

Отдаленные результаты применения иммунокорректора тактивина в комплексном лечении пиелонефрита у детей

В.И. Кириллов¹, В.Я. Арион², Н.А. Богданова¹, О.В. Быстрова³, И.В. Зимина²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет

²ФГУ «НИИ ФХМ Росздрава»

³Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

Long-term results of immunocorrector tactivin application in complex therapy of pyelonephritis in children

V.I. Kirillov¹, V.Ya. Arion², N.A. Bogdanova¹, O.V. Bistrova³, I.V. Zimina²

¹Moscow state medico-stomatological university

²FGU «SRI Physico-chemical medicine of Roszdrav»

³Russian state medical university, Moscow, Russia

Аннотация

Длительное наблюдение (около 15 лет) за детьми с пиелонефритом, у которых в комплексной терапии применялся иммунокорректор тактивин, указывает на возможность реабилитации этой категории больных. Выявлено, что тактивин снижает вероятность перехода патологического процесса в хроническую стадию, уменьшает частоту возникновения рецидивов заболевания, сокращает длительность повторных обострений и увеличивает период ремиссии, что сопровождается ускорением восстановления антибактериальной резистентности. На основании полученных результатов сделано заключение о целесообразности включения тактивина в комплексную терапию острого и хронического пиелонефрита у детей. Рассматриваются перспективы нефропротективного использования иммунокорректора тактивина в клинической практике.

Ключевые слова

Пиелонефрит, комплексное лечение, иммунокоррекция, тактивин, отдаленные результаты.

Пиелонефрит является наиболее частой нефропатией детского возраста, способной принимать прогрессирующее течение, главным образом, на фоне предсуществующей врожденной патологии [1, 2]. Так, по данным многих центров диализа и трансплантации почек подобные вторичные пиелонефриты занимают ведущее место среди причин терминальной почечной недостаточности [3, 4].

Summary

Long-term medical observation (about 15 years) of children suffering from pyelonephritis, whose complex therapy had included immunocorrector tactivin, indicated the possibility of rehabilitation of these patients. Tactivin was shown to decrease frequency of transition of pathological process into chronic stage, reduce rate of recurrences, shorten duration of recurring exacerbations and increase remission period, which was followed by acceleration of antibacterial resistance restoration. Obtained results indicated the expediency of including tactivin into the complex therapy of acute and chronic pyelonephritis in children. Prospects of nephroprotective application of immunocorrector tactivin in clinical practice are discussed.

Key words

Pyelonephritis, complex therapy, immunocorrection, tactivin, long-term results.

Несмотря на сложность патогенеза пиелонефрита до сих пор доминирует антимикробный подход к лечению указанного заболевания [5, 6]. В протокольных схемах терапии пиелонефрита приводятся антибактериальные препараты на основе определения чувствительности к ним высеваемых из мочи микробов, которые в целом ряде случаев не идентичны ис-

тинным возбудителям заболевания [7, 8]. Эффективность применения антибиотиков, кроме того, ограничивается крайне быстрыми темпами развития к ним резистентности, что приводит к постоянному обновлению используемых препаратов [9, 10].

В свою очередь, в предлагаемых схемах лечения не учитывается иммунологическая составляющая патогенеза пиелонефрита, что во многом и обуславливает нередкую безуспешность лечения, особенно хронических вариантов, несмотря на, казалось бы, подобранную «по всем правилам» терапию.

Сначала в экспериментальных [11-13], а затем и клинических исследованиях [14-16], в том числе собственных наблюдениях [17-19], было показано, что в инициации, хронизации и прогрессировании пиелонефрита немаловажное значение имеет несовершенство антибактериальной защиты, в том числе на уровне скомпрометированных иммунных факторов: фагоцитоза, синтеза специфических иммуноглобулинов, кооперации клеток, пролиферативного потенциала лимфоцитов, иммунорегуляторных субпопуляций, синтеза интерлейкинов-1, 6, 8. Без учета вклада иммунных нарушений в развитие пиелонефрита, на наш взгляд, не реальна комплексная терапия заболевания.

