

Иммункорригирующая терапия инфекций органов мочевой системы у детей

В.И. Кириллов, Л.Т. Теблосева

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы являются самой частой причиной обращения к нефрологу, а дети с указанной патологией составляют основной контингент больных специализированных стационаров.

Патогенетическая концепция инфекций мочевых путей (ИМП) признает ведущую роль уростаза вследствие нарушений уродинамики. Тем не менее, у целого ряда больных, несмотря на их выраженность вследствие тяжелых анатомических аномалий развития (гидронефроза, мегауретера и др.), а также при наличии функциональных расстройств, воспалительный процесс в органах мочевой системы не реализуется вопреки нередко присутствующей скрытой бактериурии.

Защитные механизмы уринарной системы включают как неспецифические факторы (эпителиальный покров с антимикробными и антиадгезивными свойствами, продукцию муцина, ток мочи и др.), так и специфические реакции иммунной системы. Нарушение баланса инфекта и протективных факторов как раз и приводит к индукции микробного воспаления.

История иммунологии ИМП берет начало с шестидесятых годов, когда систематизированные исследования на экспериментальных моделях установили антительный ответ к инфицирующим агентам и протективное действие иммунизации в отношении восходящего и гематогенного пиелонефрита [24, 25]. В скором времени стало ясно, что наиболее тяжелые и хронические варианты ИМП, включая деструктивные паренхиматозные процессы в почечной ткани, сопровождаются признаками недостаточности специфических защитных реакций (гуморального ответа, фагоцитоза, пролиферативной функции лимфоцитов), а также активацией факторов агрессии (цитотоксических клеток, элементов мононуклеарной фагоцитарной системы).

Можно перечислить и ряд клинических признаков, указывающих на большую вероятность иммунологической недостаточности в патогенезе ИМП. Это прежде всего, так называемый возрастной фактор риска ИМП – раннее детство, характеризующееся физиологическим (транзиторным) иммунодефицитом [23] и наибольшей вероятностью повреждающего действия бактериальных антигенов на иммунную систему. Доминирование среди возбудителей ИМП низко вирулентных, в том числе оппортунистических бактерий, а также наличие склонного к рецидивам контингента детей, не смотря на терапию и профилактику антибактериальными средствами, также можно связать с дефицитом системного и локального иммунитета.

По данным Северо-американского совместного исследования по почечной трансплантации, более трети детей с конечной стадией ХПН (а при урологической патологии – более половины) имеют мочевую инфекцию [21]. Та же категория больных характеризуется частым развитием пиелонефрита трансплантированной трупной почки. В то же время, уремия относится к классическим причинам иммунодефицитных состояний.

Огромное число проведенных исследований, обзор которых дан нами ранее [14, 15, 17, 18], позволяет сформулировать точку зрения о патогенетическом значении иммунодефицита в механизмах инициации, хронизации и прогрессирования ИМП, в том числе микробно-воспалительного процесса в почке. На основании комплексного иммунологического обследования 580 детей с пиелонефритом, проведенного

Л.Т. Теблосевой (1984) [16], следует отнести выявленные изменения к проявлениям вторичного иммунодефицита (ВИД), «наведенного» инфицирующими агентами или другими факторами. Необходимо подчеркнуть глобальную тенденцию к возрастанию частоты ВИД в общей популяции как отражение человеческой деятельности. По-видимому, это является причиной роста числа новых вирусных, оппортунистических инфекций, полирезистентной флоры, а также злокачественных новообразований.

Неожиданно редкая встречаемость ИМП при первичных иммунодефицитах не противоречит концепции о патогенетической роли недостаточности защитных механизмов, так как в большинстве случаев синтез антител субкласса Ig G₂, протективных в отношении грамотрицательных бактерий, у данной категории больных значительно не страдает [1].

