

Инфекция мочевой системы у детей

(Обзор литературы)

Г.А. Серова, С.С. Паунова

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Urinary tract infections in children

Review

G.A. Serova, S.S. Paunova

Ключевые слова: инфекция мочевой системы (ИМС), пиелонефрит, распространенность, патогенез, визуальные методы диагностики, прокальцитонин, цитокины, терапия ИМС.

Согласно классификации МКБ-10 под инфекцией мочевой системы (ИМС) следует подразумевать воспалительный процесс в мочевой системе без специального указания на этиологию и локализацию. Это понятие объединяет инфекцию мочевыводящих путей и пиелонефрит, представляющий собой неспецифическое, острое или хроническое микробное воспаление в интерстиции и чашечно-лоханочной системе почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов.

Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном нарастании частоты ИМС в детском возрасте. Среди детей раннего возраста (первых трех лет жизни) эта патология встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [2, 22, 50, 93]. Развитие заболевания возможно у новорожденных [56, 68], при этом особое внимание следует обращать на детей, рожденных от матерей, страдающих пиелонефритом. Ранней манифестации воспалительного процесса в мочевой системе ребенка способствуют наследственная предрасположенность к развитию аномалий органов мочевой системы, возможность внутриутробного инфицирования, вероятность тератогенного влияния на плод как самого почечного заболевания беременной, так и лекарственных препаратов, назначаемых для лечения обострения ИМС [4].

Результаты исследований Т. Schlager и В. Jakobsson и соавт. свидетельствуют о существенном влиянии возраста и пола больных на распространенность ИМС. Так, у недоношенных детей признаки инфекции мочевой системы определялись в 2,9% случаев, у доношенных – всего в 0,7% случаев [49, 75]. Среди новорожденных и детей первого года жизни ИМС в 3 раза чаще выявляется у мальчиков. После года признаки воспалительного процесса в мочевой системе встречаются у мальчиков и девочек с равной вероятностью. В старшем дошкольном возрасте и далее инфекция мочевой системы в 10–20 раз чаще выявляется у девочек [20]. Рецидивирующее течение ИМС встречается у 25% детей первого года жизни независимо от пола.

В последующем обострения болезни у мальчиков старше 1 года происходят относительно реже по сравнению с девочками, в большинстве своем страдающими рецидивирующим течением ИМС, что обусловлено особенностями строения нижних мочевых путей [22, 52, 75]. До эры антибиотиков смертность от инфекции мочевой системы составляла более 20%. В настоящее время осложнения ИМС в остром периоде у детей практически отсутствуют, за исключением пациентов первого года жизни, у которых возможна генерализация инфекции [29, 41].

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.) [3, 11, 15, 16, 47].

В подавляющем большинстве случаев инфицирование происходит по так называемому восходящему пути – с проникновением микроорганизмов через уретру. На долю гематогенного пути инфицирования приходится небольшое число случаев ИМС у новорожденных со сниженным иммунитетом, а также распространение отдельных микроорганизмов – *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Staph. aureus* и отдельных грибковых штаммов. Убедительных доказательств лимфогенного пути инфицирования не имеется.

Микроорганизмы также могут проникать в мочевой пузырь, минуя уретру, путем так называемой транслокации из кишечника. Как правило, это штам-

мы с высоким уропатогенным потенциалом, не встречающиеся на своем пути адекватного иммунобиологического барьера или вызывающие нарушение микроциркуляции в почечной паренхиме с последующим вторичным ослаблением иммунобиологической защиты как в целом, так и *in situ* [1].

Развитию воспалительного процесса в мочевых путях в норме препятствует ряд защитных факторов: гидрокинетический клиренс [81]; пленка гликозаминогликана, покрывающая уроэпителий [27]; секреторный иммуноглобулин А, уровень которого в моче более высок у детей, находящихся на грудном вскармливании [51, 60].

