

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. АХУНБАЕВА**

на правах рукописи
УДК 616.6-002.6/.7-092.9

Дауров Шакир Юбурович

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА
ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК**

14.01.23-урология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Усупбаев А.Ч.

Бишкек-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК (Обзор литературы)	10
1.1. Эпидемиология пороков развития почек в современном мире	10
1.2. Современные данные эпидемиологии пороков развития мочеполовых органов в Кыргызской Республике	15
1.3. Казуально-формальный генез врожденных пороков развития почек	20
1.4. Влияние урогенитальных инфекций на развитие пороков мочеполовых органов	26
1.5. Современные аспекты этиологии и профилактики пороков развития мочеполовых органов	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Клиническая характеристика исследований	33
2.2. Характеристика экспериментальных методов исследований	37
2.3. Характеристика превентивной комплексной терапии	41
2.4. Методы исследований	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	51

3.1.	Особенности инфицирования урогенитальными инфекциями животных (самок)	51
3.2.	Гистологические особенности структуры почки приплода кроликов в различные сроки исследования	60
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК ДЕТЕЙ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С УРОГЕНИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ		79
ВЫВОДЫ		90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		91
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ		92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПР	Врожденные пороки развития
ЕАУ	Европейская Ассоциация урологов
ИППП	Инфекции передающиеся половым путем
ИФА	Иммуноферментный анализ
КР	Кыргызская Республика
МВС	Мочевыделительная система
МПО	Мочеполовые органы
МПС	Мочеполовая система
НГ МЗ КР	Национальный Госпиталь МЗ КР
ОМС	Органы мочевой системы
ПР	Пороки развития
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНЦУ	Республиканский научный центр урологии
ССС	Сердечно-сосудистая система
УГИ	Урогенитальные инфекции
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФЗ	Фолат-зависимый
ФК	Фолиевая кислота
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
Se	Селен

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Врожденные аномалии мочеполовых органов в последнее время во всем мире имеют тенденцию к увеличению (М.С. Игнатова, 2008, 2009; Г.А. Маковецкая и соавт., 2009; И.В. Антонович, 2010; О.В. Шерстнева, 2012; Е.В. Коломбет и соавт., 2018; Hogg R.J., 2003; Enrich J.H. et al., 2005; Westland R., 2013; Mankahla N. et al., 2014).

Врожденные аномалии или же так называемые пороки развития мочеполовых органов (ПР МПО) относятся к наиболее распространенным аномалиям и составляют около 35 – 40% среди врожденных пороков развития различных органов и систем, а среди больных урологического профиля составляет 5 – 12% и имеет тенденцию к росту, занимая третье место среди смертности (И.В. Казарян и С.В. Виссарионов, 2012; В.Ю. Альбицкий и соавт., 2004; Д.О. Иванов и соавт., 2012; Varela J. A. et al., 2003; Yap H.K., 2005; Blake D.R. et al., 2006; Mc Gowin C.L. et al., 2009; Renfang S., 2011; Olczak-Kowalczyk D. et al., 2012; Wang M.; Shen S. et al., 2013).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире около 5% новорожденных появляются на свет с врожденной патологией. В детских стационарах примерно 30% коек заняты больными с теми или иными видами ВПР. Возрастает количество детей с врожденными пороками и в нашей республике, и они имеют тенденцию к росту в ближайшее время (С. Дж. Боконбаева и соавт., 2008; Д.А. Умарбаева, 2010; 2011; 2012; Р.М. Курбаналиев, 2018).

Клиническое значение аномалий развития почек определяется тем, что при них в 43 – 80% случаев создаются условия для присоединения вторичных заболеваний, которые протекают тяжелее, чем в почках нормального строения. При аномалиях развития почек хронический пиелонефрит развивается в 72 – 81% случаев, причем он имеет упорное течение, при нем часто повышается артериальное давление и быстро прогрессирует почечная недостаточность (С.В. Виссарионов и соавт., 2010; В.В. Альброт, 2012; О.Ф. Сеидбекова, 2014; R. Etzel, 2004; Yilmaz T., 2013).

Среди многочисленных причин развития аномалий почек большинство авторов считают специфическую и неспецифическую инфекцию, в частности урогенитальные инфекции как матерей, так и отцов, которые увеличивают риск формирования в 62% случаев (О.К. Кулага и соавт., 2008; М.Б. Хамошина и соавт., 2009; З.Н. Макиян, 2011; Dursun H.et al., 2005; Kim J.J. et al., 2013).

Сказанное выше свидетельствует о необходимости более детального анализа заболеваемости населения в связи с ростом их частоты (статистические материалы сборника «Здоровье населения КР в 2009 году» РМИЦ МЗ КР). Несмотря на значительное количество работ, посвященных диагностике и лечению, относящиеся к данной проблеме, требуют своего дальнейшего изучения как в клинических работах, так и в эксперименте.

Таким образом, неизвестна частота распространения, нет расширенной возможности исследований в этой области для ранней диагностики с целью предотвращения или снижения риска заболевания среди населения, эти обстоятельства и определили предмет наших исследований.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Диссертационная работа является инициативным научным исследованием.

Цель исследования. Повышение эффективности комплексных мер профилактики и снижения риска возникновения пороков развития структуры почек у супружеских пар, больных с урогенитальными инфекциями на основе результатов эксперимента.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты распространения пороков развития мочеполовых органов на основе ретроспективного анализа данных Республиканского паталого-анатомического бюро и определить место УГИ как фактора риска развития врожденных пороков на внутриутробную гибель плода и мертворождаемость по г. Бишкек.

2. Изучить особенности влияния урогенитальных инфекций на экспериментальной модели морфометрических показателей почек потомства в различные сроки развития.

3. На основании полученных результатов разработать и обосновать тактику оптимальной комплексной схемы профилактики и оценить протективное действие на развитие структуры почек в сравнительном аспекте без лечения и профилактики.

Научная новизна работы: Проведен анализ частоты распространения пороков развития мочеполовых органов и определен фактор риска развития врожденных пороков на внутриутробную гибель плода и мертворождаемость.

Впервые на экспериментальной модели инфицированных УГИ самок-кроликов изучены особенности влияния УГИ на развитие потомства в онтогенетическом аспекте. Установлены стойкие структурные и морфологические изменения почки.

Оптимизирована эффективная схема превентивного комплексного лечения зараженных супружеских пар УГИ с целью снижения риска пороков развития структуры почек.

Практическая значимость полученных результатов. Полученные результаты углубляют и расширяют сведения о влиянии УГИ на ПР МПО, детализирует сведения о действии УГИ на развитие потомства и закономерности органогенеза, тем самым, заостряют внимание практических врачей на необходимость обязательного проведения превентивных комплексных мероприятий с целью планирования «безопасной» беременности.

Предлагаемая комплексная схема превентивной терапии позволит значительно повысить эффективность профилактики и снизить частоту риска развития пороков структуры почек.

Экономическая значимость полученных результатов включает возможность получения медико-фармацевтической эффективности в проведении комплексного профилактического лечения больных с УГИ с целью

профилактики ПР МПО без затрат на дорогостоящие средства и использования местных природных ресурсов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. За семь лет в столице выявлено 1302 случаев внутриутробной гибели плода и мертворождаемости (в среднем 18,5% в год в структуре всех аномалий органов и систем, изолированных или же сочетанных пороков среди плодов или мертворожденных). Трихомониаз выявлен у 12%, *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma urealyticum* у 21 %, *Ch. Trachomatis* у 9,5%, а в остальных случаях выявлена смешанная инфекция.

2. Инфицирование урогенитальными инфекциями вызывает длительные и стойкие изменения размеров и структуры почки, ее клубочкового и канальцевого аппарата, пролиферативной активности нефроцитов, которые отражают нарушение закономерностей процесса нефрогенеза у кроликов.

3. Применение комплексной превентивной терапии в прекоцепционный период на фоне инфицирования урогенитальными инфекциями оказывает определенный и ограниченный протективный эффект, полностью устраняет нарушения свободнорадикального статуса на органном и организменном уровнях, предупреждая формирование морфологических нарушений в почечной ткани приплода экспериментальных животных.

Личный вклад соискателя. Личное участие соискателя охватывает информационно-аналитическую проработку материала, проведение экспериментов, клинико-лабораторных исследований и статистическую обработку полученных результатов.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены: на заседании кафедры урологии и андрологии КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2011, 2012); на заседании Ассоциации хирургических обществ КР (Бишкек, 2011); на научной конференции «Дни науки» КГМА им. И.К. Ахунбаева; на съезде урологов стран СНГ (Астана, 2016).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 121 страницах электронного набора (шрифт Times New Roman, кириллица, размер 14, интервал 1,5). Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников. Библиография включает 286 источников, из них - 177 отечественных и из стран ближнего зарубежья, 109 - дальнего зарубежья.

Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология пороков развития почек в современном мире

На протяжении 20 лет успешно функционируют международные организации по мониторингу ВПР в кооперации с программой по генетике человека ВОЗ, благодаря которым была налажена международная система мониторинга и стало возможным проведение оперативной оценки частоты врожденных пороков развития (ВПР) во всем мире (Lechat M.F., Dolk H., 1993; Rosano A. et al., 2000; Hogg R.J., 2003; Enrich J.H. et al., 2005; Westland R., 2013).

По данным ВОЗ ежегодно на 7,9 миллионов новорожденных детей в мире приходится 6% детей с пороками развития и из них 15% являются несовместимыми с жизнью. Доля детей, погибших в раннем возрасте составляет 25-30%, умерших детей до 9-летнего возраста – 20%. В 2008 г. за последние 5 лет отмечается рост ВПР в 1,4 раза, а частота ВПР как непосредственной причины летального исхода – на 9,4 % (О.А. Мутафьян, 2005; В.И. Кулаков и соавт., 2006; Л.Б. Полянкина и соавт., 2008; A. Stogianni et al., 2007; S. Sanna-Cherchi et al., 2007; L. Zhuchenko, 2008).

Частота ВПР, по данным мониторинга Федерального и Международного регистров (EUROCAT) (21 нозология на 1000 новорожденных), колеблется в РФ от 3,6 до 14,7, в Европе – от 3,1 до 12,5. В структуре ВПР самыми распространенными являются пороки костно-мышечной системы, системы кровообращения и МПС. При этом лидирующее место занимает патология опорно-двигательного аппарата, второе – пороки развития сердечно-сосудистой системы, третье – пороки органов мочеполовой системы (J. M. Nijman, 2000; M.T. Myers et al., 2001; K.S. Roth et al., 2002; M. Tsuchiya et al., 2003; H.R. Yarp, 2005; P. Czarniac et al., 2006; L. Murer et al., 2007).

В структуре детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран первое место занимает ВПР и по данным разных авторов

встречается у 5% новорожденных, а их вклад в структуру причин младенческой смертности достигает 20% (М.В. Балыгин, 2001; М. Mukarami, 2005; Т. Merrot et al., 2006).

Пороки развития органов мочевой системы занимают одно из лидирующих мест и составляют более 40% среди врожденных заболеваний в структуре хронических болезней почек и причин инвалидности детей с ВПР, определяя медико-социальную значимость с тенденцией к ежегодному увеличению, а в детских клиниках доходят до 37%. Около 2/3 пороков развития МПО являются важными предрасполагающими факторами, способствующие развитию патологических процессов, таких как пиелонефрит, нефролитиаз и гидронефроз, почечная недостаточность, которая обуславливает высокий уровень смертности (И.А. Камаев, 2004; В.В. Марченко, 2006; А.А. Баранов, 2008; Н.Д. Савенкова, 2009; Р.К. Мирзоев, 2010; Goldberg J.D., 2004).

По данным ВОЗ, пороки развития органов различных систем обнаруживаются у 2,5-3% новорожденных, около 1% составляют генные болезни, 0,5% – хромосомные и в среднем 1,5-2% приходится на долю ВПР, обусловленных взаимодействием экзогенных и эндогенных факторов. Частота выявления ВПР с возрастом ребенка увеличивается и к концу первого года жизни достигает 5-7%, причем тяжелые, несовместимые с жизнью пороки составляют 50-70% (Ю.Я. Ямпольская, Е.З. Година, 2005; I.A. Hughes et al., 2002; P. Mersereau et al., 2004; G. Krzemien et al., 2006; A. Kuroki, T. Akizawa, 2008; P.A. Jaoude et al., 2011; J.J. Kim et al., 2013).

Несмотря на многочисленные исследования причин, патогенеза ВПР, современные эпидемиологические аспекты отдельных групп и форм их во многих странах изучены недостаточно, и истинная частота остается невыясненной, так как чаще всего врачи ориентируются лишь на пороки развития, видимые невооруженным глазом, а в остальных случаях при специальных исследованиях (Д.И. Зелинская, 2000; Д.К. Смаилова, 2009; A.L. Akeson et al., 2000; K. Kaneyama, et al., 2004; P. Birute et al., 2010). Так, по данным Комитета экспертов ВОЗ, процент ВПР колеблется в разных странах от

0,27 до 7,5% (в среднем около 2-3%) от всех живорожденных. В то же время у 15-25% умерших в перинатальном периоде, у 50 % умерших в течение первого года жизни и у 70-80% спонтанных абортусов находят пороки развития. Причем у 20% детей ВПР – множественные. В структуре перинатальной смертности ВПР занимают 2-3-е место. Другой частый признак внутриутробной патологии – задержка внутриутробного развития, проявляющаяся, в частности, низкой массой при рождении, частота которой колеблется в разных странах мира от 6,5 до 30% от всех новорожденных (В.В. Юрьев и соавт., 2007; Е.И. Юшко, 2009; М.В. Эрман и соавт., 2011; P. Boyd et al., 2005; P. Virute et al., 2010).