Первые результаты по иммунореабилитации детей с пиелонефритом мы опубликовали в 1986 году [20]. Одним из основных иммунотропных лекарственных средств, используемых с этой целью явился тактивин [21]. Последующие исследования установили, что применение тактивина в комплексной терапии пиелонефрита вызывало отчетливое сокращение активных проявлений заболевания, сроков пребывания в стационаре, длительности и кратности применения антибактериальных средств, а также – снижение вероятности рецидивов в ближайший период наблюдения (1 год) и исходов в хронический процесс [18, 22-26].

Клинический эффект препарата сопровождался восстановлением антибактериального иммунитета на уровне фагоцитарных реакций, специфических антител, пролиферации лимфоцитов, стимулированных антигенами инфицирующих микроорганизмов. Кроме того, нарастали количественные показатели Т- и В- лимфоцитов, нормализовался иммунорегуляторный индекс, повышалась продукция интерлейкина-1.

Целью настоящего исследования явился анализ отдаленных результатов комплексного использования иммунокорректора тактивина у

детей с пиелонефритом, прослеженных на протяжении длительного кагатического периода.

Материал и методы

На протяжении 2 – 15 лет ($M \pm m = 8,7 \pm 0,4$ года) оценены результаты применения тактивина в сочетании с антибактериальными препаратами у 48 детей с острым ($n=15$) и хроническим ($n=33$) пиелонефритом в возрасте от 0,1 до 14 лет ($M \pm m = 5,8 \pm 0,4$ года). У 32 больных (67,7%) диагностирована предсуществующая патология органов мочевой системы (ОМС), что позволило включить их в группу, имеющих вторичный пиелонефрит.

Среди врожденных заболеваний ОМС встречались пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) 1-2 ($n=10$), ПМР 3-4 ($n=7$), мегауретер ($n=5$, в том числе в одном случае с ПМР 2), гидронефроз ($n=4$, в двух случаях с сопутствующей мочекаменной болезнью), удвоение мочеточников ($n=2$, в одном случае – в сочетании с ПМР 2), единственная почка ($n=2$), мочекаменная болезнь и стеноз уретры (по одному наблюдению).

Группа детей с хроническим пиелонефритом ранее находилась под наблюдением на протяжении 2 – 10 лет ($M \pm m = 6,1 \pm 0,3$ года) по поводу обострений заболевания, которые купировались без применения иммуномодуляторов. Анамнестические сведения о характере течения пиелонефрита потребовались для анализа эффективности использования тактивина.

У всех детей в период обострения пиелонефрита высевалась микрофлора в количестве $10^3 - 10^5$ и выше КОЕ/мл: кишечная палочка ($n=23$), клебсиелла ($n=7$), протей ($n=6$), энтеробактер ($n=2$), то есть доминировало семейство кишечных бактерий (79,2%). Реже в моче обнаруживались синегнойная палочка ($n=5$), стрептококк ($n=2$), стафилококк ($n=2$) и энтерококк ($n=1$).

Антибактериальная терапия включала антибиотики с учетом чувствительности микрофлоры: полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота), цефалоспорины II – III поколений (цефакор, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтибутен), аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетилмицин). После курса антибиотиков (7 - 10 - 14 дней) назначались уросептики (нитрофураны и хинолоны). Общая продолжительность антибактериальной терапии не превышала 6 недель.

О результатах лечения судили по степени ликвидации клинических проявлений заболевания (лихорадки, интоксикации, болевых симп-

томов), мочевого синдрома (лейкоцитурии и протеинурии) и срокам стерилизации мочи. О наступлении ремиссии свидетельствовали полное выздоровление пациента и стабильная нормализация анализов мочи на протяжении не менее двух месяцев. Рецидивом считали случаи появления мочевого синдрома с наличием или отсутствием клинических проявлений.

Одновременно с антибактериальной терапией всем детям назначались подкожные инъекции 0,01% раствора тактивина из расчета 2 – 3 мкг/кг массы тела, с интервалом 24 часа в течение 5 дней с последующим 3 – 5 кратным введением один раз в 7 дней. Побочных реакций на препарат не отмечено, за исключением одного ребенка (2,0%) в годовалом возрасте с сопутствующим диагнозом тимомегалия, развившего пятнисто-папулезную сыпь после второй инъекции тактивина.