Однако следует отметить, что у детей раннего и дошкольного возраста механизмы защиты органов мочевой системы несовершенны. Так, до 4–5-летнего возраста, т. е. до окончательного установления коркового контроля над функцией мочевого пузыря, дети физиологически неспособны полностью опорожнить мочевой пузырь. Неполное опорожнение мочевого пузыря наблюдается в результате хронических запоров, часто встречающихся при дисбиозе кишечника. Определенные антимикробные свойства присущи моче за счет высокой осмолярности, кислой реакции, высокого содержания мочевины и органических кислот. Эти свойства отсутствуют у грудных детей, вызывая повышенную восприимчивость к ИМС [11, 17].

Поражению верхних отделов мочевой системы способствуют явления дизэмбриогенеза почечной ткани, проявляющиеся в незрелости нефронов, микрообструкции и появлении ишемических очагов в почечной ткани [5, 89, 90].

Исследования последних лет свидетельствуют о генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям органов мочевой системы. Мутации генов *Rax2* и *AT2* приводят к формированию врожденных аномалий мочевой системы как на органном, так и на тканевом уровне, что, в свою очередь, снижает местную резистентность к инфекции и способствует развитию воспаления [32, 63, 71].

Однако, несмотря на важность иммунных, метаболических и клеточно-гемодинамических нарушений в патогенезе инфекции мочевой системы, ведущее значение в развитии микробно-воспалительного процесса в почках имеют нарушения уродинамики [23]. Наиболее значимым и часто встречающимся из них является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) [7, 48, 62, 87]. У мальчиков существенно осложняет течение и исход ИМС наличие заднего клапана уретры, часто сочетающегося с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [42, 58, 46].

Клинические проявления инфекции мочевой системы у детей отличаются полиморфизмом и неспецифичностью. У новорожденных детей единственным признаком начинающегося воспаления в мочевой системе до появления специфических симптомов может быть затянувшаяся желтуха [35]. Наиболее частыми признаками пиелонефрита у больных в возрасте до 2 лет являются симптомы общепаразитарного токсикоза: лихорадка, беспокойство, нарушение сна, снижение аппетита, рвота, диспепсические расстройства и т. д. Дети в возрасте до 5 лет, как правило, жалуются на боли в животе без определенной локализации.

Только после 5-летнего возраста у больных с ИМС чаще появляются специфические симптомы поражения органов мочевой системы: дизурические явления, болезненность в надлобковой и поясничной областях [15, 22].

Для своевременной диагностики заболеваний органов мочевой системы в России и за рубежом существуют стандарты и протоколы обследования детей с ИМС, объединяющие обязательные и дополнительные методы определения активности воспалительного процесса, функционального состояния почек и мочевых путей, развития осложнений [6, 69, 78, 82, 84].

Наряду с общеизвестными диагностическими мероприятиями (качественное и количественное исследование мочи, исследование крови, определение степени и вида бактериурии и т. д.) в последнее десятилетие в литературе появляется все больше данных о дифференцированных, патогенетически обусловленных методах определения активности, локализации и исхода воспалительного процесса в мочевой системе. Так, V. Smolkin и соавт. обнаружили значительное повышение уровня прокальцитонина (PCT) в плазме у детей с ИМС [76]. При этом специфичность определения прокальцитонина для инфекции мочевой системы составляла 89,7% в отличие от С-реактивного белка, специфичность которого 18,5%. PCT также может использоваться как высокочувствительный маркер формирования нефросклероза. У детей с нефросклерозом концентрация его в плазме в 1,5 раза превышает таковую у больных без структурных изменений в почках [66].

Последние годы внимание исследователей все больше привлекают системы биологически активных соединений (цитокины, гуморальные факторы роста, оксид азота, интерлейкины, молекулы клеточной адгезии – ICAM, VCAM), влияющие на возникновение воспалительной реакции, процессы клеточной пролиферации и осуществляющие эндогенную иммунорегуляцию [12, 13, 37, 40, 53, 85, 88].

