraman V., Razavian M., Cooper B., Zoungas S., Ninomiya T. et al. Antioxidants for chronic kidney disease. *Cochrane dababase sys rev.* 2012; 10: CD008176. DOI:10. 1002/14651885. CD 008176
 26. Yoshiara S., White R.H.R., Raafat F. Glomerular morphometry in reflex nephropathy: functional and radiological correlations. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(1): 15–22.
 27. Мачехина Л.Ю., Николаев С.Н., Меновицкова Л.Б., Гуревич А.Г. Применение ингибитора АПФ энапа с целью нефропротекции у детей с нефропатией. *Нефропатия и диализ* 2007; 9(3): 357–358 [Mathekhina L.Yu., Nikolaev S.N., Menovshchikova L.B., Gurevich A.G. The use of the ACE inhibitor enap for the purpose of nephroprotection in children with nephropathy. *Nephropathy and dialysis* 2007; 9 (3): 357–358. (in Russ)]
 28. Gomez R.A., Pipilli C., Everett A.D. Molecular and cellular aspects of renin during kidney ontogeny. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 80–87.
 29. Pergola P.E., Raskin P., Toto R.D., Meyer C.J., Huff J.W., Grossman E.B. et al. BEAM Study Investigators: Bardoxolone methyl and kidney function in type 2 diabets. *N Engl J Med* 2011; 365: 327–336.
 30. Шевцов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Часть 3. Профилактика ХБП, механизмы прогрессирования и пути их торможения, нефропротективная стратегия. *Нефрология* 2012; 22 (6): 69–75. [Shvetsov M.V., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamyshova E.S. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Part 3. Profilactic RCD, mechanisms of progression and ways of its stopping, nephroprotective strategy. *Nefrologiya* 2012; 22 (6): 69–75. (in Russ)]

Поступила 16.05.18

Received on 2018.05.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.