По данным Национального центра по врожденным дефектам (США), ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн. детей с врожденными аномалиями, при этом в 50% случаев это летальные и тяжелые пороки, требующие хирургической коррекции. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации частота ВПР и наследственных заболеваний среди всех новорожденных составляет 4-5%, а их доля в структуре младенческой смертности достигает 35-40%. Ежегодно в РФ на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с ВПР и наследственными заболеваниями. На Украине ежегодно рождается около 10 тыс. детей с ВПР (Т.Г. Сухих и Л.В. Адомян, 2001; S.L. et al., 2003; C.G. Celedon et al., 2007; M.S. Brett et al., 2013).

В современной медицинской литературе, по данным многих исследователей известно, что популяционная частота ВПР составляет у новорожденных 2-3% (спорадический характер их возникновения составляет до 95% случаев), высокая частота эмбриональных и плодовых потерь – 80-85%, которые вносят значимый вклад в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности (О.Б. Адаменко и соавт., 2008; А.Д. Айнакулов, 2012; Muller R.F., Jong I.D., 2001). По данным некоторых исследователей на пороки приходится 26-35 % и общеизвестным является факт развития ХПН у каждого третьего ребенка на их фоне (А.А. Аканов и А.Б. Кутмуратов, 2004; Г.И. Кузовлева, 2009).

Частота ВПР по данным Европейской Ассоциации урологов (ЕАУ) за период с 1980 по 1994 гг. составила с 20 до 32,4 на 1000 рождений. Средняя частота, по данным Европейского регистра – 23,6 и размах колебаний составляет от 15,3 (Белфаст) до 32,6 в г. Страсбурге (Guidelines, 2012).

80 % случаев ВПР первично выявляется на УЗИ при беременности и при исследовании новорожденных. Авторами отмечено увеличение частоты агенезии и дисгенезии почек с 0,7 на 10000 живо- и мертворожденных в 70-х гг. до 1,6 в середине 80-х гг. (В.Ю. Альбицкий и соавт., 2002; М.А. Эсетов, 2003; В.В. Альбот и соавт., 2012).

По данным Е.А. Кирилловой и соавт. (2000) при мониторинге ВПР у новорожденных с 1995 по 1998 гг. выявлена гипоспадия у 8,86 % от общего количества выявленных ВПР и 5,01 % только в г. Москве, агенезия и дисгенезия почек у 11,8 % новорожденных. По их данным ВПР МПО занимают третье место, уступив ВПР сердца и множественным порокам развития и с 1998г. отмечается их значительный рост. А диапазон колебаний суммарной частоты пороков находился в пределах от 6,81 до 40,45 на 1000 рождений, а диапазон частот ВПР обязательного учета по регионам страны составил от 3,60 до 11,21% (Н.С. Демикова, 2005; Ю. Аляев и соавт., 2006; Л.А. Жученко, 2009).

В Оренбургской области за десятилетний период, число пороков имеет значительные колебания среднегодовых значений с динамикой роста вектора временного тренда составили 8,51%. В общей структуре аномалий развития органов мочевой системы у детей и плодов чаще регистрировались врожденный гидронефроз (36,73%), агенезия почки одно- и двухсторонняя (12,65%) и поликистоз почек (12,35%), экстрофия мочевого пузыря (2,16%), дистопия почки (1,85%) и аномалиями мочевого протока (0,93%) (В.Н. Сбитнева и соавт., 2009; В.Н. Кузнецова, 2011).

В Дальневосточном регионе ВПР занимают второе место (25%) в структуре стойких нарушений состояния здоровья, приводящих к ограничению жизнедеятельности в детском возрасте, уступая тяжелой хронической патологии органов дыхания (50%). А в Хабаровском крае болезни мочеполовой

системы (МПС) являются ведущими среди инвалидизирующей патологии внутренних органов, составляя 40,9% (Т.В. Чепель, 2004; А.С. Цветкова, 2010; М.П. Сафонова, 2014).

Л.П. Андреева (2008) за 5 летний мониторинг в Саратовской области выявила ВПР МПС среди живорожденных детей 1,6 на 1000 рождений; 7,2 среди мертворожденных и 1,7 у новорожденных. В структуре младенческой смертности ВПР в Саратовской области занимают второе место (17,4%) после отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде (54,5%).

По данным исследований Кабардино-Балкарских педиатров выявлено среди 118 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ПР ОМС, чаще встречались ПМР и гидронефроз (А.М. Мамбетова и соавт., 2010).

Средний показатель общей частоты ВПР у детей г. Омска за период с 1998 по 2008 г. имел выраженную тенденцию к росту, и доля пороков мочевой системы составила $4,4 \pm 0,28\%$ (И.В. Антонова, 2010).

Среди ВПР МВС детей г. Новосибирска, 1-е место занимает гидронефротическая трансформация и удвоение ЧЛС (до 23%), двусторонне поражение почек встречается в 2 раза чаще, 2-е место занимает – дисплазия почек (18%). На 3-м месте – подковообразная почка (12%), далее агенезия почки – 9%, гипоплазия – 8%, мегауретер – 4%, поликистоз и мультикистоз почек по 1,5% (Л.Б. Полянкина и соавт., 2008).

Н.С. Демикова (2005) в своих исследованиях отметила, что в структуре ВПР наиболее распространенными являются врожденные пороки костно-мышечной системы (23%), системы кровообращения (23%), МПС (15%) и системы органов пищеварения (11%).

В Чувашии среди 625 детей у 4,6% выявлены аномалии развития структуры почек (И.Е. Иванова и соавт., 2011). Они же отметили, что количество девочек и мальчиков было практически одинаковым, половина пациентов имели возраст до 10 лет. Установлена статистически значимая разница в уровне распространения ВПР и малых аномалий развития почек у детей, проживающих в гетерогенных эколого-биогеохимических субрегионах.

В Казахстане в структуре причин младенческой смертности занимают в равной степени перинатальные причины и ВПР, составляя 34,6% (А.А. Аканов и А.Б. Кутмуратов, 2004; Н.А. Каюпова, 2007).

Таким образом, проведенный информационный анализ литературы по изучению данного вопроса подтверждает факт роста ВПР в целом в структуре заболеваемости в многих странах. Если ранее данные были фиксированы как общий показатель ВПР, то в последние 10-15 лет, многие страны стали изучать обособленно по системам и органам и активно стали мониторировать все случаи их выявления в рамках государственных программ по сохранению и охране здоровья населения.

1.2. Современные данные эпидемиологии пороков развития мочеполовых органов в Кыргызской Республике (КР)

В настоящее время во многих странах основой для определения популяционной частоты и последующего контроля частотных трендов ВПР является система мониторинга на основе регистрации и учета больных детей с ВПР. В последние десятилетия такие системы приобретают первостепенное значение и при планировании и организации профилактических мероприятий в отношении ВПР. Система слежения за колебаниями частот ВПР направлена на выявление действия неблагоприятных факторов среды на развитие эмбриона и плода. Адекватная и эффективная система учета больных позволяет также организовать базы данных, являющихся основой семейной профилактики ВПР.

Кыргызстан не участвует в Международной системе регистра отдельных ВПР (который был создан в 1974г и охватывает 27 стран). Республика придерживается введенного в 1989г МЗ СССР формы государственной отчетности, ориентирующегося только на общее число ВПР и до сих пор нет четко разработанного порядка учета и регистрации с указанием перечня нозологических форм, подлежащих обязательной регистрации (К.А. Узакбаев и соавт., 2008; Н.М. Насирова, 2014).

Кыргызстан находится на 6-м месте по показателям младенческой смертности (на 1000 живорожденных приходится 30 смертей). Основной причиной смерти на первом году жизни 3% составляют ВПР и отмечается тенденция к их росту в настоящее время (А.К. Шаршенов, 1998; С.С. Бакасов и У.Б. Шерматова, 2005; Н.М. Алдашева, 2009).

Самыми распространенными причинами неонатальной смертности в республике являются родовая асфиксия, преждевременные роды, врожденные пороки развития и инфекции (Т. Раби, 2010). В 2006 году удельный вес умерших от ВПР составил 10,5%, в 2008г - 10,3%, в 2010г – 10,8% и занимают третье место. В структуре первичного выхода на инвалидность, у детей в возрасте 0-17 лет врожденные пороки составляют 20,9%, после болезней нервной системы (29,7%). В 2006 году удельный вес умерших от ВПР составил 10,5%, в 2008г - 10,3%, в 2010г – 10,8 % и занимают третье место (МИЦ МЗ КР, 2007; 2008; 2010; 2015; 2017).

По данным исследований С. Дж. Боконбаевой и соавт. (2008) среди ВПР в г. Бишкек, г. Токмок и г. Кара-Балта были выявлены такие аномалии как агенезия и дисгенезия почек (0,63%, 0,68% и 0,89% соответственно), гипоспадия (0,63%, 0,0% и 8,03%).

М.Н. Алдашевой (2009) при изучении динамики частоты и структуры ВПР у детей в Чуйской долине установлено, что в г. Бишкек частота ВПР составляет $21,56 \pm 0,49$ на 1000 родившихся, в г. Кара-Балта – $16,18 \pm 1,5$, в г.Токмок – $10,90 \pm 1,12$. Определено, что в г. Бишкек в структуре ВПР преобладают врожденные пороки сердца, в г. Кара-Балта – пороки костно-суставной системы, в г. Токмок – пороки ЦНС. По ее же данным, среди ВПР агенезия и дисгенезия почек составляет 0,96%, а гипоспадия – 2,32%, лидирует по распространенности ВПР – столица республики, а распространенность множественных ВПР составила 6,96%.

Мы задались целью провести ретроспективный анализ заключений протоколов вскрытий внутриутробной гибели плода в различные сроки

беременности у женщин, проживающих в г. Бишкек КР и дали оценку о ВПР МПО и УГИ как причин, приведших к гибели плода.

Материалом явились данные заключений из протоколов вскрытий плодов, абортусов и мертворожденных Республиканского патолого-анатомического бюро и данные МИЦ МЗ КР за 7 лет (2006-2012 гг.).

В результате проведенного анализа, нами были отобраны данные всех заключений протоколов вскрытий, где причиной гибели указаны ВПР МПО и УГИ, а в некоторых случаях и герпесвирусные инфекции. Так, за семь лет нами выявлены 1302 заключения, что в среднем составило 18,5% в год в структуре всех аномалий органов и систем, изолированных или же сочетанных пороков среди плодов или мертворожденных.

На рис.1.2.1 представлена диаграмма динамики за исследуемый период внутриутробной гибели плода и мертворождаемости г. Бишкек, где видно, что до 2008г отмечался ежегодный рост.

В 2009г отмечается резкое снижение, далее следующие три года отмечается опять увеличение, но следует отметить, если в 2006г зарегистрировано 160 заключений, то в 2012г, эта цифра достигла 188.

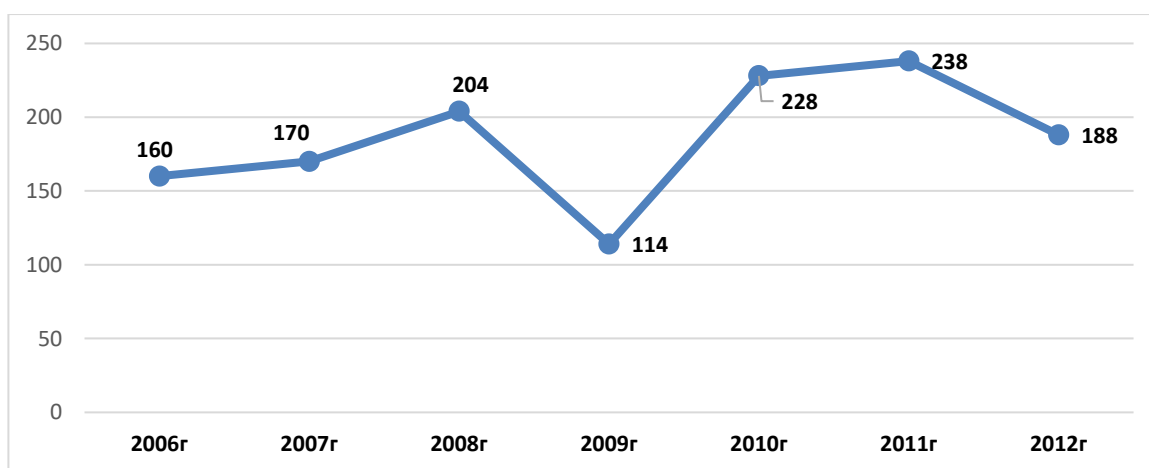


Рис. 1.2.1. Колебание частоты ВПР МПО в г. Бишкек

Самое большое количество было зафиксировано в 2011г – 238 случаев, что в 1,5 – 2 раза больше ВПР. Такая динамика частоты ВПР может отражать и некоторую биологическую цикличность рождаемости детей с ВПР. На это

указывает и А.К. Шаршенов (1998), по данным которого за период с 1990 по 1997 гг. имело место повышение частоты ВПР с 19,34 до 27,12 на 1000 новорожденных с уменьшением частоты ВПР в 1992 и в 1996 гг. В своих исследованиях этот же факт отметила и С. Дж. Боконбаева (2008), отметив снижение частоты врожденных пороков в 2001 и 2004 гг., но в зависимости от состояния окружающей среды.

На рисунке 1.2.3, представлены данные в разрезе пола, где видно, что в 2006 г больше в популяции мужского пола (93 против 67), в 2007г – равнозначно по 84 и 86, а в 2008-2009 гг., наоборот женский пол составил 110 против 94 (40 и 74), в последующие годы несмотря на рост аномалий, различия в половой принадлежности не обнаружено ($P < 0,05$).

Для региональной оценки этиологической структуры инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), был проведен анализ частоты встречаемости различных по возбудителю УГИ. Проведенное исследование показало, что большую группу (36 %) составили плоды и мертворожденные, у которых этиологию УГИ составили представители условно-патогенной флоры.