Всего проведен 141 курс лечения тактивинном (табл. 1). Большинству пациентов препарат назначался не более 5 раз (81,2%). На них пришлось большая часть из общего числа назначенных курсов (55,3%). Лишь 9 больным иммунокоррекция проводилась 6 – 8-ми кратными курсами (18,8%). Это были дети с наиболее длительным катамнезом (свыше 10 лет), которые требовали такого частого назначения применения препарата для купирования рецидивов пиелонефрита.

Результаты и обсуждение

15 больных с острым пиелонефритом, которые получали комплексную терапию с применением тактивина, прослежены на протяжении 2 – 8 лет ($M \pm m = 4,8 \pm 0,4$ года). Шестеро из них имели сопутствующую патологию ОМС в виде ПМР 1-3 (n=3), удвоение мочеточников (n=2), стеноз уретры (n=1). В течение катамнестического наблюдения у 3 больных (все с предсуществующей патологией ОМС) отмечено 5 обострений пиелонефрита (0,07 на 1 ребенка в год) в течение ближайших четырех лет. Они купировались антибактериальными препаратами в сочетании с тактивинном в сроки до 2-х недель.

Наибольший интерес представляла группа из 33 детей с хроническим пиелонефритом, наиболее тяжелым вариантом заболевания, устойчивым к проводимой терапии, у которых оказалось реальным достоверно оценить эффективность комплексной терапии, сравнивая характер течения патологического процесса до и после использования тактивина (табл. 2).

До применения препарата у 33 больных зарегистрировано 233 рецидива. В последующем же периоде, когда в комплексном лечении стал применяться тактивин, у тех же 33 детей отмечено снижение количества обострений заболеваний до 131 случая. При этом активнее проявления пиелонефрита на фоне тактивина почти в 2 раза чаще протекали в виде изолированного мочевого синдрома по сравнению с ре-

Таблица 1
Суммарный объем иммунокорригирующей терапии

Кратность применения тактивина (курс)	Количество детей		Число курсов	
1	16		16	
2	13		26	
3	6	39 (81,2%)	18	78 (55,3%)
4	2		8	
5	2		10	
6	2		12	
7	5	9 (18,8%)	35	63 (44,7%)
8	2		16	
Всего	48 (100%)		141 (100%)	

Таблица 2

Эффективность тактивина у детей с хроническим пиелонефритом при катамнестическом наблюдении

Клинические характеристики	До применения тактивина (n=33)	После применения тактивина (n=33)
Длительность наблюдения (годы):		
· М±m	6,1±0,3	
· колебания показателей	2 – 10	
Рецидивы:		
· всего (кол-во рецидивов)	233	131
· в виде изолированного мочевого синдрома (%)	30,5%	62,6%
· в виде пиелонефрита (%)	69,5%	37,4%
· на одного больного/год (М±m)	0,94±0,21	0,46±0,12*
Количество (n) и % больных с кратностью рецидивов:		
· 1 – 3	7 (21,2%)	20 (66,7%)
· 4 – 12	26 (78,8%)	13 (39,4%)
Длительность рецидива (дни):		
· М±m	16,42±0,92	12,28±1,12**
Длительность ремиссии (месяцы):		
· М±m	8,36±0,59	10,52±0,78*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01

цидивами, отличающимися системной симптоматикой (62,6% и 37,4%, соответственно). Тогда как за предшествующий период отмечен иной, инверсный, характер протекания обострений: в 30,5% случаев в виде только мочевого синдрома и в 69,5% - с сопутствующими яркими клиническими проявлениями.

Отчетливое влияние курсов с тактивинотерапией на преобладание асимптоматических вариантов обострений носит позитивный характер, ввиду большего повреждающего действия на почечную паренхиму (с исходом в нефросклероз) именно симптоматически ярких атак инфекционного процесса [27 – 29].

Более редкое рецидивирование пиелонефрита отразилось на статистических показателях из расчета на одного больного в год: 0,94 + 0,21 за предыдущий период и 0,46 + 0,12 на фоне иммунокоррекции (p<0,05). Указанная закономерность объясняется тем, что при применении тактивина преобладали дети с отсутствием рецидивов или с редкими обострениями (1-3) за наблюдаемый период (60,6%) в отличие от детей, получавших только этиотропную терапию, где подобный характер течения отмечен лишь в 1/5 случаев (21,2%). У них доминировали частые обострения (78,8%).