Неоднозначные сведения о состоянии иммунного статуса больных с ИМП объясняется сложностью его оценки, которая должна включать не только показатели системного (по крайней мере, 2 десятка), но и местного иммунитета (в биологических жидкостях и тканях), отражающих наибольшие изменения в патологическом очаге. Кроме того, иммунный контроль не возможен без учета специфичности иммунного ответа.

Анализ результатов тестов I этапа иммунологического обследования, проведенный у 390 детей различных возрастных групп с острым и хроническим пиелонефритом, установил признаки иммунологической недостаточности в 3/4 наблюдений [5]. При длительном сохранении активности процесса (более 3–4 недель) применение тестов II уровня позволило диагностировать иммунодефицитные состояния почти у всех больных (99,3%).

Альтернативный подход к оценке иммунного статуса на основе нетрадиционного использования классических методов иммунологического анализа, предложенный Л.В. Ковальчуком и А.Н. Чердеевым, позволил идентифицировать изменения в иммунной системе детей с пиелонефритом с позиций так называемых патогенетических принципов. Оценка главных компонентов функционирования иммунной системы (распознавание, активация, пролиферация, дифференцировка, регуляция) базируется на определенных тестах, наиболее полноценно их характеризующих. Приведенные в табл. 1 характеристики больных с сохранением признаков активности патологического процесса в целом позволяет определить поражение иммунной системы как комбинированное. Использование

Таблица 1

Результаты оценки состояния иммунной системы у детей с пиелонефритом по патогенетическому принципу с использованием специфических тестов

Компоненты иммунной системы	Тесты	Нозология	Закономерности
Распознавание	Продукция ИА-1 РБТА с БАГ	Пролонгированное течение Пролонгированное течение и рецидивы	Снижение продукции ИА-1 Малая частота положительных РБТА и снижение пролиферативной активности лимфоцитов
Активация	Рецепция для ИА-2	Пролонгированное течение	Нормальная и повышенная рецепторность
Пролиферация	РБТА с ФГА РБТА с БАГ	Активная фаза Пролонгированное течение и рецидивы	Ингибированная РБТА Малая частота положительных РБТА и снижение пролиферативной активности лимфоцитов
Дифференцировка	РПГА с аутоштаммками кишечной палочки ИГ мочи БПА-тест	Пролонгированное течение — —	Низкие титры антител Низкие показатели Ig A ₁ и Ig A ₂ Низкие показатели
Регуляция	Кон А-индуцированная супрессия Т4/Т8 в почечной ткани Макрофагальная трансформация с БАГ РГМК с БАГ КО с БАГ РБТА с ФГА в присутствии аутосыворотки	Хронический ПН Пролонгированное течение Обструктивный ПН Пролонгированное течение и рецидивы Хронический и обструктивный ПН Пролонгированное течение Хронический ПН	Более высокие показатели по сравнению с острым ПН Более высокие показатели по сравнению с abortивным течением Преобладание Т8 Повышенные показатели Инверсия показателей МТ и РБТА Повышенные показатели миграции Нарушение миграционной активности моноцитов Ингибирующее влияние аутосыворотки

Примечание. БАГ – бактериальные антигены; БПА-тест – тест «бактерии, покрытые антителами»; ИГ – иммуноглобулины; ИЛ – интерлейкины; КО – тест «кожное окно»; Кон А – конканавалин А; ПН – пиелонефрит; РБТА – реакция бласттрансформации лимфоцитов; РПГА – реакция пассивной гемагглютинации; ФГА – фитогемагглютинин.

бактериальных антигенов (БАГ), идентичных характеру микрофлоры мочи, установило снижение пролиферативных процессов в реакции бласттрансформации лимфоцитов, что в определенной мере обуславливает нарушение дифференцировки в направлении синтеза специфических антител как на системном (РПГА), так и локальном (иммуноглобулины мочи, БПА-тест) уровнях.