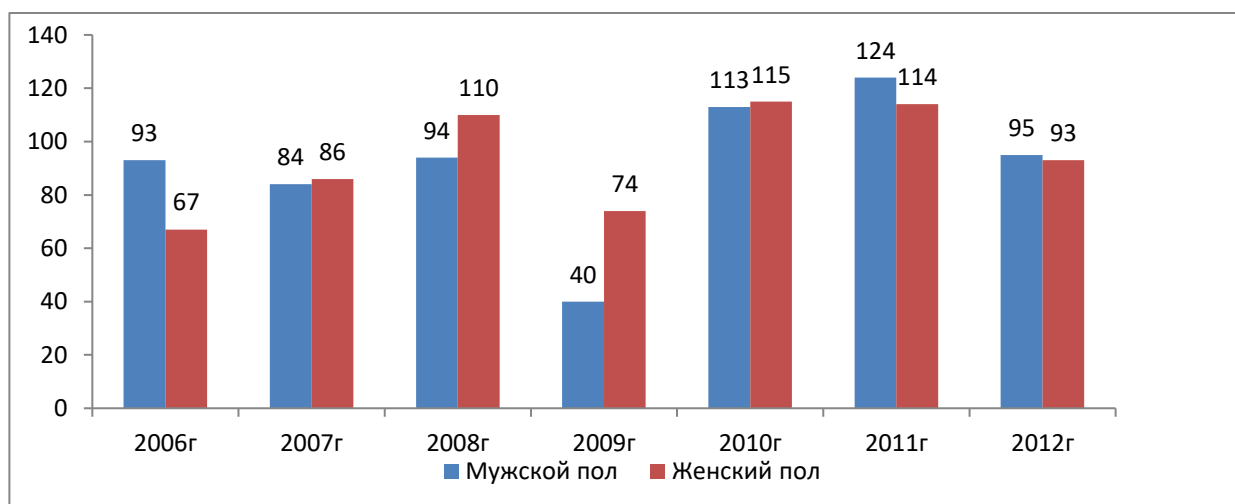


Рис. 1.2.3. Показатели в разрезе пола по годам у плодов.

Грамположительная флора была представлена: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, неидентифицированными палочками, гарднереллами, *mobilunkus*, лептотрихиями. Грамотрицательная флора: *Enterobakter aerogenus*, *Proteus klebsiella* и энтерококками.

Трихомониаз выявлен у 12%, *Mycoplasma hominies* и/или *Ureaplasma urealyticum* у 21%, *Ch. trachomatis* у 9,5%, а в остальных случаях выявлена смешанная инфекция или так называемая микст-инфекция.

Таблица 1.2.1 Сроки гибели плода и мертворожденных по полу за три года

Сроки (в нед.) Пол	2006г		2007г		2008г		Всего	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
12 - 23	10	23	15	7	8	8	33	38
24 - 27	14	21	13	7	15	14	42	42
28 - 31	25	30	23	28	42	20	90	78
32 - 35	18	17	13	22	7	10	38	49
36 - 41	23	20	19	21	23	11	65	52
Всего	93	67	84	86	94	110	271	263

Сроки внутренней гибели плода и мертворожденных по полу представлены в табл.1.2.1. Внутриутробная гибель плода отмечена в сроке от 12 до 27 недель беременности (в сравнении в двух первых сроках, отмечено большое количество в 24 – 27 недель, всего 787 случаев) и так как с 28 недель считаются мертворожденными, в сравнении с различными сроками, наибольшее количество приходится на срок 28 – 31 неделя. Следует отметить, что этот срок, возможно, является наиболее критическим для гибели плода.

За три года внутриутробная гибель плода отмечена в сроке от 12 до 27 недель беременности (в сравнении в двух первых сроках, отмечено большое количество в 24 – 27 недель, всего 84 случаев) и так как с 28 недель считаются мертворожденными, в сравнении с различными сроками, наибольшее количество приходится на срок 28 – 31 неделя. Следует отметить, что этот срок, возможно, является наиболее критическим для гибели плода.

Следует обратить внимание и на данные показателей заболеваниями органов МПС во время беременности женщин, по данным МИЦ они

составляют: в 2006г – 88,3%; в 2007г – 95,6%; в 2008г – 67,3% и далее они имеют тенденцию то к снижению, то к увеличению.

Таким образом, эти и вышеизложенные данные не позволяют установить истинную картину распространенности и структуру ВПР МПО, и они представлены в общих показателях и сколько женщин с УГИ во время беременности истинное число их неизвестно, как и неизвестны и другие факторы, влияющие на внутриутробную гибель плода и мертворождаемость.

1.3. Казуально-формальный генез врожденных пороков развития почек

ВПР представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, включающую изолированные, системные и множественные аномалии органов, а также систем различной этиологии (В.Г. Белоусова, 2004; И.Н. Верзилина и соавтор., 2006; Е.Г. Башкирова, 2010).

Этиология большинства ВПР остается малоизвестной. Для 20–25% аномалий более вероятны многофакторные причины, отражающие комплексное взаимодействие разных небольших генетических дефектов и факторов риска окружающей среды. Остальные 10–13% аномалий связаны с воздействием внешней среды, для 12–25% аномалий доказана генетическая причина (И.Ф. Владимирцева, 2006; П.В. Новикова, 2007; Л.В. Вихарева, 2009).

Большинство ВПР формируются в период эмбрионального морфогенеза на 3–10-ой неделе беременности в результате нарушения процессов миграции, дифференциации и гибели клеток, а также обусловлена сложным процессом ее эмбриогенеза. Вследствие чего развиваются - гипоплазия, агенезия, дистопия и дисплазия органа (Н.С. Демикова, 2005; М.В. Эрман и соавт., 2011).

В эмбриональный период закладываются три парных выделительных органа: предпочка (пронефрос), первичная почка (вольфово тело или мезонефрос) и окончательная почка (метанефрос). Передняя почка возникает из сегментарных ножек среднего зародышевого листка, в последующем вольфова протока, который у плода человека не функционирует. Первичная почка – главный выделительный орган в течение определенного периода развития

зародыша. В ней образуются каналцы первичной почки. Окончательная почка закладывается на втором месяце беременности. Ее постепенное развитие заканчивается только после рождения ребенка. Функционирование ее начинается во второй половине эмбрионального развития плода. Первичная почка появляется на 3-й неделе беременности каудальнее передней почки (пронефроса). Из мезонефроса развивается секреторный аппарат. Из вольфова протока образуется экскреторный аппарат. Нарушение в соединении этих зачатков становится причиной различных пороков почки. Из метанефрогенной бластемы образуется корковое вещество почки. При нарушении развития метанефрогенной бластемы развивается гипоплазия почек. Критический период развития гипоплазии почек - до 8-ой недели эмбриональной жизни (Е.Н. Врублевская и соавт., 2011; А.А. Вялкова, 2012).

Несмотря на совершенствование методов пренатальной диагностики, помощь медицинских генетиков и достижения в лечении, ВПР почек занимают одно из ведущих мест в структуре нефрологической патологии у детей. По некоторым данным, аномалии мочевой системы относятся к наиболее распространенным и составляют около 40% аномалий различных органов и систем (Э.В. Гузиков, 2009; В.Г. Гельдт и соавт., 2011).

По МКБ 10, почечная гипоплазия является одним из видов агенезии. Хотя большинство авторов указывают на существенную разницу между этими пороками: агенезия почки относится к порокам количества, а гипоплазия - к порокам структуры почки. Между этими двумя видами аномалий авторы выделяют аплазию - резкое недоразвитие почки, при котором некоторые почечные структуры сохранены, т.е. аплазия является крайней степенью гипоплазии (А.В. Сукало и соавт., 2010).

По данным S. Renfang et al. (2011) врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей встречаются в 1 случае из 500 родов, и являются основной причиной заболеваемости у детей. Они являются факторами риска почечной недостаточности, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний.

Врожденные и наследственные заболевания органов мочевой системы, являются причиной формирования ХПН у детей. Среди больных урологического профиля пациенты с различными ВПР МПО составляют 5-12%. Только на фоне аномалий почек в 43-80% случаев создаются условия для возникновения хронического пиелонефрита, хронической почечной недостаточности и вторичного сморщивания почки (Х.Х. Ель-Шазли, 2011).

По данным И.Е. Ивановой и соавт. (2009) в структуре ХПН у детей более половины всех патологических состояний занимают уропатии, на втором месте находятся аномалии мочевой системы, включая агенезию почки. Среди детей-инвалидов с поражениями органов мочеполовой системы также преобладают пациенты с ВПР, их доля равна 74,8% от всей структуры уронефрологической инвалидности. Чаще диагностируют врожденные непроходимости лоханки почки и аномалии мочеточника, кисты почек, агенезию и другие редукционные дефекты почек (Н.Ю. Зарницына и Т.Н. Рудавина, 2005; Л.А. Жученко, 2008).

Анализ результатов УЗИ скрининга почек у 2482 детей первого месяца жизни, проживающих в г. Чебоксары, показал, что патологические изменения в почках визуализируются у 286 детей. На первом месте регистрируются количественные аномалии, на втором - позиционные, на третьем – структуры почек (О.А. Зенченко, 2009; В.Л. Зеленцова и соавт., 2010).

Е.Г. Ильиной (2007) был проведен клинико-генетический анализ 373 случаев агенезий почек. Односторонняя агенезия почек встречается с частотой 1,5:10000 новорожденных и может быть клинически бессимптомной. Двусторонняя агенезия почки имеет частоту 1:10000 и не совместима с жизнью. Агенезия почек имеет большое медико-социальное значение, т.к. смертность при ней достигает 30%. Для изолированных агенезий предполагается мультифакторная этиология, что подтверждается преобладанием мальчиков среди больных (К.А. Кенс и соавт., 2008; И.Е. Иванова и соавт., 2011).

Агенезия почек может также являться компонентом других синдромов хромосомной этиологии. При анализе частоты ВПР, подлежащих учету в

Международном регистре EUROCAT, агенезия почки в Татарстане составила 0,13 на 1000 новорожденных, в Московской области - 0,51, Томске – 0,23, при средних данных 0,02-0,4 на 1000. Однако, в Ставропольском крае частота агенезии почки редка, менее 10 случаев на 100000 родов, в Краснодарском крае – 0,1%, в Чувашии по данным скрининга УЗИ, детей первого месяца жизни распространенность этой аномалии равна 0,8% (Е.А. Кириллова, 2000; А.А. Кубанова и соавт., 2001; Л.М. Колобова, 2005; А.К. Марданова и соавт., 2005; Н.Ю. Куликова и соавт., 2010; В.Н. Кузнецова, 2011).

Увеличение частоты пороков развития почек особенно заметно в индустриально развитых странах, что объясняется ухудшением экологической обстановки и неблагоприятными факторами урбанизации. Тенденция к росту врожденной патологии почек связана как с улучшением диагностики, особенно с внедрением современных методов скрининговых исследований, так и с их реальным увеличением, что обусловлено большой чувствительностью метанефрогенной ткани, по сравнению с другими, к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Считается, что 10% уродств обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10 - хромосомными изменениями, остальные 80% обычно носят смешанный характер. Показано, что лекарственные вещества и другие химические агенты способны вызвать формирование отклонений в развитии лишь в незначительном количестве случаев, однако эти факторы могут играть более важную роль в возникновении ВПР, при взаимодействии с генетическими и метаболическими нарушениями у матери. Большинство ВПР почек имеют мультифакторную этиологию, что подразумевает одновременное воздействие генетической предрасположенности и дополнительных внешних воздействий (Н.Н. Мартынович и О.В. Прокопьева, 2006; Л.И. Минайчева и соавт., 2007).

Врожденная гипоплазия почки - аномалия величины, характеризующаяся уменьшением размеров функционирующего органа на 20% и более, часто сочетающаяся с нарушением уродинамики верхних и нижних мочевых путей. Противоречивы данные о преимущественном поражении

правой или левой почки. Одни авторы отмечают более частое поражение правой почки, а другие левой. Частота врожденной гипоплазии почек среди живых детей колеблется, по разным данным от 0,9 до 1,8%. По секционным данным гипоплазия почек встречается в 0,2-0,8%. В последние годы отмечается рост числа больных, у которых выявляется уменьшение размеров одной или обеих почек. Известно, что гипоплазия почки характеризуется малыми размерами органа по отношению к норме, изменениями морфологического строения, в том числе уменьшением числа долек, врожденными нарушениями развития сосудистой сети и мочевыделительных структур (К.В. Митрофанов, 2004; М.В. Краснов, 2009; И.Г. Михеева и соавт., 2010).

По данным многих исследователей установлено, что девочки поражаются чаще мальчиков. Отмечена высокая частота сочетания врожденной гипоплазии почек с аномалиями развития других органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательного аппарата и др.) (А. Ни, 2005; А.И. Никитин и соавт., 2011; Е.Б. Ольхова, 2011).

Во многих исследованиях было установлено, что частота появления тех или иных врождённых пороков развития зависит от пола ребенка. Так, Е.Г. Ильиной (2007) показано преобладание мальчиков среди больных с врожденной агенезией почек. В распределении по полу К.В. Митрофановым (2004), выявлено преобладание гипоплазии почек у девочек над мальчиками. Следует отметить, что половой диморфизм указывает на значимость генетического компонента в развитии патологии.

Так же существуют мнения о воздействия тератогенных факторов в ранние периоды беременности. К наиболее сильным повреждающим факторам относятся ионизирующая радиация, химические вещества, гормоны, особенно стероидные, средства и др. Из-за многообразия повреждающих влияний не всегда удается установить причину повреждения (Н.А. Пекарева и соавт., 2006; Е.Е. Панкова, 2009; В.В. Чемоданов, 2010).

Установлено, что в развитии аномалий почек определенную роль играет возраст родителей. Они наблюдаются в 3 раза чаще у детей, рожденных

женщинами в возрасте после 40 лет. По современным представлениям, отмечена роль генетических факторов в развитии врожденной гипоплазии почек, однако этиопатогенез этого заболевания остается малоизученным (В.И. Кулаков и соавт., 2006; Л.Б. Полянкина и соавт., 2008; Е.Ю. Приезжева, 2010).