Наиболее значимым среди них является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), индуцирующий синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, обладающих хемотраггивным действием, таких, как ИЛ-1, -6, -8.

Под влиянием провоспалительных факторов (ФНО- α , ИЛ-1, -6 и т. д.) активированные фибробласты, миоциты и эндотелиоциты вырабатывают факторы роста, оказывающие большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции. Важную роль при этом играет трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост тканей [70, 79, 80, 83].

Исследования последних лет свидетельствуют о фундаментальном значении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии и поддержании воспалительного процесса в почках. При этом классическое представление об ангиотензине II (АII) как о вазоактивном соединении, участвующем в регуляции местной и системной гемодинамики, расширяется за счет данных, подтверждающих роль АII как истинного провоспалительного цитокина в развитии почечной патологии. Доказано, что АII может участвовать в текущем воспалительном процессе, усиливая

миграцию мононуклеаров в интерстиций и гломерулы, где эти клетки созревают до макрофагов и участвуют в фиброгенезе [72, 73].

В последнее время появились новые данные о производных арахидоновой кислоты, в частности о простагландинах (ПГ), которые представляют собой сигнальные молекулы и являются регуляторами основных жизненных процессов (клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза) [44].

Для выявления уровня тубулоинтерстициального повреждения используется определение концентрации и активности ферментов мочи. Установлено, что в зависимости от глубины поражения с мочой выделяются ферменты, имеющие различную субклеточную локализацию [11, 15, 17]. Кроме этого, исследования Н. Awad и соавт. свидетельствуют о возможности использования определения в моче ферментов мембраны щеточной каемки (лейцинаминопептидазы), лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и содержания низко- и высокомолекулярных белков в качестве неинвазивного метода оценки структурно-функционального состояния почек у новорожденных [21].

Наряду с биохимическими исследованиями функционального состояния почек большое значение придается визуальным методам диагностики, к которым относятся УЗИ, внутривенная урография, микционная цистография, радиоизотопное исследование почек и компьютерная томография [14, 28, 30, 45, 59]. Однако при выборе оптимального алгоритма обследования ребенка с заболеваниями органов мочевой системы следует учитывать как преимущества и недостатки каждого метода, так и возраст больного.

В настоящее время, как при скрининге, так и особенно при углубленном исследовании, широко используются ультразвуковые аппараты с расширенными возможностями оценки интратенальной гемодинамики (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография почечных сосудов). Незначительная затрата времени, относительная простота исследования, его необременительность для пациента и неинвазивность особенно важны при обследовании детей раннего возраста. Высокая чувствительность метода позволяет выявить инфилтративно-склеротические процессы в почечной паренхиме на ранних этапах и обеспечивает возможность длительного динамического наблюдения за больными с пиелонефритом [9, 10, 77].

Рентгеноурологическое обследование детей с инфекцией мочевой системы подразумевает проведение экскреторной урографии и микционной цистографии (МЦГ). При этом исследование состояния мочевых путей показано всем детям в возрасте до 2 лет после купирования первого эпизода ИМС. Результаты обследования 309 детей с ИМС в возрасте от 1 месяца до 2 лет, проведенного А. Ноберман и соавт., свидетельствовали о высокой распространенности нарушений уродинамики у больных раннего возраста. Так, по данным МЦГ у 39% детей был обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс преимущественно (96%) 1–3-й степени [45].

Однако в настоящее время экскреторная урография проводится значительно реже, так как отличает-

ся высокой степенью облучения. Кроме того, существуют данные о токсическом воздействии на почки йодсодержащих контрастных препаратов, вплоть до развития контраст-индуцированной нефропатии вследствие ишемии тубулярного аппарата и образования свободных радикалов [55, 61].