Важным достоинством лечения обострений пиелонефрита с использованием тактивина явилось сокращение средних показателей их продолжительности (p<0,01). Естественно снижалась потребность в более длительном назначении антибактериальных препаратов для купирования атак. Уменьшение медикаментозной нагрузки следует отнести к значимым преимуществам иммунокоррекции. Ввиду сокращения вероятности рецидивов достоверно нарастала длительность ремиссии (p<0,05).

Важным преимуществом включения тактивина в тактику лечения рецидивов пиелонефрита явилось выраженное сокращение их повторяемости по сравнению с периодом, предшествующим применению иммуномодулятора. Это свидетельствует о том, что обострения заболевания обуславливаются не только реинфекцией, причем относительно авирулентными микроорганизмами (чаще кишечной палочкой) [30]. Значимое место при обострениях пиелонефрита занимают нарушенные механизмы иммунной защиты [17, 18], которые нормализуются под влиянием иммунокорректора тактивина, что объясняет полученный положительный эффект.

Кроме того, комплексное применение тактивина в сочетании с этиотропными средствами

значительно сокращает длительность рецидива и способствует ускорению достижения ремиссии. Снижение экспозиции антибиотиков в макроорганизме в большой степени нивелирует риски их побочных эффектов (аллергических, нефротоксических, дисбиотических, иммунодепрессивных и др.) [31 – 34].

Необходимо напомнить, что развитие любого инфекционного процесса не реально в условиях дисфункции иммунной системы. Особое значение состояние анергии, не обеспечивающее отпор патогену, приобретает в современных условиях неблагоприятных экологических влияний, социальных условий, стрессовых ситуаций [32, 36]. Тем не менее, в лечебной тактике инфекций не используются огромные резервы, заложенные в иммунной системе. Применение дополнительно к антибактериальным средствам специальных препаратов, способных специфически активировать защитный потенциал организма, позволяет сделать еще один шаг в повышении эффективности лечения.

Эта истина, казалось бы, не должна вызывать возражений. Однако комбинация этиотропных и иммунокорректирующих препаратов все еще не нашла должного применения в практическом здравоохранении [37].

Можно предположить, что в перспективе по мере создания новых «идеальных» иммуномодуляторов, полностью восстанавливающих резистентность к инфекции, вообще отпадет необходимость воздействия на бактерии, способные сосуществовать с хозяином в комменсальных отношениях, отражающих равновесное состояние между вирулентностью и защитными механизмами. В современных обстоятельствах использование истинных иммунокорректоров типа тактивина, позволяет, по меньшей мере, снизить медикаментозную нагрузку на больного.

Нередко прогрессирование пиелонефрита имеет место в отсутствии явных обострений

воспалительного процесса при, казалось бы, полном устранении патогенетических факторов [38, 39]. Это явилось основанием предположить участие в нефросклерозе иммунопатологических процессов [40 – 41], в частности, с признаками усиления дифференцировки Т-хелперных лимфоцитов [42], с синтезом просклеротических цитокинов [43], активацией макрофагов, как участников апоптоза [44].

Заложенные в тактивине антиапоптотические и морфогенетические свойства, а также характеристики, инактивирующие просклеротическую активность, открывают новые перспективы использования препарата в нефрологии.

Заключение

Применение в комплексной терапии пиелонефрита у детей иммунокорректора тактивина снижает вероятность хронизации патологического процесса и риск рецидивов заболевания, особенно в виде симптоматических атак. При этом иммунокоррекция способствует сокращению длительности повторных обострений с увеличением продолжительности ремиссии. Указанные эффекты препарата достигаются за счет более быстрых темпов нормализации функционирования иммунной системы. Важно отметить, что применение тактивина приводит к снятию резистентности микроорганизмов к антибиотикам, что снимает необходимость постоянного обновления антибактериальных препаратов.

Полученные данные позволяют прийти к заключению о необходимости применения тактивина, в том числе и повторных курсов, в комплексе с этиотропной терапией у детей с острым и хроническим пиелонефритом. Есть основания предполагать, что дальнейшие исследования, с учетом иммунотропных механизмов препаратов тимуса, позволят расширить показания к использованию тактивина, в том числе, с нефропротективной целью.