В метанефросе определено свыше 200 генов, кодирующих факторы роста, которые через специфические рецепторы клеток передают позитивные и негативные сигналы, которые инициируют развитие, дифференциацию и морфогенез. При нарушениях регуляции факторов роста развиваются ВПР почек. С точки зрения морфологов, гипоплазия формируется вследствие либо дефектов зародышевой ткани, либо недостаточной ее васкуляризации, в результате чего возникает дефицит паренхимы в форме простой, кортикальной или сегментарной гипоплазии (А.М. Рыбка и соавт., 2001; А.В. Ремнякова и соавт., 2005; В.Н. Сбитнева и соавт., 2009).

В настоящее время гипоплазия почек является основой формирования вторичных нефропатий, ведущих к ремоделированию тубулоинтерстициальной ткани почки с возможным исходом в нефросклероз. По современным представлениям, в механизмах формирования вторичных осложнений и их прогрессировании при врожденной гипоплазии почек у детей принимают участие цитокины и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, они действуют как факторы роста, и при этом происходит повышенная выработка коллагена I типа и стимулируется фиброгенез. По данным ряда наблюдений при пороках развития почек часто встречаются малые аномалии развития или так называемые стигмы соединительнотканного дизэмбриогенеза (Т.В. Терентьева и Е.В. Шниткова, 2009; М.П. Сафонова, 2014).

По данным Ю.И. Ивановой (2005), наиболее часто встречаемыми малыми аномалиями развития у детей с двусторонним рефлюксом являлись аномалии ушных раковин - 68%, костные деформации - 76%, аномалии грудины и мечевидного отростка - 52,7%, готическое небо - 40%, долихоцефалия - 43,3%.

Т.В. Терентьевой и соавт. (2009) проведено исследование 157 новорожденных детей с ВПР, где выявлены ВПР почек (гидронефроз, гипоплазия и агенезия почки, мультикистоз) у 18,3% детей, у которых наиболее часто встречались малые аномалии развития: деформации ушных раковин - 67,8% случаев, гипертелоризм глаз - 63,5%, гипертелоризм сосков - 53,7%, диастаз прямых мышц живота - в 37,8% и др.

В исследовании А.М. Мамбетовой (2012) у 213 детей, среди которых 123 ребёнка с ВПР МПС, в том числе с гипоплазией почек. Автор указывает на роль генетических факторов в формировании ВПР почек. Высокая частота заболеваний почек у матерей, свидетельствует о значимости наследственного фактора. Анализ здоровья матерей до беременности, выявил повышенную частоту выкидышей при предыдущих беременностях, atopических и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, что свидетельствует о нарушении иммунно-эндокринного статуса матери.

Таким образом, причинно-следственный генез ВПР является вопросом, изученным всесторонне, то есть затронуты вопросы во всех аспектах и научно обоснованы: с позиции общественного здравоохранения, медицинской генетики, эмбриологии, акушерства и гинекологии, педиатрии и цитоморфологии, фармакотерапии. Но следует отметить, что ни один аспект не дает точного представления о непосредственной роли в их развитии и, поэтому есть смысл продолжить исследования в этой области и рассматривать их пока только в сочетании с другими внутренними и внешними факторами.

1.4. Влияние урогенитальных инфекций на развитие пороков мочеполовых органов

Широкое распространение ИППП, в последние годы определяет большую медико-социальную значимость этой проблемы, что связано с опасными последствиями и неуклонно вызывает интерес исследователей. Уровень их регистрации высок и имеет тенденцию к росту, формируя внутриутробное и инфекционное поражение плода, являясь причиной

младенческой смертности (М.В. Балыгин, 2001; М.А. Башмакова и А.М. Савичева, 2006; Т.П. Исаенко, 2007; Е.Г. Башкирова, 2010).

По данным различных авторов, число женщин с установленным диагнозом инфекции мочевых путей *Ch. Trachomatis*, уреоплазмозом и микоплазмозом коррелирует с такими заболеваниями как уретрит, цистит, цервицит, сальпингит, эндометрит и др., и они были обнаружены в моче у 22% женщин (Аковбян В.А., 2000; В.В. Мешков, 2004; С.С. Бакасов и У.Б. Шерматова, 2005; Л.П. Андреева, 2008).

При хламидиозе беременных вероятно и восходящее, и нисходящее распространение инфекции. Контактное инфицирование развивается в ходе родов, когда ребенок непосредственно соприкасается с инфицированными тканями родового канала. Риск инфицирования хламидиями новорожденных, рожденных от больных матерей, зависит от способа родоразрешения и длительности безводного периода. Дети, рожденные женщинами с острой хламидийной инфекцией, инфицированы в 63,3% случаев. Перинатальная смертность при хламидиозе достигает - 5,4%-15,5%. По данным различных авторов, частота выявления хламидиоза колеблется от 10 до 30-40%. А.В. Цинзерлинг указывает, что 22-60% детей из числа подвергавшихся риску заражения хламидиями в процессе родов, страдали в дальнейшем поражением глаз (М.М. Джавад-Заде, 2000; Н.А. Гриншина, 2002; В.И. Кисина и соавт., 2005; А.Г. Люцук, 2008; М.В. Плосконос и А.А. Николаев, 2014).

В последние годы неуклонно возрастает интерес исследователей к роли генитальных микоплазм в развитии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у лиц обоего пола. Некоторые виды микоплазм при внутриутробном заражении плода могут быть причиной ВПР ребенка в связи с их способностью воздействовать на хромосомы клетки (В.А. Молочков, 2000; Т.В. Таха и соавт., 2002; А.И. Якубович, 2003; С.М. Максимова и соавт., 2011; Calleri L.F., et al., 2000; A. Uuskula, 2002; Srugo I., et al., 2003; M. Elias, 2005). Инфицированность микоплазмами новорожденных, по данным разных авторов,

составляет 11-14%, детей -15-35 и взрослых - до 10 - 50% (В.А. Кисина и соавт., 2002; М.А. Башмакова, 2007; Е.И. Юшко, 2009; L.F. Calleri et al., 2000).

Хламидии, вирусы, уреоплазмы и микоплазмы практически не встречаются в качестве моновозбудителей УГИ, а чаще всего входят в состав сложных микробных ассоциаций. Уреоплазменная и микоплазменная инфекция в качестве моноинфекции выявляются почти в 2 раза реже, чем при смешанных инфекциях мочеполового тракта и смешанные инфекции трудно диагностировать, такие инфекции протекают более упорно, носят рецидивирующий характер, ослабляют защитные силы организма. Несмотря на применение этиотропных средств, воспалительный процесс зачастую принимает характер хронического течения с частыми рецидивами (В.А. Молочков, 2000; В.А. Кисина, 2005; P.M. Furneri et al., 2001). Так, по данным В.В. Мешкова (2004) у 33,7% пациенток с воспалительными процессами в мочеполовых органах обнаружена ассоциация *Ureaplasma urealyticum* с патогенными (*Tr. vaginalis*, *Cl.trachomatis*, *N. gonorrhoeae*) и у 43,7% с условно-патогенными (*E. coli*, *Proteus spp*, *Staphylococcus spp*, *S. faecalis*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, *Mobiluncus*) микроорганизмами. Он установил, что характер клинико-морфологических проявлений воспалительного процесса в органах МПС женщин зависит от принадлежности *Ureaplasma urealyticum* к определенному биовару (Parvo или T960), а также от массивности диссеминации возбудителя.

Исследователями г. Новосибирска, установлено, что в формировании летальных пороков значимую роль играет инфекционная патология матери с развитием воспалительных процессов в различных плодных оболочках, при этом основным этиологическим фактором оказалась микоплазменная и смешанная инфекция (Л.Б. Полянкина и соавт., 2008).

Подытоживая вышеперечисленное можно заключить, что несомненно роль УГИ в развитии ВПР многими исследователями подтверждена, но и они не дали окончательного ответа на этот вопрос, указывая при этом, что реализация патогенных свойств происходит при сочетании с другими инфекциями, что определяет актуальность существующей проблемы.

1.5. Современные аспекты этиологии и профилактики пороков развития мочеполовых органов

Предупреждение рождения детей с ВПР входит в разряд приоритетных медико-социальных проблем здравоохранения и общества в целом (Л.И. Минайчева и соавт., 2007; Л.А. Жученко и соавт., 2008; P. Boyd, 2005; P. Virute et al., 2010). Так, неблагоприятное влияние на психологическое состояние семьи и репродуктивное здоровье женщины процедуры прерывания беременности плодом с летальными ВПР, высокая частота тяжелых ВПР (до 2,5%), требующих сложной хирургической коррекции и реабилитации с применением дорогостоящих высокотехнологичных методов, определяют поиск и развитие путей эффективной первичной профилактики ВПР как приоритетного направления и в системе охраны материнства и детства (К. Kaneyama et al., 2004; M.S. Brett et al., 2013).

В настоящее время методы профилактики ВПР имеют научное обоснование и позитивный практический опыт, разработаны и четко сформулированы профилактические стратегии, требующие комплексного подхода (R. Carr, 2000; S.L. Carmichael et al., 2003).

Современный уровень здравоохранения многих стран позволяет с успехом выполнять мероприятия всех стратегических направлений, однако предпочтение должно быть отдано первичной профилактике ВПР, которая проводится в массовом порядке и контролируется на популяционном уровне. Такая профилактика предполагает обеспечение условий для благоприятного зачатия и физиологического внутриутробного развития ребенка. И, если такие мероприятия, как охрана окружающей среды и здоровья граждан, контроль над вредными производствами, качеством лекарств, продуктов питания, бытовых средств, должны осуществляться государством, то мероприятия медицинского порядка, направленные на охрану здоровья матери, плода и новорожденного, являются функциональной обязанностью служб практического здравоохранения (A. Cuschieri, 2001; H. A. Damen-Elias et al., 2005).

Следует отметить, что недостаточно изучены факторы риска ВПР развития ОМС, занимающей 3-4 место в структуре всех ВПР и выявление факторов риска до зачатия, устранение или смягчение их действия будут способствовать профилактике врожденных аномалий развития органов мочевой системы (И.В. Антонова, 2009; А.Е. Czeizel et al, 2001; E. Garne et al., 2009).

Использование методически правильной системы сбора данных по ВПР позволит с большой точностью говорить о частоте среди разных исходов беременности и предпринимать соответствующие профилактические мероприятия как общепопуляционного, так и индивидуального характера.

Аномалии почечной структуры могут ограничиваться небольшим участком почки либо захватывать целиком всю ее паренхиму. В зависимости от периода внутриутробного развития одна и та же причина может привести к различным аномалиям. Еще в конце 60-х и начале 70-х годов установлено, что максимальная чувствительность почки, формирующихся нефронов к тератогенному воздействию проявляется на 4-й декаде развития эмбриона, причем зависит это от митотической активности развивающихся тканей. Так, Р. Н. Акимова (1962) длительное время давала крысам 6-метилтиоурацил и в половине случаев отметила возникновение кист и опухолей в почках, картину кистоза почек получили в эксперименте у крыс при добавлении в диету беременным животным 5-, 6-, 7-, 8-тетрагидрокарбазола, E. Darmady и соавт., (1971). В это же время Fetterman (1971) открыл у кроликов кистозную трансформацию почек при введении стероидных гормонов, Sorrentino (1967), Crocker и соавторы (1973) в течение нескольких месяцев давали морским свинкам с пищей дифениламин, после чего наблюдали в почках кистозные образования, напоминающие почечный поликистоз людей.

Эмбриопатия, приводящая к кистозной трансформации почки, чаще всего появляется у эмбриона человека между 4-й и 5-й неделей. Выработка мочи мезонефросом начинается на 6-7-й неделе эмбриона. Именно в этот период развиваются пороки мочевой системы. Появление обструктивных уropатий у плода связано с началом секреции мочи мезонефросом, с момента,

когда развитие мочевых путей по каким-то причинам задерживается (P. Bischoff, 1961). Говоря об эмбриогенезе почечных аномалий, нельзя не учитывать возможность их возникновения в результате генетических факторов; примером могут служить случаи появления одинаковых аномалий у 2 детей в одной семье, а также экспериментальные данные, полученные в опытах на мышах и крысах, которым удалось вывести линии с большой частотой аномалий развития почки.

Уже в 90-ые годы прошлого столетия международной медицинской общественностью были представлены доказательства в отношении роли приема фолиевой кислоты женщинами в период планирования и первых трех месяцев беременности для снижения риска развития у ребенка ВПР: сердечно-сосудистой системы, челюстно-лицевых аномалий (ЧЛА), мочевыделительной системы, редукционных пороков конечностей (РПК) и других ВПР, включая недифференцированные комплексы пороков (А. El-Gomeini, 2005). Пороки развития, для которых был зарегистрирован профилактический эффект при приеме ФК будущей матерью, были определены как фолат-зависимые.

Первичная профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития (ФЗ ВПР) являлась дополнением к широко применяемой вторичной профилактике: пренатальному ультразвуковому скринингу с последующим индуцированным абортом в случае диагностики некорректируемых ВПР у плода, а специалисты перинатальной медицины получили новую, патогенетически обоснованную и клинически доказанную, технологию массовой профилактики ФЗ ВПР для широкого применения в практике.

Нерешенные вопросы первичной профилактики пороков развития у детей во многих странах, такие, как отсутствие организационной системы периконцепционной профилактики ВПР и законодательной базы по профилактике ФЗ ВПР, определили актуальность и необходимость проведения настоящего исследования. Оценка эффективности первичной массовой профилактики ФЗ ВПР требовала наличия системы эпидемиологического

мониторинга за частотой и динамикой пороков развития в контролируемой популяции (Н.П. Бочков, Л.А. Жученко, 2004; Н.С. Демикова, 2005).

Резюме

Во всем мире отмечается рост ВПР МПО, и они занимают лидирующее место в структуре патологии всех систем организма.