«Золотым стандартом» при обследовании больных с инфекцией мочевой системы является комплекс радиоизотопных методов исследования почек и мочевых путей, включающий динамическую и статическую нефросцинтиграфию и непрямую радионуклидную цистографию. Эти исследования высокоинформативны, малотравматичны и отличаются минимальной лучевой нагрузкой, что особенно важно для детей раннего возраста [8, 69].

Выбор между статической и динамической нефросцинтиграфией зависит от того, какие задачи необходимо решить при данном исследовании.

Динамическая нефросцинтиграфия необходима для визуализации и оценки функционального состояния почек (степени перфузии органа, скорости клубочковой фильтрации, выделительной функции). Статическую скintiграфию используют преимущественно для определения количества функционирующей паренхимы, наличия очаговых образований (рубцов) в почке [24, 31, 45]. Высокая информативность радиоизотопного исследования почек позволяет во многих случаях ограничить проведение внутривенной урографии.

Непрямая радиоизотопная цистография (НРЦ) применяется при необходимости исследования уродинамики [65]. Преимуществами этого метода, по сравнению со стандартным рентгеновским, является низкая лучевая нагрузка на гонады и возможность динамического наблюдения за выведением радиофармпрепарата почками и мочеточниками до, во время и после мочеиспускания, что повышает диагностическую значимость НРЦ. М. Grmek и J. Fettich при проведении повторной (в течение года) радионуклидной цистографии детям, у которых предварительно не было выявлено каких-либо нарушений уродинамики, обнаружили у 52% больных пузырно-мочеточниковый рефлюкс 1 (у 29%), 2 (у 16%) и 3-й (у 7%) степени, что свидетельствует о диагностической ценности указанного метода и необходимости динамического наблюдения за детьми с ИМС в анамнезе [39].

Единственным ограничением для проведения этого исследования у детей является младший возраст больного, при котором затруднен процесс управления мочеиспусканием.

Лечение ИМС, в том числе пиелонефрита, проводится по нескольким направлениям: общие принципы (режим, диета, ЛФК, массаж, гигиенические мероприятия), антибактериальная терапия и дополнительные методы лечения. В качестве этиотропной терапии в настоящее время отдается предпочтение цефалоспорином, в меньшей степени – аминогликозидам, учитывая их нефротоксичность и проапоптотное действие [25, 26]. Возможна «ступенчатая» схема лечения (один препарат назначается сначала парентерально, а затем перорально) [6, 22].

Оригинальны сведения об эффективности клюквенного сока при лечении инфекции мочевой сис-

темы. D. Zafriri и соавт. обнаружили, что клюквенный сок препятствует адгезии *E. coli* (штаммы P-fimbriae и 1-fimbriae) к уроэпителию. Сходным действием обладают апельсиновый и ананасовый соки. Однако они не столь эффективны по отношению к P-fimbriae-серотипам [92]. Современные исследования Y. Liu и соавт. выявили, что менее чем за 3 часа клюквенный сок повреждает P-fimbriae-полимер на оболочке *E. coli* и приводит к уменьшению его длины в 3 раза (со 148 до 48 нм). В результате этого значительно снижается адгезивная способность микроорганизма [57]. Преимуществами такого лечения и профилактики обострений инфекции мочевой системы являются хорошая переносимость и отсутствие побочных действий. Проантоцианидины клюквы избирательно действуют на микрофлору мочевых путей, не оказывая влияния на биоценоз ротоглотки и кишечника [54].

Наибольшую трудность при лечении вторичного пиелонефрита представляет вопрос о выборе адекватной тактики коррекции наиболее распространенного нарушения уродинамики – пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Очевидно, что при выборе метода лечения следует учитывать степень и локализацию ПМР, частоту и продолжительность эпизодов ИМС, эффективность проводимой ранее терапии, наличие рефлюкс-нефропатии и ее осложнений [19, 43]. Традиционно существуют два основных метода антирефлюксной терапии: консервативный и хирургический. В настоящее время широко применяется «малая хирургия» или эндоскопическая коррекция рефлюкса [33, 64]. При этом большое значение придается выбору материалов для трансуретрального подслизистого введения. В последнее время предпочтение отдается препаратам на основе коллагена. Ранее используемый тефлон в последнее время применяется значительно реже из-за его побочных действий. Доказано, что тефлоновая паста способна мигрировать из места введения в легкие, мозг, лимфатические узлы [74]. R.A. Yeretsian и соавт. описали случай образования тефлон-индуцированной гранулемы у больного после введения полимера [91].