Нами были выявлены и дефекты в регуляторном компоненте иммунной системы. Они заключались в активации супрессорных клеточных агентов (макрофагов, ингибирующих пролиферацию лимфоцитов, Т-супрессоров в Кон А-индуцированном тесте и на тканевом уровне). Нарушения миграционной функции иммуноцитов свидетельствуют о недостаточной продукции определенных цитокинов (МИФ, ЛИФ). Ингибирующим влиянием на пролиферацию обладает сыворотка больных с хроническим пиелонефритом, что может быть связано с наличием в циркуляции иммунных комплексов [6], снижением сывороточного тимического фактора [11], усилением продукции простагландинов [2].

Несмотря на обратимость ВИД в большинстве случаев, нарастание иммунных нарушений без адекватного лечения носит поступательный характер [20] и затрудняет процесс

выздоровления. Естественно, что эффективное лечение почти всегда приводит к восстановлению иммунитета. Тем не менее, указанному процессу можно придать ускорение, используя специальные иммуотропные средства.

Начиная с 80-х годов Р.В. Петров с коллегами выдвинул концепцию иммунокоррекции и иммунореабилитации в качестве важной составляющей общей стратегии лечения больных с инфекционной патологией. В наиболее общем виде она может быть представлена на следующей схеме (рис. 1). С помощью

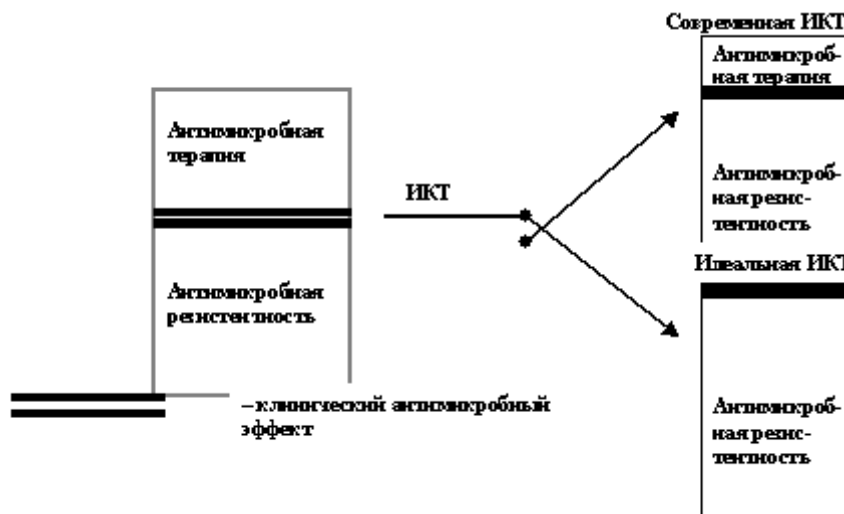


Рис. 1. Стратегическая концепция иммунокорректирующей терапии (ИКТ)

современных иммуотропных препаратов за счет повышения резистентности можно достичь уменьшения доз и длительности антимикробной терапии, а значит, снижения частоты полирезистентных штаммов бактериальной флоры, случаев побочных реакций (в том числе, иммунодепрессивных) на этиотропные средства с ускорением процессов выздоровления.

«Идеальная» ИКТ позволяет без ущерба для больного обходиться без использования антимикробной терапии. Полной формулировки иммунокорригирующей концепции пока нет, хотя попытки выработать консенсус по данной проблеме были сделаны на симпозиуме по реабилитации в Эйлате (Израиль, 1997) [13].

В настоящее время известно более 50 специфических иммунокорригирующих препаратов, число которых растет из года в год. Тем не менее, не более 20 из них используется в широкой клинической практике (табл. 2). Классификация иммуотропных лекарственных средств (ИЛС) основывается на таких общепринятых в клинической иммунологии критериях, как происхождение (экзогенные, эндогенные, в том числе, естественные, вырабатываемые органами иммунитета, и рекомбинантные, синтетические) и преимущественный механизм действия [12, 22].