В КР так же остро стоит проблема внедрения мониторинга с постоянным наблюдением за динамикой частоты и структуры ВПР, пока известно, что на их показатели влияют факторы окружающей среды и отмечается рост частоты и гетерогенности его структуры, что требует проведения профилактических мероприятий с целью предотвращения или снижения риска заболевания среди населения, в частности ВПР МПО.

Проблема УГИ была и остается одной из актуальных задач современной медицины и в последние годы резко возрос интерес к изучению роли их в развитии ВПР МПО, т.к. они создают серьезную угрозу репродуктивному здоровью населения и генофонду нации в целом.

Одной из главных задач современной медицины является разработка и совершенствование методов ранней диагностики и профилактики ВПР. Среди мероприятий профилактической направленности важное место занимает мониторинг ВПР, представляющий собой быстродействующую систему слежения за временной динамикой частоты ВПР на протяжении заданного промежутка времени в заданной популяции или группе населения.

ГЛАВА 2.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследований

Клинико-экспериментальное исследование проведено в Национальном хирургическом центре МЗ КР и на кафедре урологии и андрологии до- и последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, клинической базой которой является Республиканский научный центр урологии (РНЦУ) при Национальном Госпитале Министерства здравоохранения КР (НГ МЗ КР) в период с 2011 по 2016 гг.

Объектом исследований явились 27 супружеских пар репродуктивного и сексуально активного возраста, больных впервые выявленных УГИ (микоплазмоз, хламидиоз), проходивших прегравидарную подготовку. В процессе лечения они были поделены на две клинические группы: основную (14 пар) и контрольную (13 пар).

Распределение больных по возрасту представлено на диаграмме, где выявлено, что мужчин старше 30 лет было вдвое больше, а женщин, наоборот, больше в возрасте до 30 лет (рис.2.1.1).

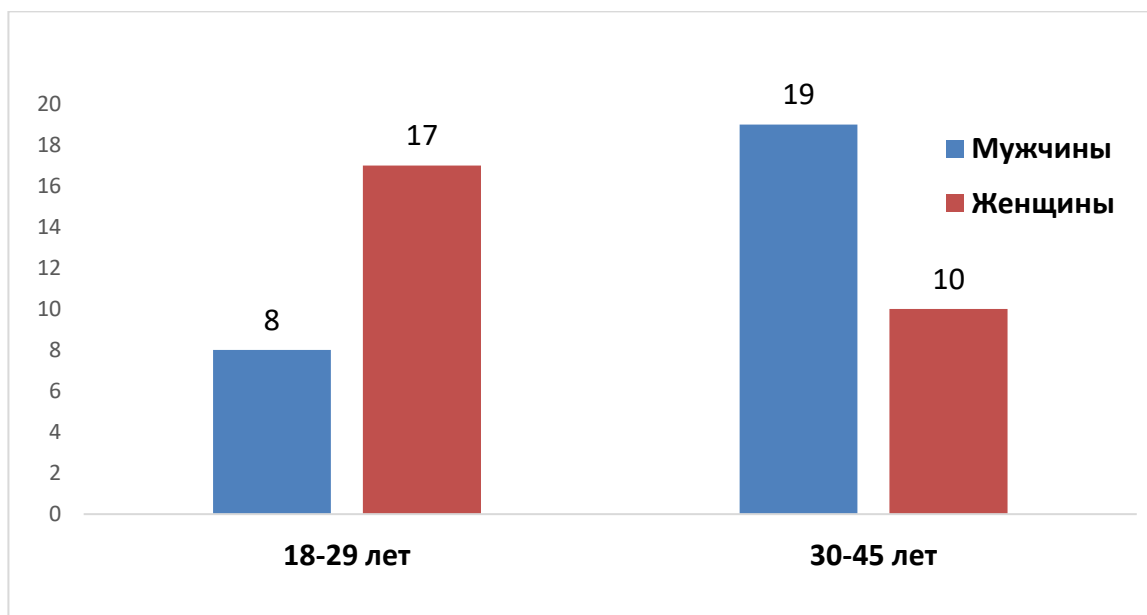


Рис. 2.1.1. Распределение супружеских пар по возрасту.

В таблице 2.1.1 представлены результаты выявленных симптомов у супружеских пар во время исследования.

Таблица 2.1.1 - Клиническая картина супружеских пар (n=54).

Симптомы	Мужчины	Женщины
Асимптомное течение	19	16
Субъективные симптомы:		
- выделения из уретры, половых путей у женщин	7	13
- «мажущие» кровянистые выделения	-	6
- дизурия	5	8
- диспареуния	3	9
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы	2	7
- боли в промежности, в нижней части живота	9	16
Объективные:		
- изменения уретры	11	19
- выделения из уретры и половых путей у женщин	13	17

Как видно из данных таблицы 2.1.1, асимптомное течение отметили больше мужчины (70%), а женщины указали в 59,2% случаев. Остальные отметили наличие как субъективных, так объективных симптомов. С клинической точки зрения встречались как неосложненные (уретрит у мужчин и цервицит/уретрит у женщин), так и осложненные (распространение воспалительного процесса на органы малого таза). В сравнении с выделениями из уретры у мужчин, из половых путей у женщин встречается в 2 раза чаще. Так же, чаще встречается у женщин диспареуния, боли в промежности и нижней части живота. Такая же картина и при объективном исследовании пар, у женщин больше обнаружены изменения уретры и наличие выделений из половых путей, которые в дальнейшем консультированы гинекологом.

При уточнении соматического анамнеза, выявлены следующие заболевания, которые были перенесены ранее или в стадии ремиссии/рецидива в момент осмотра пациентов (табл. 2.1.2).

Таблица 2.1.2 - Соматический статус супружеских пар

Нозология	мужчины	женщины
Патология ССС	4	2
Метаболический синдром или ожирение	16	10
ОРВИ и частые простуды	3	2
Заболевания органов дыхания	14	21
Заболевания органов ЖКТ	12	5
Эндокринная патология	11	7
Пороки развития органов и систем	5	3
Патология мочеполовых органов	7	9

Со стороны сердечно-сосудистой патологии пары отметили такие заболевания как пароксизмальная тахикардия, перенесенный перикардит, мерцательная аритмия и повышенное АД. Со стороны органов дыхания – бронхит, бронхиальная астма, перенесенный туберкулез легких, плеврит. Со стороны органов пищеварения – гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перенесенный гепатит токсический и вирусный, хронический панкреатит, энтероколит и геморрой. 5 из них страдают сахарным диабетом, 3 тиретоксикозом. Пациенты в возрасте старше 30 лет, в частности мужчины, страдают ожирением.

Кроме указанных сопутствующих патологий, у наших пациентов имелись и урологические заболевания как хронический пиелонефрит (9 мужчин и 12 женщин), цистит рецидивирующий (7 женщин), простатовезикулит (2 мужчин), различные категории простатита (в анамнезе у 1 мужчины – перенесенный острый бактериальный простатит, 4 с хроническим бактериальным простатитом, 2 с синдромом хронической тазовой боли и 1 с асимптоматическим простатитом). Все пары по показаниям прошли консультации различных специалистов.

При сборе анамнестических данных выясняли: предполагаемый источник инфицирования, появление субъективных симптомов, так как мы исследовали мужчин – выясняли количество половых партнеров и результаты их исследования, уточняли формы практикуемых половых контактов, уточняли урологический и половой анамнез (у женщин акушерско-гинекологический и перинатальные потери), наличие УГИ в анамнезе, наличие соматических заболеваний, соблюдение гигиены, применение методов контрацепции и бесплодия у супругов в анамнезе.

Всем испытуемым проведен комплексный анализ прегравидарной подготовки и верификация диагноза УГИ с помощью методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК тест-системами, ИФА к антителам *M. genitalium*, *S. trachomatis* и других инфекций.

Обследование начинали с общего осмотра с целью исключения экстрагенитальной патологии. Производили осмотр и пальпацию полового члена, органов мошонки. При оценке состояния наружного отверстия уретры обращали внимание на наличие гиперемии, отека, склеивания губок.

Для визуальной оценки вовлеченности в патологический процесс передней и задней уретры и половых желез использовали двухстаканную пробу для исключения простатита, однако при отсутствии или скудном отделяемом из уретры, она была недостаточно информативна. Согласно клиническому протоколу всем пациентам было проведено УЗИ или ТРУЗИ ПЖ, семенных пузырьков и бульбоуретральных желез.

У больных с установленным диагнозом УГИ, на основании клинических проявлений выделили: свежие формы (давность заболевания до 2 мес.) с острым, подострым и торпидным течением, хроническая инфекция (давность более 2 мес. или срок неизвестен с вялотекущими случаями) и хроническое носительство по результатам полученных анализов ИФА крови на АТ.

Как видно из данных таблицы 2.1.3. у большинства обследованных выявлены смешанные инфекции у 85% (23 чел.), среди выявленных моноинфекций занимают - трихомониаз у 1 мужчины, хламидийная инфекция,

U. urealyticum, *M. genitalium* у 13, это подтверждает факт бессимптомного течения заболеваний, вызванных УГИ у большинства больных более 50 %.

Таблица 2.1.3 - Распределение в разрезе выявленных УГИ

УГИ	мужчины	женщины
Трихомониаз	1	-
Хламидийная инфекция	7	10
<i>U. urealyticum</i>	2	-
<i>M. genitalium</i>	8	5
Смешанные	11	12
Всего	29	27

Наиболее чаще выявлены сочетание хламидий с уреаплазмами, чуть меньше с микоплазмами. Обращает внимание, что у меньшей половины встречались и сочетание уреаплазмы с микоплазмами и в 68 % случаев отмечались положительные титры герпесвирусных инфекций, таких как вирус простого герпеса и цитомегаловируса.

Так же следует отметить, что 71% супружеских пар узнавали впервые.

2.2. Характеристика экспериментальных исследований

Эксперименты проведены в весенне-летний период в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева на 83 (из них 7 самцов) беспородных кроликах, которые содержались в виварии.

Все животные находились на обычном, утвержденном ГОСТом рационе для кормления животных, в оптимальной температуре воздуха не ниже 20⁰С с кормлением не реже 2 раз - в рацион, которых включали обязательно овощи, фрукты, ячменные отруби и пр. с ежедневным взвешиванием животных. Средний вес взрослых особей в начале эксперимента составил 1200 ± 240гр.

В процессе экспериментальных исследований была применена экспериментальная модель для индукции воспалительного процесса в мочевых

путях острой хламидийной инфекции методикой Ю.Ф. Шарапова (1986) в модификации В.И. Кирпатовского и соавт. (1996) у самок, которых умертвили с соблюдением требований комитета биоэтики на 25 день беременности (учитывая, что сукровольный период составляет 28-31 день) и приплода в различные сроки (от 1 до 6 мес.) после окрота.

Были использованы штаммы *Ureaplasma urealyticum*, выделенные из соскобов уретры мужчин и выделения цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей и половых органов.

В стерильных условиях бактериальной лаборатории БНИЦиТО, для выделения чистых культур возбудителей делали посев на соответствующие среды с помощью бактериальной петли, пастеровской пипетки или стеклянной палочкой. Выделение штаммов не всегда одинаков, поскольку биологические среды требуют индивидуального подхода.

Мочу или биосреды вначале центрифугировали и осадок делали посев на заранее приготовленные питательные среды в чашках Петри. Для получения чистой культуры, сначала выращивали в жидкой среде, а затем высевали изолированные колонии еще раз в твердой среде и помещали на сутки в термостат. Колонии *Ureaplasma urealyticum* называют Т-штаммами (рост мелких колоний). Идентификация микроорганизмов основана на характерных для УГИ биологических свойств – гидролизе аргинина и закисления среды. Количественное определение базируется на принципе разведения этих штаммов в жидкой среде.

Экспериментальное исследование состояло из двух этапов:

1) внутривузырное введение культуры *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamidia trachomatis* с предварительным перерастяжением мочевого пузыря избыточным количеством вводимой жидкости путем катетеризации (отмечали момент вытекания вводимой жидкости по уретре помимо введенного катетера, что считали моментом переполнения пузыря и декомпенсацией его сфинктера) - это приводит к микроповреждениям слизистой оболочки с нарушением системы неспецифической противомикробной резистентности, что облегчает фиксацию возбудителя на эпителии, проникновения его в интерстиций и

возрастает частота воспроизводимости острого воспаления, которая достигает в этих условиях 100%;

2) инфицирование преддверия влагалища самок культурой *Ureaplasma urealyticum* одного из двух биоваров (Parvo или T960), в титре $10^3 - 10^6$ КОЕ/мл с дальнейшей верификацией диагноза заболеваний, вызванными этими возбудителями на результатах лабораторных исследований одним из методов: ПЦР мочи (смывы из мочевого пузыря) с использованием тест-систем или культурального исследования с выделением и идентификацией инфекций.

Микроскопическое исследование биоматериала из уретры, влагалища обязательно проводили с целью оценки воспалительной реакции, оценки состояния эпителия, исключения сопутствующих инфекций и микробиогеноценоза. Диагностическими критериями, подтверждающими заражение у самок кроликов, являлось обнаружение более 10 лейкоцитов в поле зрения в отделяемом из уретры и половых путей при просмотре 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$.

Период активной половой охоты определяли по беспокойному поведению самок, выщипыванию пуха у себя на груди и разбрасыванию корма, после подсаживали ее к самцу несколько раз в сутки в течение нескольких дней подряд, контрольное спаривание проводили через 5 дней, если самка была беременная, то она не подпускала самца.

Сукрольность самок проверяли на 13 и 16 дни после первого спаривания, посадив головой самки к себе и придерживая одной рукой за крестец, второй прощупывали увеличенную матку с овальными зародышами размером в 2 см.

Следует отметить, что всего умерло 7 кроликов после инфицирования в период подбора оптимальной дозы культуры и попытке инфицировать сочетанной инфекцией.