Литература

1. Вялкова А.А., Архиреева В.А., Свистуненко Л.Н. и соавт. Опыт организации нефрологической помощи детям Оренбургской области. Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы. Рос. научно-практической конференции, Оренбург; 2002; 223-233.
2. Игнатова М.С. Патология органов мочевой системы (современные аспекты). Нефрология и диализ. 2004; 6(2): 127-132.
3. Avner E.D., Chavers B., Sullivan E.K., et.al. Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: The 1993 annual report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 61-73.

4. Fivush B.A., Jabs K., Neu A.M. et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: The 1996 annual report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 12: 328-337.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и соавт. Рациональный выбор антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология. М.: Медпрактика - М; 2003; 3: 119-170.
6. Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевых путей: комментарии к воз-

- возможности практического использования в России. Эффективная фармакотерапия в урологии. 2006; 3: 1-12.
7. Юдин Я.Б., Прокопенко Ю.Д., Вальцфельд И.В. Острые гнойные заболевания почек у детей. Кемерово: Кемеровское книжное издательство; 1991.
8. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т., Алексеев Е.Б. и соавт. Идентификация возбудителей инфекций мочевых путей у детей. Педиатрия. 1997; 6: 8-13.
9. Gur D., Kanra G., Ceyhan M. et al. Epidemiology and antibiotic resistance of gram-negative urinary pathogens in pediatric patients. Turk. J. Pediatr. 1999; 41:37-42.
10. Goldraich N.P., Manroi A. Febrile urinary tract infection: Escherichia coli susceptibility to oral antimicrobials. Pediatr. Nephrol. 2002; 17: 173-178.
11. Angel J.A., Roberts J.A., Smith T.W. et al. Immunology of pyelonephritis. III Effect of colloidal carbon. J. Urol. 1982; 128: 624-628.
12. Miller T.E., Marshall E., Nelson J. Infection-induced immunosuppression in pyelonephritis: characteristic of the suppressor cell(s). Kidney Intern. 1983; 24: 313-322.
13. Tullus K., Esaebbar-Billing R., Futuri O. et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonists in the urine of children with acute pyelonephritis and relation of renal of renal scarring. Acta Paediatr. 1996; 85: 158-162.
14. Коровина Н.А., Бурцев В.И., Исаченко В.П., Тихонов Е.К. Влияние продигозана на некоторые клинико-иммунологические показатели при пиелонефрите у детей. Педиатрия. 1975; 2: 72-76.
15. Маковецкая Г.А., Балмасова И.П., Жесткова В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей и их коррекция. Учебное пособие. Самара: Сам ГМУ; 2000.
16. Галева А.В., Сафина А.И. Особенности иммунного статуса при пиелонефрите у детей раннего возраста. V Рос. конгресс по детской нефрологии. Сборник тезисов. Воронеж, 2006; 50-52.
17. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т. Клинико-патогенетические аспекты осложненных инфекций мочевых путей первого года жизни. I Конгресс педиатров-нефрологов России. Лекции, тезисы докладов. СПб; 1996; 281-285.
18. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т. Иммунотропные лекарственные средства в лечении инфекций мочевых путей у детей: собственный опыт и перспективы. Успехи клинической иммунологии и аллергологии (ред. Караулов А.В.). М.: Региональное отделение РАЕН; 2001; 182-198.
19. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Рычкова Т.И. Роль функционального статуса макрофагов в патогенезе нефропатий детского возраста. V Рос. Конгресс по детской нефрологии. Сборник тезисов. Воронеж; 2006; 167-168.
20. Зернов Н.Г. Кириллов В.И., Орехова М.А. и соавт. Иммунный статус и показания к проведению иммуномодулирующей терапии детей 1-го года жизни с пиелонефритом. Проблемы детской нефрологии. IV Симпозиум педиатров-нефрологов соц. стран. Тезисы докладов. М.; 1986; 81.
21. Кириллов В.И., Зернов Н.Г., Арион В.Я. и соавт. Иммунотерапевтическая терапия пиелонефрита у детей. Урол. и нефрол. 1989; 5: 17-21.
22. Кириллов В.И. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапевтической терапии пиелонефрита у детей раннего возраста. Педиатрия. 1990; 2: 24-31.
23. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т., Арион В.Я. и др. Ближайшие и отдаленные результаты применения тактивина у детей с острым и хроническим пиелонефритом. Педиатрия, 1994; 2: 48-52.
24. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т., Павлюк А.С. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность тактивина при пиелонефрите у детей. Педиатрия. 1996; 2: 63-65.
25. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунотерапевтической терапии в педиатрии. Практикующий врач. 1998; 12: 9-12.
26. Кириллов В.И. Иммунотерапевтическая терапия инфекций мочевой системы. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология. М.: Медпрактика - М; 2003; 3: 171-179.
27. Jacobson S.N., Eklof O., Lins L.-E et al. Long-term prognosis of post infections renal scarring in relation of radiological findings in childhood: 27 year follow-up. Pediatr. Nephrol. 1992; 6: 19-24.
28. Bircan L.E., Buyan N., Hasanoğlu E. et al. Extent of urinary tract involvement and imaging in childhood urinary tract infection: letter to the editor. Pediatr. Nephrol. 1993; 7: 591-592.
29. Martinell J., Claesson L., Lidin-Janson G. et al. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. Pediatr. Nephrol. 1992; 6: 19-24.
30. Roche R.J., Moxon E.R. The molecular study of bacterial virulence: a review of current approaches. Illustrated by the study adhesion in uropathogenesis Escherichia coli. Pediatr. Nephrol. 1992; 6: 587-596.
31. Белобородова Н.В. Оптимизация антибактериальной терапии в педиатрии: современные тенденции. РМЖ. 1997; 24: 1576-1601.
32. Горемыкин В.И., Егорова Е.И., Протопопов А.А. и соавт. Рациональная антимикробная терапия как фактор профилактики прогрессирования пиелонефрита у детей. VI Ежегодный нефрологический семинар. Сборник научных трудов. СПб; 1998: 76-77.
33. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и соавт. Оптимизация выбора антибактериальной терапии у амбулаторных и госпитальных больных с инфекцией мочевой системы у детей. II съезд нефрологов России. Сборник материалов. М.; 1999; 125.
34. Панова Л.Д., Ахмадеева Э.Н., Ганеева Т.В. и соавт. Диагностика и лечение лекарственных нефропатий у новорожденных детей. Второй съезд педиатров-нефрологов России. Сборник материалов. М.; 2000; 104.
35. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунотерапии при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. ЖМЭИ. 1996; 5: 104-110.
36. Караулов А.В. Экология и иммунитет – два подхода к изучению: иммунотоксикология и экологическая иммунология. Успехи клин. иммунол. и аллергол. М. 2001; 2: 30-46.
37. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Иммунотерапевтическое лечение при инфекциях – вопросы стратегии. Там же; 2001: 199-227.
38. Matsuo Y., Ogawa O., Hadano T. et al. Reflux nephropathy within first year of life. Studies of its clinical features and scar-formation according to treatment modalities. Nippon Hinyokika Gakkai Lasshi. 1994; 85: 738-746.
39. Goonasekera C.D.A., Shan V., Dillon M.J. Tubular proteinuria in reflux nephropathy: post ureteric re-implantation. Pediatr. Nephrol. 1996; 10: 559-563.
40. Серов В.В. Иммунопатология. В кн. Общая патология человека. (ред. Струков А.И. и др.). М.: Медицина; 1982; 111-138.
41. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Основные принципы лечения больных хроническим пиелонефритом. Тер. архив. 1983; 6: 67-70.
42. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т. Перспективный подход к лечению хронического обструктивного пиелонефрита как иммунопатологии. Второй съезд педиатров-нефрологов России. Лекции и тезисы докладов. М., 2000: 35-36.
43. Соснина Г.В., Кириллов В.И., Рябчиков О.П. Действие ауто-сыворотки на пролиферативную активность лимфоцитов у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. (ред. Караулов А.В.). М.: Региональное отделение РАЕН; 2002; 3: 317-328.
44. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Макрофаги как возможные индукторы апоптоза у детей с пиелонефритом. IV Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2005; 48-49.