Заместительный и индуктивный характер действия ИЛС могут перекрещиваться, в частности на примере иммуномодуляции с помощью некоторых цитокинов. ИЛС с индуктивным механизмом действия стимулируют в клетках-мишенях продукцию активирующих медиаторных молекул как для них сами (аутокринное действие), так и через цитокиновый каскад – других эффекторных клеток (паракринное действие). Препараты данной группы позволяют в ряде случаев отменить анергию иммунной системы. Однако при большинстве ВИД требуется поставление уже готовых медиаторов активации в качестве добавочного сигнала. Подобные процессы реализуются при использовании ИЛС с

заместительным механизмом действия.

Необходимо также дать некоторые пояснения в отношении отбора препаратов для иммунокоррекции. Средства, влияющие на интерферон-зависимые реакции (индукторы и содержащие уже готовые молекулы), включены в группу иммуномодуляторов в виду участия этих процессов на самых различных этапах иммунного ответа: как на стадии восприятия антигена, так и в эффекторной фазе. Долгое же время интерфероновая система рассматривалась в качестве участницы лишь вирус-специфического процесса. Важной особенностью классических иммуномодуляторов является обеспечение неспецифического иммунитета через активацию клеточных эффекторов и, опосредованно, нарастание продукции антител. Поэтому все шире используются так называемые «терапевтические вакцины», в частности – урвак при ИМП, не рассматриваются в контексте обсуждаемой проблемы.

Условием проведения адекватной ИКТ ИМП, исключая недостаточную эффективность и побочные действия ИЛС, является соблюдение правил, носящих наиболее общий характер независимо от нозологии [9]:

- клинический приоритет;
- относительная «селективность» назначения;
- иммунологический мониторинг;
- короткий или прерывистый курс;
- строгое соблюдение дозировок.

Понятие «клинический приоритет» включает, прежде всего, показания для ИКТ (табл. 3) и носит стратегический характер.

Анализ иммунограммы (при этом имеют значение лишь «сильные» сдвиги) не всегда позволяет диагностировать ВИД, несмотря на явные его признаки (тяжелый, затяжной, хронический, прогрессивный, рецидивирующий характер течения ИМП). Отсутствие выраженных изменений показателей иммунитета должно трактоваться, как атипичная реакция, и явля-

Таблица 2

Классификация иммуотропных лекарственных средств (ИЛС)

Экзогенные, бактериальные (Б), грибкового (Г) и растительного (Рас) происхождения (преимущественно с индуктивным механизмом действия)	Эндогенные, естественные (Е) и рекомбинантные (Рек) (преимущественно с заместительным механизмом действия)		
	Вырабатываемые органами иммунитета		Цитокины
	тимоусом:	костным мозгом:	Интерфероны (ИФ): Интерлейкины (ИЛ):
* Пирогенал (Б) * Продипиозан (Б) * Властозилин, Анабол (Г) * Нуклеинат натрия (Б) * Илюсунал (Рас) Ридостин (Г) – ИИФ Аарифан (Г) – ИИФ Калопел (Рас) – ИИФ Рагосил (Рас) – ИИФ	– Тимозин (Е) – Тимопозитин (Е) – Тимулин (Е) – * Тактивин (Е) – * Тималин (Е)	* Миелопид	ИФ _α – *РЕАФЕРОН (Рек) – Реальдирон (Рек) – * Лейкинферон (Е) ИФ _β – Ребиф (Е) ИФ _γ Другие: – GM-CS F (гранулоцитарный макрофагальный колонизирующий фактор) – Лейкомекс (Рек) – Суперлимаф (Е)
Синтетические (преимущественно с индуктивным механизмом действия)			
Аналоги экзогенных (Экс) и эндогенных (Энд) ИЛС	Полученные путем направленного химического синтеза		С побочным иммуотропным действием
– * Азлюпид (Экс) – * Имунофан (Энд) – * Тимопентин (Энд) – Азжсин – ИИФ – Неовир – ИИФ	– Полиоксидоний – Изопринозин – * Циклоферон – ИИФ – * Дибазол		– * Левамизол – Диулифон – * Эвксорин