По ходу исследований кролики были разделены на 2 группы: основную (68 кроликов, зараженных УГИ) и контрольную (10 здоровых кроликов). Крольчихи основной группы так же были разделены на 2 группы: основную составили 34 животных, которым была применена предлагаемая превентивная схема лечения разработки кафедры и контрольную группу составили

инфицированные животные, которые не подвергались никакой терапии. Перед проведением эксперимента всем кроликам был проведен анализ крови на УГИ методом иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения антител к уреоплазме в лаборатории «Медарт+» г. Бишкек. В этой же лаборатории сделаны биохимические и бактериологические исследования.

Комплексное исследование у экспериментальных животных (кролики) проводилось с 2010 по 2014 гг. на кафедре урологии андрологии до и последиplomного обучения им. М.Т. Тыналиева клинической базы РНЦУ НГ МЗ КР. Бактериологическое исследование (посев) мочи проведено в частной лаборатории Бонецкого г.Бишкек.

Материал, взятый у экспериментальных кроликов для морфологических исследований, сразу помещали в 10% раствор нейтрального формалина. Гистологические микропрепараты почек плодов были окрашены гематоксилин эозином и по Ван-Гизону, которые описаны сотрудниками кафедры патологической анатомии КГМА им. И.К. Ахунбаева.

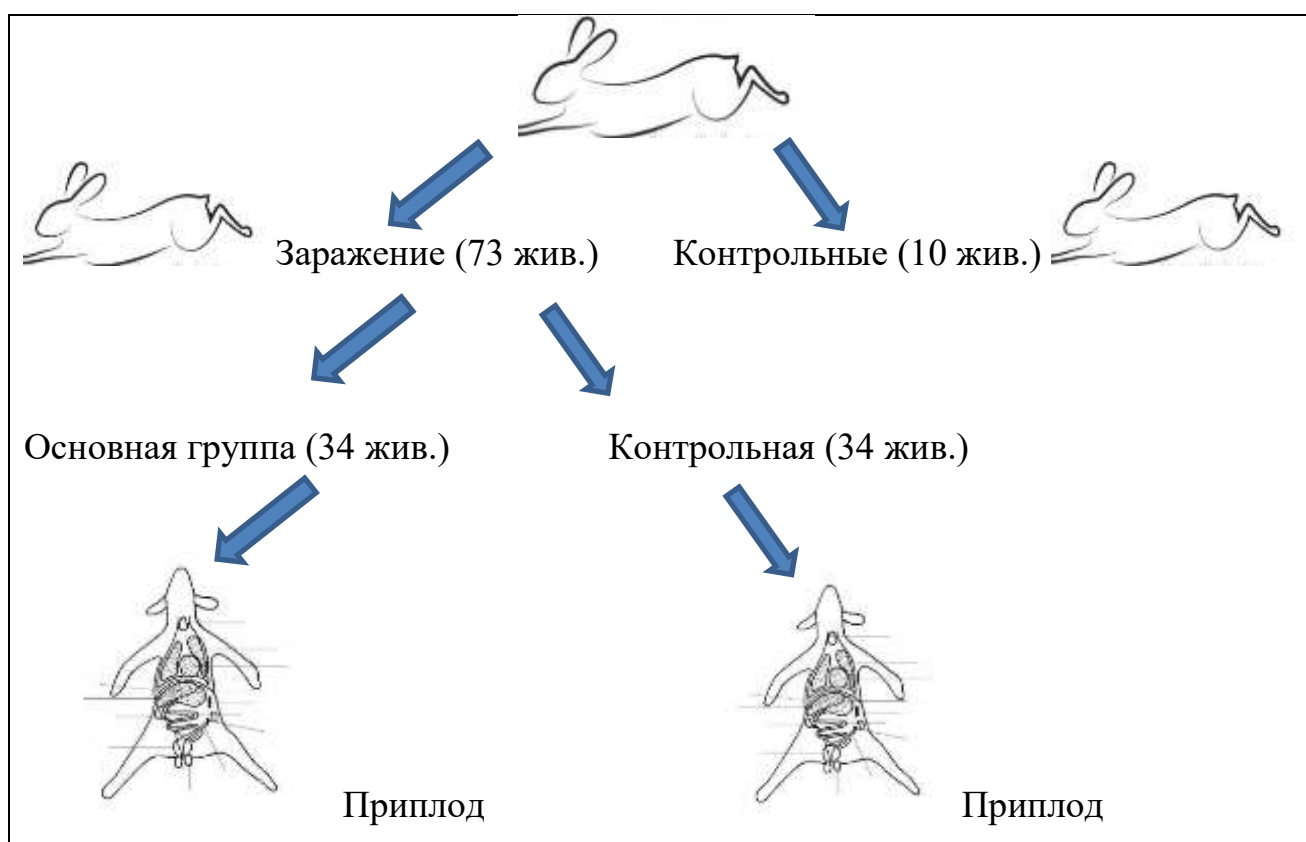


Рис. 2.1.2. Дизайн экспериментального исследования.

2. 3. Характеристика превентивной комплексной терапии.

Комплексная схема превентивной терапии включала антибактериальную монотерапию согласно Клиническим рекомендация по ведению больных ИППП и УГИ с установленной дозировкой для применения кроликам фторхинолонов (ципрофлоксацина) 20/мг/кг 2 раза в сутки 10 дней внутрь разведенный сахарным сиропом при выявлении хламидий, а при уреоплазме – эритромицин 20 мг/кг 4 раза в сутки в течение 2 недель, который рекомендован многими исследователями для детей и беременных женщин. В то же время высокий процент рецидивов УГХ у пациентов по данным Э.А. Баткаева и соавт. (2002), вероятнее всего, обусловлен морфобиологическими особенностями хламидий (персистенция) и их взаимоотношениями в микробиоценозах с другими, составляющими микстмикробами-ассоциантами.

Антибиотики могут нарушить баланс микрофлоры, населяющей пищеварительный тракт кролика. В результате этого может возникнуть предрасположенность к размножению патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium spinfoeme*, и развитию энтеротоксемии, которая может привести к гибели животного, и не исключается, что в начале эксперимента кролики погибли именно по этой причине.

Излеченность заболевания проводили на основании микроскопического исследования клинических биоматериалов для оценки лабораторных признаков воспалительного процесса методом ПЦР не ранее чем через 1 мес. При отсутствии эффекта лечения, дополнительно проводили исследования на наличие других возбудителей, переводили на другой антибиотик и увеличивали курс терапии до 2 недель.

Одним из наиболее значимых достижений мировой генетики последних десятилетий явилось планирование «безопасной» беременности относительно предупреждения некоторых распространенных пороков развития у плода, связываемых с фолатной недостаточностью матери, посредством массового лечения женщин репродуктивного возраста фолиевой кислотой (ФК) в

периконцепционный период. В 1980-е годы в мировой медицинской печати появились первые сообщения о том, что дефицит активного фолата у беременной женщины способствует накоплению гомоцистеина и недостатку метионина, что на ранних стадиях эмбрионального развития нарушает скорость деления клеток и клеточную миграцию, повышая риск возникновения наиболее тяжелых и некорректируемых ВПР – дефектов нервной трубки у плода (Smithells R.W., et al., 1980). Данное открытие явилось ярким событием в тератологии, медицинской генетике, репродуктологии, акушерстве, педиатрии и в профилактической медицине в целом.

Уже в 90-ые годы прошлого столетия международной медицинской общественностью были представлены доказательства в отношении роли приема ФК женщинами в период планирования и первых трех месяцев беременности для снижения риска развития у ребенка других видов ВПР: пороков сердечно-сосудистой системы (ВПР ССС), челюстно-лицевых аномалий, пороков мочевыделительной системы (ВПР МВС), редукционных пороков конечностей и других ВПР, включая недифференцированные комплексы пороков (Shaw G.M., et al. 1995; Li D., et al., 1995). Пороки развития, для которых был зарегистрирован профилактический эффект при приеме ФК будущей матерью, были определены как фолат-зависимые.

Возможность предотвращения достаточно широкого спектра анатомических дефектов развития у плода и новорожденного, представляющих собой в большом числе случаев летальные и тяжелые формы ВПР, доказанная безопасность фолатной терапии, простота и доступность метода определили для практического здравоохранения необходимость разработки и внедрения системы превентивных мероприятий массового порядка.

Первичная профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития (ФЗ ВПР) являлась дополнением к применяемой схеме лечения, так как данные достоверны, что перинатальная медицина получила новую, патогенетически обоснованную и клинически доказанную, технологию массовой профилактики ФЗ ВПР для широкого применения в практике. Так,

для экспериментальных кроликов доза составила 1/4 табл. 1 раз в сутки, которую предварительно размельчив давали вместе с пищей от начала беременности и до конца окрола. Женщинам назначали по 1 таблетке (1 мг) 1 раз в сутки в течение месяца и в первом триместре беременности.

Антиоксиданты в настоящее время известны как химические вещества, способные связывать свободные радикалы и замедляющие процессы окисления, которые в переводе означают «антиокислитель». Причиной окислительных процессов организма снаружи и внутри является кислород – его агрессивные формы, провоцирующие образование свободных радикалов, утратившие один из электронов. В какой-то момент, под воздействием внутренних и внешних неблагоприятных факторов, в организме накапливается критическая масса таких вредоносных молекул. Подобные атаки постоянно отражают антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы. При этом организм запасается антиокислительным противоядием – вырабатывает специальные ферменты и пополняет запасы извне вместе с едой. Но, к сожалению, даже при самой сбалансированной диете невозможно восполнить потребность организма во всех необходимых витаминах, микро- и макроэлементах. Фармакологи предлагают всевозможные композиции поливитаминов, приближенные по своим антиоксидантным свойствам к натуральным. Лекарственные формы этих препаратов для внутреннего применения в виде капель, таблеток, капсул или в жидком варианте для введения внутримышечно (М.Г. Романцов и соавт., 2000; T. Kishi et al., 1999).

Известные к настоящему моменту биологические и химически синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты локализуются там, где расположены субстраты - мишени атаки свободных радикалов и пероксидов, наиболее уязвимые для процессов перекисного окисления биологические структуры. К числу таких структур относятся прежде всего биологические мембраны, липопротеины крови, а наиболее адекватными мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты. Среди жирорастворимых

антиоксидантов наиболее известен альфа-токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород. Известные в настоящее время препараты с выраженной ангиоксидантной фармакокинетикой широко применяются в клинической практике. К препаратам с таким действием относится аскорбиновая кислота, церулоплазмин, витамин Е, каротин, убихинон, эмоксипин и др. (С.А. Румянцева и соавт., 2002; С.В. Биличенко, 2010; D. Stepensky et al., 2001). Учитывая эти известные факты, мы в схему включили витамин Е по 1 капсуле 1 раз в сутки с пищей в течение месяца.

Далее мы длительное время занимались поиском какого-либо биокорректора, который по всем параметрам (высокая эффективность, переносимость, доступность, экономическая выгодность) подходил бы требованиям для включения в схему комплексной превентивной терапии. Анализ информационного поиска позволил остановиться на микроэлементе селене (Se), который входит в состав активных центров некоторых белков в форме аминокислоты селеноцистеина.

Почему Se? В настоящее время доказано, что «Se - биокорректор высшего ранга», в организме взаимодействует с витаминами, ферментами и биологическими мембранами, участвует в регуляции обмена веществ, в обмене жиров, белков и углеводов, а также в окислительно-восстановительных процессах. Se является составным компонентом более 30 жизненно важных биологически активных соединений организма. Se входит в активный центр ферментов системы антиоксидантно-антирадикальной защиты организма, метаболизма нуклеиновых кислот, липидов, гормонов (глутатионпероксидазы, йодотиронин-дейодиназы, тиоредоксинредуктазы, фосфоселенфосфатазы, специфических протеинов Р и W и пр.).

В человеческом организме содержится от 10 до 14 мг селена и суточная потребность его составляет 70-100 мкг и отмечается согласно по эпидемиологическим данным российских ученых дефицит селена более чем у 80 %, еще ранее обнаружен в 1980 гг. и в других странах, таких как Китай,

Финляндия, Новая Зеландия, где с тех пор принимаются активные профилактические меры, что в свою очередь привело к снижению заболеваемости различных органов и систем в целом (М.В. Шагова, 2004).

По результатам проведенных исследований Т.А. Барановой (2008) последствиями широкого распространения селенодефицитных состояний являются повышение заболеваемости и смертности населения от патологии, ассоциированной с дефицитом селена, ею отмечено, что группами риска развития селенодефицитных состояний являются: женщины, особенно беременные и кормящие грудью, вегетарианцы, лица, страдающие хроническими заболеваниями системы кровообращения, щитовидной железы, а факторами риска, способствующими формированию селенодефицита являются нерациональное питание, табакокурение, злоупотребление алкоголем.

Большая его часть селена сконцентрирована в печени, почках, селезенке, сердце (входит в состав белков мышечной ткани, белков миокарда), яичках и семенных канатиках у мужчин, так же присутствует в ядре клетки и является синергистом витамина Е и йода, при дефиците селена йод плохо усваивается организмом (М. Janghorbani, 1990; ГУНИИ питания РАМН, 2004; И.В. Струев и соавт., 2006; Arthur J.R. et al.; Golubkina N.A. et al., 1999).

В медицине селен применяется как мощное противораковое средство и профилактическое против множества заболеваний. Согласно данных результатов исследований прием 200 мкг селена в сутки снижает риск заболеваемости раком прямой и толстой кишки - на 58%, опухолями простаты на 63%, раком легких - на 46%, снижает общую смертность от онкологических заболеваний на 39%, способствует восстановлению пониженного АД при шоковых состояниях, используется для лечения заболеваний волосистой части головы, в том числе и инфекционных поражениях (Н.Д. Скрипченко, 2003; Э.Р. Сайфульмулюков; И.В. Струев и соавт., 2006; О.В. Сафронова, 2007; В.В. Анипко, 2011; С. Morel et al., 1980; Larisa M.S., 2001).