Консервативное лечение нарушений уродинамики назначается детям первого года жизни при любой степени рефлюкса, у дошкольников (2–5 лет) – при ПМР 1–3-й степени и сочетании рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря [22, 34]. При этом большое внимание уделяется режиму мочеиспусканий и длительной антибактериальной профилактике рецидивов ИМС малыми дозами уросептиков [(триметоприм или фурагина (нитрофурантоина) 1–2 мг/кг в один прием на ночь] продолжительностью до 2 лет непрерывно. Далее длительная антибактериальная терапия оправдана при часторецидивирующем течении инфекции [38].

Серьезным осложнением пиелонефрита является нефросклероз. Однако сморщивание почек в результате изолированного воспаления выявляется всего лишь у 10% детей [67]. Как правило, к нефросклерозу приводит сочетание воспалительного процесса в почках и обструктивных уропатий, ПМР, а также рецидивирующее течение инфекции, позднее и неадекватное лечение эпизодов заболевания [18]. M. Wennerstrom и соавт. обследовали 74 ребенка со сморщенной почкой. У мальчиков были выявлены тяжелые врожден-

ные структурно-функциональные нарушения в паренхиме почек на фоне рефлюкса высокой степени и интенсивности. В противоположность этому девочки страдали нефросклерозом вследствие рецидивирующего течения пиелонефрита. Авторы считают, что адекватная дифференцированная терапия воспалительного процесса в мочевой системе у детей раннего возраста способствует замедлению прогрессирования нефросклероза у мальчиков и предупреждает сморщивание почек у девочек [86].

Противоречивые данные были получены при многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании влияния первичного ПМР и антибактериальной профилактики обострений пиелонефрита на формирование нефросклероза, проведенном E.H. Garin и соавт. При обследовании 218 детей в возрасте от 3 месяцев 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 [36].

В заключение следует отметить, что проведенные исследования свидетельствуют о сложности и неоднозначности вопросов патогенеза, диагностики, лечения и исхода инфекции мочевой системы у детей.

Несомненно, дальнейшее изучение механизмов развития воспалительного процесса в органах мочевой системы открывает широкие возможности для предупреждения, прогнозирования течения и исходов хронических заболеваний почек и выбора патогенетически обусловленного лечения этих состояний.

Литература

1. Бухарин О.В., Грищенко В.А., Вяжлова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 469–475.
2. Возианов А.Ф., Майданник В.Г. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002: 348.
3. Вяжлова А.А., Бухарин О.В., Грищенко В.А. и соавт. Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 463–469.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Ленинград: Медицина, 1989: 304–333.
5. Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте. *Педиатрия* 1989; 1: 53–60.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. М., 2002: 48.
7. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990: 18–39.
8. Миронов С.П., Касаткин Ю.Н. Детская радиология. М., 1993: 206.
9. Ольхова Е.Б., Котылова Е.М., Пачес О.А., Никитина С.Ю. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. *Эхография* 2001; 2 (2): 201–211.
10. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М., Ефремова И.И. Возможности ультразвуковой оценки состояния почек при рефлюкс-нефропатии у детей. *Эхография* 2001; 2 (1): 61–67.
11. Патаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 1997: 718.
12. Паунова С.С., Кучеренко А.Г. и соавт. Цитокины в патогенезе рефлюкс-нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2003; 3: 207–211.