Примечание: * – используется в педиатрии, ИИФ индуктор интерферона

Таблица 3
Показания для иммунокорректирующей терапии ИМП

<p>Ранний (главным образом, грудной) возраст (период созревания иммунитета); Тяжелые (включая гнойные) варианты микробного поражения почек: — отягощенные синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), — в том числе обструктивные пиелонефриты (на фоне гидронефроза, мегауретера, рефлюкс-нефропатия) включая пред- и послеоперационный период;</p>
<p>Длительное (более 1 мес.) и рецидивирующее течение ИМП (пиелонефрита, цистита); Особенности микрофлоры: — необычный характер (<i>Ризидококк</i>, <i>Протея</i>, <i>Ентерококк</i>, <i>Ситробактер</i>, <i>Сerratia</i>, <i>Нарксия</i>), — полирезистентность к антибиотикам, — смешанная флора;</p>
<p>Непереносимость антибиотиков.</p>

ется отягощающей характеристикой патологического процесса, свидетельствующей о малой эффективности этиотропной терапии.

Неблагоприятным моментом является ранний

возраст манифестации ИМП с высокой вероятностью в виде атаки пиелонефрита и на фоне физиологической иммунной недостаточности, усиливающейся дисбиозом в условиях антибиотической нагрузки. К отягощающим факторам, диктующим необходимость обуславливающим применением ИКТ, относится характер микрофлоры, в том числе, с высевом ряда представителей семейства кишечных бактерий, а также синегнойной палочки, как правило резистентных к лекарственным средствам, смена возбудителей в течение заболевания, смешанная этиология ИМП.

Из арсенала иммунокорректирующих средств выбирают препараты с заместительным, смешанным (чаще в лечебных целях) или индуктивным (чаще для профилактики) механизмом действия и направленные на определенные клетки-мишени, вовлекаемые в патогенез ВИД (табл. 4). Относительность принципа «селективности» назначения объясняется комбинированным характером иммунных нарушений у детей с пиелонефритом (табл. 1) и широким спектром действия многих ИТЛС.

Иммунологический мониторинг необходим с позиций большей информативности анализа иммунограммы в динамике ввиду важнейшего значения индивиду-

Таблица 4

Иммунотропные лекарственные средства, применяемые в лечении ИМП у детей

Препарат, способ и кратность введения	Суточная доза	Схема лечения	Клетки-мишени
Экзогенные, в том числе их аналоги			
Нуклеинат натрия энтерально, 3-кратно/сутки	До 3 лет: 45–75 мг; 4–5 лет: 75–150 мг; 6–7 лет: 150–300 мг; старше 7 лет: 600–900 мг	В течение 10–30 дней	T- и B-лимфоциты
Иммунал энтерально, 3-кратно/сутки	1–6 лет: 15–30 кап. 7–12 лет: 30–45 кап.	В течение 1–8 недель	T- и B-лимфоциты, фагоциты
Лизопид энтерально, 2–3-кратно/сутки	0–1 год: 1 мг старше 1–14 лет: 3 мг	В течение 10–20 дней	Макрофаги и другие антиген-презентирующие клетки
Эндогенные, в том числе их аналоги			
Тактивин подкожно, однократно/сутки	2–3 мг/кг	Ежедневно в течение 5 дней + 2–4 инъекции с интервалом в 7 дней	T-лимфоциты
Иммуфан внутримышечно, однократно/сутки	50 мг независимо от возраста (1,0 мл)	Через день 5 или 10 инъекций	T-лимфоциты, фагоциты
Мивелопид внутримышечно, однократно/сутки	3 мг/1,5 м ² поверхности тела	Через день 3–5 инъекций Возможен повторный курс через 10 дней	Пре-T и пре-B лимфоциты, T-лимфоциты (CD4+), различные малодифференцированные клетки
Реаферон внутримышечно, 2-кратно/сутки	год: 200 тыс. МЕ/кг; старше 1 г.: 40 тыс. МЕ/кг, но не более 2 млн МЕ	Ежедневно в течение 5–7 дней Возможен повторный курс через 5 дней	Макрофаги, T-лимфоциты, ЕК-клетки, ПМН, гемопоэтические предшественники
Лейкинферон внутримышечно, однократно/сутки	год: 5–2,5–1 тыс. МЕ; старше 1 г.: 10 тыс. МЕ	Через день 3 инъекции Через день 4–6 инъекций	Макрофаги и другие антиген-презентирующие клетки, T-хелперы
Синтетические			
Левамизол энтерально, 1–2-кратно/сутки	1–1,5 мг	3-дневными циклами с 4-дневными интервалами в течение 1–4 мес.	T-лимфоциты, фагоциты
Циклоферон внутримышечно, однократно/сутки	6–10 мг	Через день 10–14 инъекций (2 инъекции через 24 часа) Возможен поддерживающий курс: 1 инъекция в 5 дней в течение 1–3 мес.	Макрофаги и другие клетки мононуклеарной фагоцитарной системы, лимфоциты