Нашими отечественными ведущими учеными Ж. А. Аденовым и соавт, отмечено, что в конце 90-х гг. в КР отмечается дефицит жизненно-важных

микроэлементов, которые вызывают нарушение обмена веществ и различные заболевания как животных, так и человека. Среди микроэлементов особое место занимает селен, высокая биологическая активность, которого имеет большое значение для профилактики и лечения различных болезней у сельскохозяйственных, промысловых животных и человека. В настоящее время интенсивно исследуется его содержание в кормах и продуктах питания, так как с дефицитом этого микроэлемента связывают возникновение таких хронических заболеваний человека, как злокачественное новообразование, атеросклероз, гипертоническое болезнь, артриты, парадонтос, катаракты и др. Ими в качестве физиологически активных веществ были изучены антигельминтные, антибактериальные и лечебно-профилактические свойства, не снижающие при этом иммунную систему организма животных.

Основным источником селена для животных являются растения, которые потребляют селен из почвы. Концентрация селена в почвах различных генетических типов изменяется в очень широких пределах - от 10⁻⁶ до 10⁻³%. Концентрации селена в воздухе и воде обычно очень низкие и составляют менее 10 нг/м³ в воздухе и несколько мкг/л в воде. Распределение и транспорт селена определяется естественными геофизическими и биологическими процессами в природе, а также антропогенными процессами, связанными с промышленной деятельностью человека (Ж.Н. Орозбаева и соавт., 1999; И.В. Гмошинский, 2000; Э.С. Матыев и соавт., 2002).

Известно, что недостаток селена вызывает одну из разновидностей гипомикроэлементозов, называемую гипоселенозом, который характеризуется замедлением роста, потерей массы тела, нарушением репродуктивной функции и выпадением шерсти. Патоморфологические изменения в результате данной патологии проявляются очаговыми деструктивно-некробиотическими процессами в скелетных мышцах и миокарде, исчезновением миоглобина из пораженных мышечных волокон, некрозом печени, дистрофией почек и другими признаками. Кроме того, дефицит селена у животных может вызывать экссудативный диатез, атрофию поджелудочной железы, поражение сердца.

Введение в рацион питания селена предупреждает и эти процессы (В.В. Ермаков, 1998; Л.П. Никитина, 1999; А.И. Иванов, 2009; Taikova, V., 2010).

Еще в 30-х годах прошлого столетия ученые выяснили, что многолетнее растение астрагал (*лат. Astragalus*) рода Бобовых обладает уникальными свойствами, содержит органические кислоты, дубильные вещества, участвуют в синтезе гемоглобина, в укреплении стенок сосудов, обладают бактерицидными и вяжущими свойствами. Эфирные масла, которые содержатся в растении, оказывают антимикробные, противовоспалительные, отхаркивающие, седативные и многие другие эффекты. Также растение содержит витамины С и Е, такие известные вещества, как железо и фосфор, кальций и магний, натрий, марганец, кремний и входит в число 50-ти фундаментальных трав традиционной китайской, японской и корейской медицины. Но очень важно отметить, что астрагал трава способна накапливать селен и известно 2500 видов этого растения, большинство из которых (около 186) произрастает в Кыргызской Республике (А.И. Шретер и соавт., 2004; Г.В. Уварова, 2006; Е.Т. Батоцыренова, 2013).

Поэтому мы свой выбор остановили на Se органическом натуральном – сиропе травы астрагал шерстистоцветковом, продуктом пятого поколения, который естественным образом накапливает органический селен-метионин в 5000 раз больше, чем все остальные травы. Натуральные сиропы астрагала не имеют побочных эффектов и противопоказаний, рекомендуются с первого года жизни до глубокой старости. Возможно длительное применение до года и более (М.А. Галкин, 2013; Э. Алтанцэцэг, 2015). Мы во время кормления кроликов добавляли по 1 капле через день в течение месяца.

Таким образом нами разработана следующая схема превентивной комплексной терапии супружеских пар с УГИ в прегравидарной подготовке:

1. При идентификации УГИ, с целью эрадикации, клинического выздоровления и предотвращения осложнений согласно Клиническим рекомендациям, антибиотики-выбора – джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в

сутки в течение 10 дней или доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней, альтернативные препараты из группы фторхинолонов.

2. Фолиевая кислота 1 мг по 1 таблетке внутрь 1 раз в сутки в течение месяца только женщинам и в первый триместр беременности согласованно с гинекологом при отсутствии анемии.

3. Витамин Е 100 мг по 1 капсуле внутрь 1 раз в сутки в течение месяца для женщин, для мужчин 200 мг. 2 раза в сутки.

4. Сироп Астрагала шерстистоцветкового экспериментальным животным самкам основной группы по 3 капли в сутки до полной эрадикации инфекции и наступления сукрольности.

Установление излеченности заболевания проводили через 2 недели после окончания лечения антибиотиками на основании методов ПЦР не ранее, чем месяц после окончания лечения.

Супругам рекомендовали в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

2.4. Методы исследований

Все мужчины проходили обследование стандартного диагностического минимума на исследование репродуктивного состояния, а специальные исследования (спермограмма, гормональный фон, двустаканная проба мочи, заполнение опросников по репродуктивному и сексуальному здоровью) по необходимости. С супругами занимались совместно с гинекологами и другими и специалистами (эндокринолог, репродуктолог и др.) по показаниям.

Верификацию диагноза УГИ осуществляли с помощью методов ИФА к АТ, контроль после лечения с помощью ПЦР в частной лаборатории МедАрт+ и лаборатории Бонцкого г. Бишкек. При неустановленном источнике инфицирования проводили повторное серологическое обследование на сифилис через 3 мес., на ВИЧ, гепатиты В и С – через 3-6-9 мес.

Клиническим материалом для лабораторных исследований женщин явились отделяемое из уретры (или соскоб), цервикального канала, влагалища вне менструации. У мужчин – мазок из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания (при обильных выделениях – через 15-20 мин после последнего мочеиспускания), первая порция свободно выпущенной мочи.

Статистическая оценка проводилась с помощью пакета статистических программ SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiologic Research), специально предназначенного для анализа данных эпидемиологических исследований. Отображение результатов в виде диаграмм проводилось на основе программного пакета EXCEL, версия 7.0.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием методов принятых в медицинских исследованиях. В частности, вычислялась средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (δ), средняя квадратичная ошибка (m), достоверность различий средних абсолютных и относительных величин по критерию Стьюдента (t), коэффициент корреляции (r). Кроме того, высчитывали ошибку репрезентативности (m), доверительный критерий (t), коэффициент корреляции и др. Достоверным считали $P < 0,05$.

Наличие корреляционной взаимосвязи сравниваемых показателей определялось путем вычисления коэффициента корреляции по методу Пирсона « r », его достоверность определялось путем вычисления ошибки коэффициента корреляции (m_r). При этом наличие связи между сравниваемыми явлениями считалось достоверным, если тройная ошибка коэффициента не превышала величину самого коэффициента.

Активно использованы графическая визуализация информации. Выравнивание динамического ряда осуществлялось путем вычисления групповых средних величин. Весь объем информации обработан на персональном компьютере в программе «Excel».

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

3.1. Особенности инфицирования урогенитальными инфекциями животных (самок)

Стартовым этапом была поставлена цель инфицировать 83 самок экспериментальных животных УГИ, после которой провели исследования по их подтверждению, только затем спаривали их с самцами.

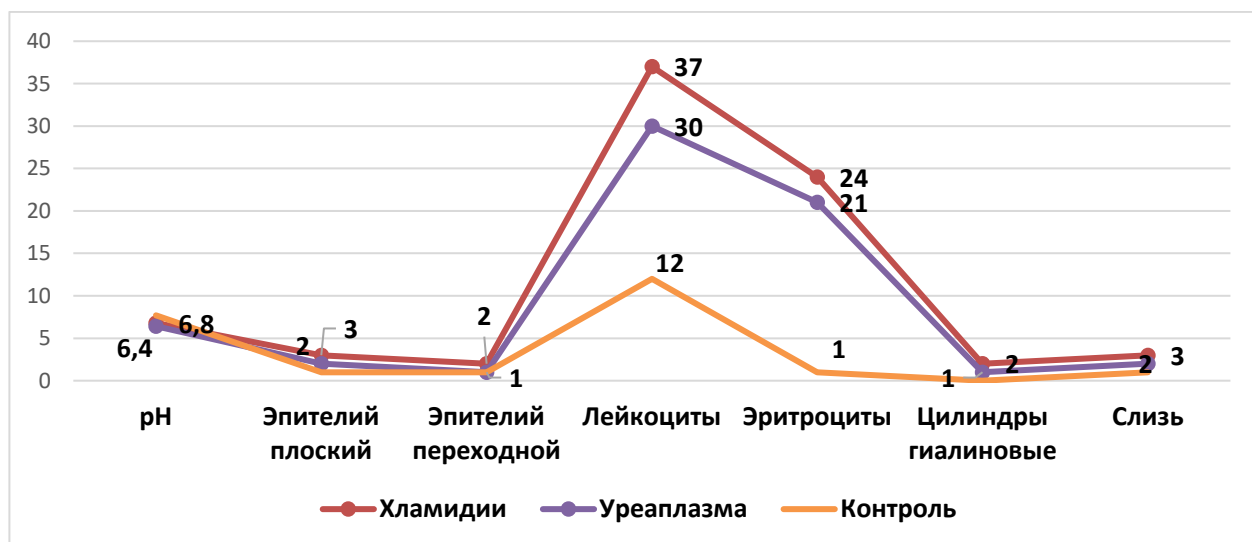


Рис. 3.1. Данные исследования мочи самок спустя одни сутки после индуцирования хламидийной и уреаплазменной инфекции мочевых путей.

При анализе результатов исследования мочи (рис. 3.1) в первые сут. После моделирования УГИ, отмечены следующие изменения: сдвиг pH в щелочную сторону (> 7), резкое возрастание содержания белка в моче (до 5,3 – 11,7 г/л) в 2,6 – 7,9 раза по сравнению с контролем, возрастание содержания лейкоцитов (от 8 – 10 до 30 – 50 в п/з), повышение количества эритроцитов в осадке, появление гиалиновых цилиндров (в подавляющем большинстве случаев), некоторое возрастание количества клеток плоского эпителия.

Анализ динамики изученных показателей позволяет сделать вывод, что острое воспаление, вызванное УГИ наиболее выражено на следующие сутки после заражения. К 3-м суткам, воспаление несколько уменьшается, но остается резко выраженным, на 7 сутки наблюдается значительное уменьшение признаков активного воспаления мочевых путей, а к 14-м суткам признаков активного воспаления вообще не обнаруживается.

С одной стороны, угасание признаков острого воспалительного процесса в мочевых путях как будто бы свидетельствует о «самоизлечении» животных от инфекции в результате активации иммунитета и ликвидации возбудителя. Такая активация иммунитета и исчезновение признаков острого воспаления продемонстрировано в экспериментах на морских свинках и обезьян (И.М. Аршба, 2008). Однако, по данным многих авторов, судить о выздоровлении по результатам изменения мочи невозможно. Даже при отсутствии симптомов и изменений в моче у большинства пациентов методами ПЦР, ИФА выявляется наличие инфицированности и остается возможность рецидива инфекции или передача ее половому партнеру (М.М. Джавад-Заде, 2000; Л.Д. Панова, 2010).

Анализируя результаты проведенной серии экспериментов, следует отметить, что использованная методика индуцирования оказалась высоко воспроизводимой. У всех экспериментальных животных, развивался воспалительный процесс, затрагивающий как мочевой пузырь, так и уретру. Выраженные признаки острого цистита и уретрита сохранялись и на 3 сутки, уменьшались лишь через 7 дней наблюдения. Через 14 суток, оставались определенные функциональные изменения, свидетельствующие о сохранении патологического процесса. Происходящая нормализация лабораторных показателей, характеризующих остроту воспалительного процесса к 14-му дню, не означает ликвидацию возбудителя и прекращение патологического процесса, увеличивается подверженность животных к повторным эпизодам инфицирования мочевых путей, вызванных эндогенными или экзогенно введенными условно патогенными микроорганизмами. Воспалительный

процесс в мочевых путях, развившийся после перенесенной инфекции имеет тенденцию к более агрессивному и затяжному течению.

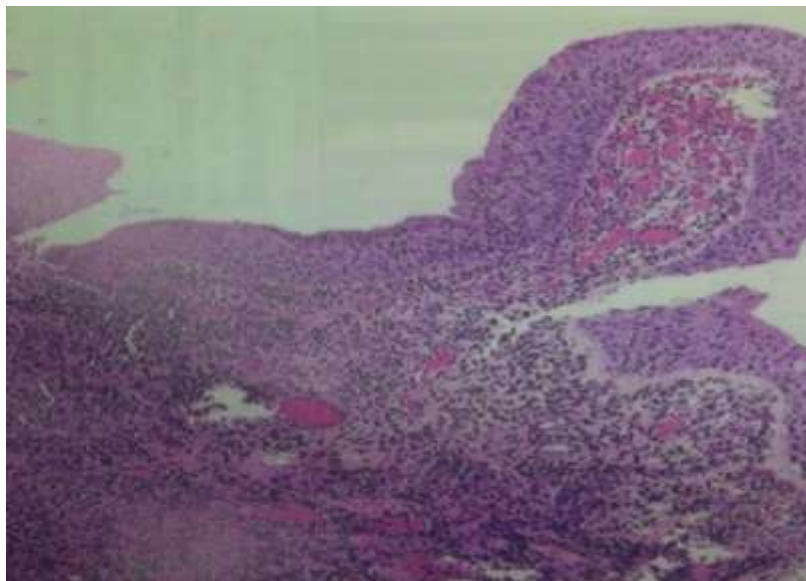


Рис. 3.1.1. Образование внутриклеточных вакуолей с развитием полнокровия и отеком уротелия слизистой оболочки мочевого пузыря крольчихи. Окраска гематоксилином и эозином (увел: 56).