13. *Ratner M.A.* Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер. архив 1997; 12: 87–88.
14. *Рентгенодиагностика* в медицине: Руководство для врачей в 2 т. (под ред. В.Ф. Босина и М.А. Филиппкина). М.: Медицина, 1998; 2: 13–46.
15. *Соматические* болезни у детей: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. М.; Оренбург, 2002: 669.
16. *Хрущева Н.А.* и соавт. Роль вирусов Коксаки В при заболеваниях почек и органов пищеварения у детей и экспериментальных животных. Нефрология и диализ 2001; 3 (4): 482–486.
17. *Эрман М.В.* Нефрология детского возраста. СПб., 1997: 414.
18. *Abeysekera C.K., Yasaratna B.M., Abeyanumawardena A.S.* Long-term clinical follow up of children with primary vesicoureteric reflux. Indian Pediatr 2006; 43 (2): 150–154.
19. *Afsbar K., Papanikolaou F., Malek R., Bagli D., Pippi-Salle J.L., Kboury A.* Vesicoureteral reflux and complete ureteral duplication. Conservative or surgical management? J Urol 2005; 173 (5): 1725–1727.
20. *American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection.* Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103 (4): 843–852.
21. *Awad H., el-Safty I., el-Barbary M., Imam S.* Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. Am J Med Sci 2002; 324 (5): 261–266.
22. *Barratt M., Auner E., Harmon W.* Pediatric Nephrology. 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 1412.
23. *Becker A., Baum M.* Obstructive uropathy. Early Hum Dev 2006; 82 (1): 15–22.
24. *Biggi A., Dardanelli L., Pomero G., Cussino P., Noello C., Sernia O., Spada A., Camuzzini G.* Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2001; 6 (9): 733–738.
25. *Bloomfield P., Hodson E.M., Craig J.C.* Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25 (1): CD003772.
26. *EL Mouedden M., Guy Laurent G., Mingeot-Leclercq M.-P.* et al. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000; 44 (3): 665–675.
27. *Cengiz N., Baskin E., Anarat R., Agras P.I., Yildirim S.V., Tiker F., Anarat A., Saatci U.* Glycosaminoglycans in childhood urinary tract infections. Pediatr Nephrol 2005; 20 (7): 937–939.
28. *D'Errico G.* The role of nuclear medicine in evaluation of vesicoureteral reflux and or reflux nephropathy. Rays 2002; 27 (2): 149–154.
29. *Dayan P.S., Hanson E., Bennett J., Langsam D., Miller S.* Clinical course of urinary tract infections in infants younger than 60 days of age. Pediatr Emerg Care 2004; 20 (2): 85–88.
30. *Deshpande P.V., Verrier-Jones K.* An audit of RCP guidelines on DMSA scanning after urinary tract infection. Arch Dis Child 2001; 84 (4): 324–327.
31. *Ditchfield M., Grimwood S., Cook K.* et al. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. Pediatr Radiol 2002; 32 (12): 849–852.
32. *Dressler G., Woolf A.* Pax2 in development and renal disease. Int J Dev Biol 1999; 43: 463–468.
33. *Ehmore J.M., Scherz H.C., Kirsch A.J.* Dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure. J Urol 2006; 175 (2): 712–715.
34. *Fanos V., Cataldi L.* Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet 2004; 364 (9446): 1720–1722.
35. *Garcia F., Nager A.* Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. Pediatrics 2002; 109: 5: 846–851.
36. *Garin E.H., Olavarria F., Garcia Nieto V., Valenciano B., Campos A., Young L.* Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatr 2006; 117 (3): 626–632.
37. *Gbadegesin R.A., Cotton S.A., Watson C.J., Brenckley P.E., Webb N.J.* Association between ICAM-1 Gly-Arg polymorphism and renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. Int J Immunogenet 2006; 33 (1): 49–53.
38. *Georgaki-Angelaki H., Kostaridou S., Daikos G.L., Kapoyiannis A., Veletzas Z., Michos A.G., Syriopoulou V.P.* Long-term follow-up of children with vesicoureteral reflux with and without antibiotic prophylaxis. Scand J Infect Dis 2005; 37 (11–12): 842–845.