альных показателей нормы для конкретного больного. Подобное условие позволяет осуществлять индивидуальный подбор и исключать нежелательные эффекты ИТЛС, а также лимитировать сроки ИКТ. Принципы коротких и прерывистых курсов, а также соблюдение дозировок ИТЛС (которые могут отличаться у препаратов с побочным иммуномодулирующим действием или применяемых со специфически противовирусной целью от используемых по другим показаниям) носят протективный характер в отношении неадекватных изменений в иммунной системе.

Собственный опыт, аккумулированный в предыдущих публикациях [3–5, 7, 8, 19], свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения ИМП с использованием моно- и комбинированной ИКТ.

К преимуществам подобного подхода относят:

- сокращение продолжительности активного периода заболевания и сроков пребывания в стационаре с увеличением числа детей с ранними (в пределах 2 мес.) сроками наступления ремиссии;

- снижение вероятности рецидивов и реинфекции как в ранние (6 мес.), так и поздние (1 год) сроки катамнеза;

- положительный эффект при добавлении ИТЛС у больных на ранее неэффективной этиотропной терапии;

- уменьшение случаев полирезистентной микрофлоры, продолжительности и кратности применения антибактериальной терапии, а также побочных реакций на лекарства;

- снижение вероятности хронизации патологического процесса.

Таким образом, ИКТ инфекций органов мочевой системы является стратегически важным компонентом патогенетических мероприятий по ликвидации ВИД, отягощающего течение микробно-воспалительного процесса.

В последние годы появились попытки придать новый стимул для применения иммунокорректоров в качестве средств воздействия на факторы иммуноагрессии, задействованные при иммунопатологических состояниях. В контексте рассматриваемых вопросов речь идет о возможной клинической эффективности ИКТ при прогрессирующих обструктивных вариантах пиелонефрита на фоне аномалий развития и пузырно-мочеточничного рефлюкса. К перспективным лечебным подходам в указанной ситуации можно отнести мероприятия по лимитированию усиления дифференцировки

T-хелперов (T_h) в направлении T_h1, признаки которого имеют место при тяжелых формах пиелонефрита [10].

Модуляцией баланса T_h1/T_h2 через цитокиновый каскад с помощью иммунокорректоров (тимических гормонов и их аналогов, медиаторов иммунитета), а также лекарств с изучаемой иммуотропностью (ингибиторов ангиотензин-превращающего энзима, омега-3 жирных кислот) вполне реально, с одной стороны, стимулировать дифференцировку специфических антителопродуцирующих клеток, а с другой – ингибировать механизмы аутоагрессивных цитотоксических реакций или гиперчувствительности замедленного типа.