39. *Grnek M., Fettich J.* The importance of follow-up of children with vesicoureteral reflux grade I. Acta Paediatr 2003; 92 (4): 435–438.
40. *Gurgoze M.K., Akarsu S., Yilmaz E., Godekmerdan A., Akca Z., Ciftci I., Aygün A.D.* Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 2005; 20 (10): 445–448.
41. *Hansson S., Martinell J., Stokland E., Jodal U.* The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (3): 499–512.
42. *Hassan J.M., Pope J.C. 4th, Brock J.W. 3rd, Adams M.C.* Vesicoureteral reflux in patients with posterior urethral valves. J Urol 2003; 170 (4; Pt. 2): 677–680.
43. *Heidenreich A., Ozgur E., Becker T., Haupt G.* Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. World J Urol 2004; 22 (2): 96–106.
44. *Hellivell R.J., Adams L.F., Mitchell M.D.* Prostaglandin synthases: recent developments and novel hypothesis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70 (2): 101–113.
45. *Hoberman A., Charron M., Hickey R.W.* et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003; 348 (2): 195–202.
46. *Hohndabli G., Sillen U.* Boys with posterior urethral valves: outcome concerning renal function, bladder function and paternity at ages 31 to 44 years. J Urol 2005; 174 (3): 1031–1034.
47. *Huicho L., Campos-Sanchez M., Alamo C.* Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21 (1): 1–11.
48. *Ismaili K., Hall M., Piepsz A., Wissing K.M., Collier F., Schulman C., Azni F.E.* Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. J Pediatr 2006; 148 (2): 222–227.
49. *Jakobsson B., Jacobson S., Hjalmas K.* Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. Acta Paediatr Suppl 1999; 88 (1): 31–39.
50. *Jakobsson B.J., Hansson S.* Minimum incidence and diagnostic rate of fist urinary tract infection. Pediatrics 1999; 104 (2): 222–226.
51. *James-Ellison M.Y., Roberts R., Verrier-Jones K., Williams J.D., Topley N.* Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC and total IgA with age and in urinary tract infection. Clin Nephrol 1997; 48 (2): 69–78.
52. *Jantunen M.E., Saxen H.* et al. Recurrent urinary tract infections in infancy: relapses or reinfections. J Infect Dis 2002; 185 (3): 375–379.
53. *Jones J., Walker R.* Integrins: a role as cell signaling molecules. Mol Pathol 1999; 52 (4): 208–213.
54. *Kontiotaki T., Salo J., Eerola E., Ubari U.* Cranberry juice and bacterial colonization in children – A placebo-controlled randomized trial. Clinical Nutrition 2005; 24 (6): 1065–1072.
55. *Lepor N.E.* A review of pharmacologic interventions to prevent contrast-induced nephropathy. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 (Suppl. 5): S34–42.
56. *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): E20.
57. *Liu Y., Black M.A., Caron L., Camesano T.A.* Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. Biotechnol Bioeng 2006; 93 (2): 297–305.
58. *Lopez Pereira P., Espinosa L., Martinez Urrutina M.J., Lobato R., Navarro M., Jaureguizar E.* Posterior urethral valves: prognostic factors. BJU Int 2003; 91 (7): 687–690.
59. *Mabant S., Friedman J., MacArthur C.* Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalized with urinary tract infection. Arch Dis Child 2002; 86 (6): 419–420.
60. *Marild S., Hansson S., Jodal U., Oden A., Svedberg K.* Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. Acta Paediatr 2004; 93 (2): 164–168.
61. *Morcos S.K.* Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers. Br J Radiol 1998; 71 (844): 357–365.
62. *Neeb A., Bissada N.K.* Evolving management of pediatric urinary tract infection. J Ark Med Soc 2005; 102 (3): 73–75.
63. *Nimura F., Kon V., Ichikawa I.* The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Curr Opin Pediatr 2006; 18 (2): 161–166.
64. *Perez-Brayfield M., Kirsch A.J., Hensle T.W., Koyle M.A., Furness P., Scherz H.C.* Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid

- for complex cases of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172; 4 (Pt. 2): 1614–1616.
65. *Piepsz A.* Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. *European Journal of Radiol* 2002; 43 (2): 146–153.
66. *Prat C., Dominguez J., Rodrigo D.* et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (5): 438–442.
67. *Pylkkanen J., Vilkska J., Koskimies O.* The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 879–883.
68. *Remington J.S., Klein J.* Infectious diseases of the fetus and newborn. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
69. *Report of a Working Group of the Research Unit, Royal College of Physicians.* Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1991; 25 (Pt. 1): 36–42.
70. *Rovin B.* Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (4): 761–767.
71. *Ruiz-Ortega M., Esteban V., Suzuki Y., Ruperez M., Mezzano S., Ardiles L., Justo P., Ortiz A., Egido J.* Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage. *Kidney Int Suppl* 2003; 86: S21–26.
72. *Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y.* et al. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10 (3): 321–329.
73. *Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O.* et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl* 2002; 82: 12–22.
74. *Schluskel R.* Cystoscopic correction of reflux. *Curr Urol Rep* 2004; 5 (2): 127–131.
75. *Sblager T.* Urinary tract infections in infants and children. *Infect Dis Clin* 2003; 17: 353–365.
76. *Smolkov V., Koren A., Raz R.* et al. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (6): 409–412.
77. *Stokland E., Hellstrom M., Hansson S.* et al. Reliability of ultrasonography in identification of reflux nephropathy in children. *BMJ* 1994; 309 (6949): 235–239.
78. *Technical report: Urinary Tract Infections in Febrile Infants and Young Children (The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee)* Stephen M. Downs *Pediatrics* 1999; 103 (4): 54.
79. *Tillus K., Escobar-Billing R., Fituri O.* et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86 (11): 1198–1202.
80. *Tillus K., Wikstad I.* et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist in urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring. *Acta Paediatr* 1996; 85 (2): 158–162.
81. *Uebling D.T., Johnson D.B., Hopkins W.J.* The urinary tract response to entry of pathogens. *World J Urol* 1999; 17 (6): 351–358.
82. *Urinary Tract Infection: Old and New Concepts.* *The Pediatric Clin of North America* 1995; 42 (6): 1433–1459.
83. *Vicioso M.-A., Garaud J.-J., Reglier-Poupet H.* et al. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis *in vitro*. *European Cytokine Network* 1998; 9 (3): 247–254.
84. *Wald E.* Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16 (1): 85–88.
85. *Wang J., Konda R., Sato H.* et al. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *J Urol* 2001; 165 (1): 210–214.
86. *Wennerstrom M., Hansson S., Jodal U., Stokland E.* Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136 (1): 30–34.
87. *Westwood M., Whiting P., Cooper J., Watt I., Kleijnen J.* Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005; 5 (1): 2–6.
88. *Wong W., Singh A.K.* Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? *Current Opinion in nephrology and hypertension*. 2001; 10 (6): 807–811.
89. *Wolf A.S.* A molecular and genetic view of human kidney and urinary tract malformations. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 500–512.
90. *Wolf A.S.* The Life of the Human Kidney Before Birth: Its Secrets Unfold. *Pediatric Research*. 2001; 49 (1): 8–10.
91. *Yeretsian R.A., Blodgett T.M., Branstetter B.F. 4th, Roberts M.M., Meltzer C.C.* Teflon-induced granuloma: a false-positive finding with PET resolved with combined PET and CT. *Am J Neuroradiol* 2003; 24 (6): 1164–1166.
92. *Zafiri D., Ofek I., Adar R., Pocino M., Sharon N.* Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 (1): 92–98.
93. *Zorc J., Kiddoo D., Shaw K.* Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (2): 417–422.