Литература

1. Ботвиньева ВВ, Блинова ИМ, Киселевич ОК. Субклассы ИГ G у детей, больных хронической пневмонией // Детский доктор. 2000; 1; 18–20.
2. Исаков А. Значение экскреции почечных простагландинов в оценке эффективности хирургического лечения хронического обструктивного пиелонефрита у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988.
3. Кириллов В.И., Зернов Н.Г., Бульба Л.Я. и др. Патогенетическое обоснование применения продигозана в комплексной терапии пиелонефрита у детей // ВОМид. 1988; 5; 19–24.
4. Кириллов В.И., Зернов Н.Г., Арион В.Я. и др. Иммунокорригирующая терапия пиелонефрита у детей // Урол. и нефрол., 1989; 6:17–21.
5. Кириллов В.И. Патогенетические основы иммунокорригирующей терапии пиелонефрита у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
6. Кириллов В.И., Рябчиков О.П., Алешкин В.А., Шаров А.А. Уровень цитотоксической активности естественных киллеров при пиелонефрите у детей // Педиатрия. 1993; 5; 46–49.
7. 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.
8. Кириллов В.И., Алексеев Е.Б., Быковский В.А. и др. Клинико-диагностические особенности и лечебная тактика при острых гнойных заболеваниях почек у детей // Педиатрия. 1996; 4; 110.
9. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорригирующей терапии в педиатрии // Практ. врач. 1998; 12:9–12.
10. Кириллов В.И., Теблочева Л.Т. Перспективный подход к лечению хронического обструктивного пиелонефрита, как иммунопатологии // 2 съезд педиатров-нефрологов России: лекции и тез. докл. М., 2000; 35–36.
11. Кириллов В.И., Арион В.Я., Соснина Г.В. Уровень сыровоточного и мочевого тимического фактора при обструктивной уропатии у детей. Там же. 36.
12. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. и др. Иммунокорригирующая терапия препараты и перспективы // Rus. J. Immunology. 2000; vol. 5; 165–176.
13. Сетиашвили Р.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция // Int. J. Immunorehabilitation. 1998; 10: 5–7.
14. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. Этиология и общие закономерности пиелонефрита у детей // Вопр. охр. мат. и дет. 1982; 7: 38–43.
15. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. Бласттрансформация лимфоцитов и пиелонефрит у детей // Педиатрия. 1983; 5: 73–76.
16. Теблочева Л.Т. Иммунологические основы развития и течения пиелонефрита у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1984.
17. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. Моноуклеарная фагоцитарная система и ее роль в защитных и повреждающих реакциях макроорганизма при заболеваниях почек у детей // Педиатрия. 1984; 4: 71–75.
18. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. Проблема модуляции моноуклеарной фагоцитарной системы и заболеваниях почек у детей // Вопр. охр. мат. и дет. 1985; 3: 39–43.
19. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И., Руненко В.И., Ефремова И.И. Клиническая активность иммунофана в лечении пиелонефрита у детей // 2 съезд педиатров-нефрологов России: лекции, тез. докл. М., 2000; 35.
20. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Концепция вторичных иммунодефицитных состояний // Мед. Маркет. 1999; 31: 6–9.
21. 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.* 1998; vol. 12; 328–337.
22. Georgiev V.S., Jamaguchi E. (Eds) *Immunomodulating drugs*. J.N.Y. Acad. Sci. 1993; vol. 685; 1–182.
23. Jodal U., Hansson S. Urinary tract infections in children. *Pract. Paediatr. Nephrol.* eds. E. Leuman, S. Turi, E. Mateola. Kosice, 1993; 1–7.
24. Kaijser B., Hubert E.G., Guze L.B. Pyelonephritis. IV. Role of serum bactericidal activity and antibody in chronic enterococcal pyelonephritis in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1963; vol. 113; 918.
25. Sanford J.P., Hunter B.W., Souda L.L. The role of immunity in the pathogenesis of experimental hematogenous pyelonephritis. *J. Exp. Med.* 1962; vol. 115; 382–388.