Экспериментальная модель инфицирования животных урогенитальными инфекциями независимо от вида возбудителей, сроков появления и степени выраженности воспалительного процесса проявляется альтерацией, которая является пусковым (инициальным) моментом всех форм воспалительных реакций, что подтверждается морфологическим исследованием как видно на представленном рисунке 3.1.1 и повышению проницаемости, и расширению межэндотелиальных промежутков (рис.3.1.2).

Экссудативная тканевая реакция при уреоплазменной инфекции развивалась медленно и характеризовалась очень незначительным количеством в инфильтрате полиморфноядерных лейкоцитов, резорбцией некротических масс. Однако, некоторые исследователи (В.И. Кисина и соавт., 2002) отметили, что при инфицировании УГИ, воспалительная реакция имеет более агрессивный характер, нежели другие типы биоваров инфекций.

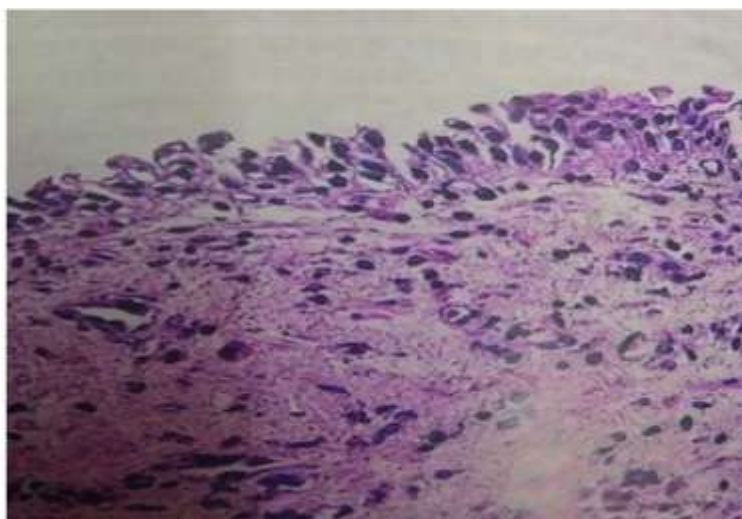


Рис. 3.1.2. Повышение проницаемости и расширение межэндотелиальных промежутков слизистой оболочки мочевого пузыря. Окраска гематоксилином - эозином (увел: 280).

Следует отметить, что анализ результатов исследования позволил предположить, что УГИ в добавок еще помимо своего болезнетворного воздействия на макроорганизм, являются своеобразными «провокаторами», способствующими обсеменению уротелия мочеполового тракта еще и условно-патогенными микроорганизмами (внутренними и внешними) с активацией их патогенных свойств. Это является важным звеном в патогенезе развития воспалительных процессов органов МВС самок. Активность воспаления, выраженность воспалительной реакции, а также ряд морфологических изменений зависят как было указано выше от патогенности и вирулентности, массивности диссеминации инфекции.

Воспалительный процесс в мочевом пузыре развивается с при дополнительных предпосылках: адгезия или фиксация возбудителя на поверхность эпителиальных клеток с последующим размножением, которые проникнут внутрь клеток, а всему этому процессу будет предшествовать нарушение и/или ослабление межклеточных контактов клеток. Строение и топографо-анатомические взаимоотношений наружного отверстия уретры и половых органов, являются благоприятными предпосылками распространения микроорганизмов в мочевые пути самки при спаривании.

Забросу инфекции в уретру и мочевой пузырь способствуют различные инструментальные вмешательства, проводимые с целью лечения или

диагностики, ведущие к травмированию защитного (мукополисахаридного) слоя слизистой оболочки мочевого пузыря и уротелия уретры. В наших экспериментах, признаки цистита были отмечены у 2/3 животных спустя 3 суток после попытки забора мочи с помощью катетера.

Сочетание или так называемые микст-инфекции (*U. urealyticum* с *Ch. trachomatis*) установлено у 3 (8,1%) животных. Наличие сочетания уреаплазмы и условно-патогенных микроорганизмов (таких как кишечная палочка, энтеробактерии, сапрофиты, дрожжевые грибки, стафило- и стрептококки в титре 10^3 - 10^5 КОЕ/мл) имело место у 31 (87,5%) кроликов.

Таким образом при морфологическом исследовании ткани мочевого пузыря кроликов-самок, у которых при ИФА была положительной *U. urealyticum*, характерны три типа гистологических изменений эпителия: дистрофические, репаративные в виде умеренной пролиферации эпителиальной выстилки и некробиотические.

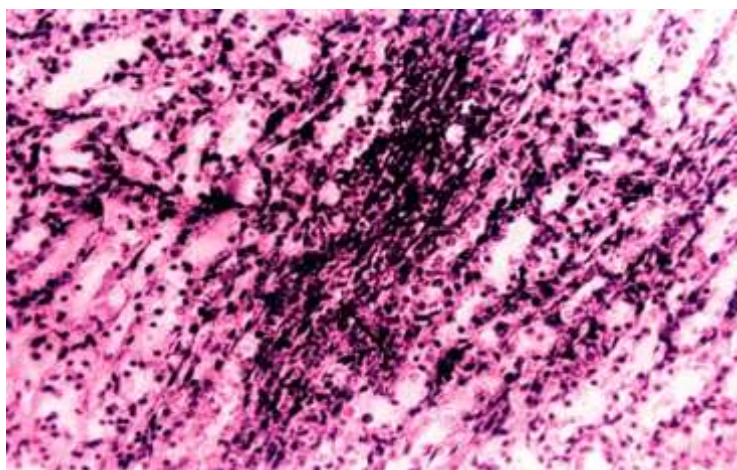


Рис. 3.1.3. Ткань мочевого пузыря: зернистая и гидропическая дистрофия.

Окраска гематоксилином и эозином (увел: 140).

Дистрофические изменения (рис.3.1.3) проявлялись различными вариантами зернистой и гидропической (белковой) дистрофии, с участками лимфогистоцитарного воспаления, а в отдельных микропрепаратах в поле зрения бросались - полиморфноядерные лейкоциты, свидетельствующие о присоединении вторичной инфекции.

При гистологическом исследовании ткани мочевого пузыря выявлена пролиферация уротелия с его плоскоклеточной метаплазией (трансформация переходного эпителия в многослойный плоский), что свидетельствует о длительно текущем воспалительном процессе.

После внутрипузырного введения инфекционного агента (*Ch.trachomatis*) в 1-е сутки от начала эксперимента морфологические изменения в целом охарактеризованы как острый везикулярный (пустулезный) уретрит и цистит, однако выраженность процесса в слизистой мочевого пузыря была значительно большей по сравнению с уретрой, возможно по той причине, что инфекционный агент вводился в мочевой пузырь и распространился на уретру нисходящим путем. В клинической практике распространение воспалительного процесса происходит в обратном порядке и полученные данные не без основания можно экстраполировать на клиническую ситуацию.

При исследовании животных контрольной группы (10 кроликов) признаки воспалительного процесса в мочевых и половых органах не обнаружены.

При макроскопической оценке состояния мочевых и половых органов экспериментальных животных отмечается появление примеси крови в моче у 11 (44%) из 25 кроликов, но на следующий день моча становилась прозрачной.

Морфологические изменения в уретре в 1-е сутки эксперимента принципиально не отличаются от таковых в слизистой оболочке мочевого пузыря, кроме того, что язвенные дефекты в первом были несколько меньше $0,75 \pm 0,01$ мм и менее были выражены отек и диапедезные кровоизлияния в подслизистом слое.

В слизистой оболочке нижней трети мочеточника морфологические изменения характеризовались развитием отека подслизистого слоя с резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, развитием небольших язвенных дефектов (средний диаметр $0,74 \pm 0,01$ мм), проникающих до глубины подслизистого слоя, отмечается обильная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами краев язвенных дефектов, частичной десквамацией

эпителия и оголением небольших участков базальной мембраны слизистой оболочки мочеочника.

Более реальна ситуация, когда развитие воспалительного процесса в слизистой мочевого пузыря приводит к повышению регидности стенки его и в связи с этим к нарушению запирающего механизма мочеочника, что в свою очередь приводит к развитию ПМР с последующим распространением воспалительного процесса на слизистую мочеочника. И скорее всего описанное прогрессирование воспалительного процесса и распространение на вышележащие отделы мочевой системы имеют двоякий механизм.

Если сравнить данные морфологических исследований достаточно очевидно степень выраженности изменений в различных отделах мочевой системы в 1-е сутки эксперимента. Наличие одновременно везикулезных элементов и язвенных дефектов свидетельствует о том, что последние достаточно быстро образуются на месте пустул (везикул).

На 3-и сутки эксперимента произошла смена тканевой реакции, на фоне воспаления обнаружены ряд патогномичных для хламидийной инфекции клеточных элементов и клеток мезенхимального происхождения, свидетельствующих об активизации неспецифической резистентности. Эти группы эпителиальных клеток в небольшом количестве у которых ядерный интерфазный хроматин имеет весьма необычную форму, в отдельных клетках цитоплазмы определяются элементарные тельца, формирование круглоклеточных инфильтратов, в основном из лимфоидных элементов с примесью незначительного количества макрофагов и гисточитов в подслизистом слое.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что колонизация мочеполовых органов кроликов приводят к развитию воспалительного процесса с рядом морфологических особенностей этих органов, которые имеют, вероятно, и влияние на развитие будущего потомства и необходимо рассмотреть выбор тактики лечения и профилактики.

Таблица 3.1.1 Чувствительности *U. Urealyticum* к антибактериальным препаратам (n=45).

Антибиотики	Число штаммов	
	абс	%
Ровамицин	17	37,8
Клиндамицин	8	17,8
Эритромицин	34	75,6
Доксициклин	31	68,9
Офлоксацин	42	93,3

Мы также исследовали мочу всех самок на бактериологический посев с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. У 45 самок в питательных средах выделены штаммы *U. Urealyticum* в 37,8% (17 кроликов) определена чувствительность к макролидам (ровамицин) и 75,6% (34) к эритромицину, в 17,8% (8) к полусинтетическим антибиотикам группы линкозамидов (клиндамицин), а также у 34 (31 (68,9%) к тетрациклинам (доксициклин) и 42 (93,3%) к цефалоспорином (офлоксацин) (табл. 3.1.1).

Следует обратить внимание, что в эксперименте от сепсиса погибли 7 животных, при вскрытии на макропрепарате органов МВС, в частности почки наблюдается увеличение их в размерах ($5,7 \pm 0,46$ см), в некоторых случаях с изменением цвета за счет полнокровия, на ощупь мягкие и с низким тургором. Поверхность почки и при ее рассечении, в большей части с локализацией в корковом веществе имеются множественные размером со спичечную головку, сливными гнойными округлыми очагами желтовато-серого цвета с картиной воспалительной гиперемии и отека. Эти очаги окружены геморрагическим венчиком красного цвета. Местами нейтрофилы сливаются в крупные очаги инфильтратов за счет гистолиза почечной ткани, местами содержащих колонии бактерий (апостемы, карбункул, абсцесс) (рис. 3.1.4).

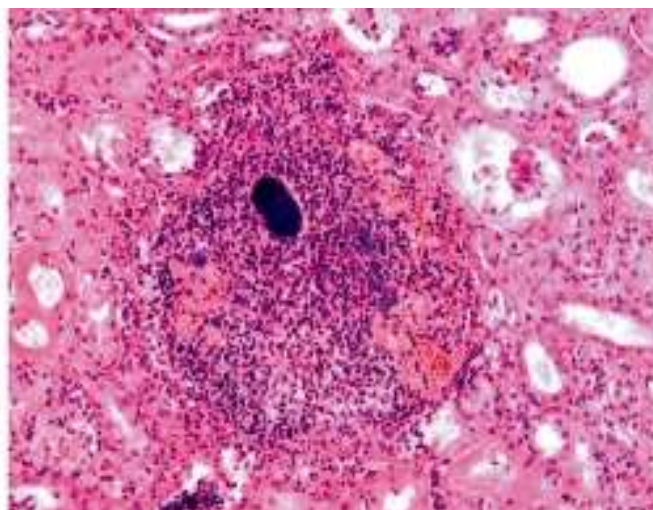


Рис. 3.1.4. Бактериальный эмбол в просвете сосуда с лейкоцитарной воспалительной инфильтрацией паренхимы почки, погибшего кролика от септического шока при апробации доз штаммов УГИ. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином (увел: 80)

При проведении экспериментальных исследований у 30 самок, зараженных УГИ вовремя сукрольности на 15 сутки выявлено снижение селена сыворотки крови ($7,7 \pm 2,4$ мкг/100мл) по сравнению со здоровыми самками ($14,5 \pm 1,7$ мкг/100мл).

В процессе экспериментальных исследований признаки гипоселенизма (выпадение шерсти, потеря аппетита, залеживание, похудание) были отмечено у 23 самок (7 самок не дали потомства). У 2 самок из контрольной группы на 7 сутки сукрольности произошел самопроизвольный выкидыш и уровень селена в их крови был понижен - $4,4 \pm 1,8$ мкг/100мл. Следует отметить, что 3 самок из контрольной группы после окрола съели свой приплод, о чем свидетельствовали останки крольчат и следы крови.

3.2. Гистологические особенности структуры почки приплода кроликов в различные сроки исследования

За период проведения эксперимента всего инфицировано 68 самок, 10 самок содержались здоровыми как группа сравнения, и как было указано выше в главе 2, после установления сукрольности (беременности кроликов), которая

наступила в сроки от 2 до 3 недель, кроликов поделили на две группы по 34 животных, в основной провели разработанную кафедрой превентивную схему терапии, в контрольной без терапии.

Таблица 3.2.1 - Выкидыши у самок в различные сроки сукрольности

Сроки сукрольности	Контрольная группа	Основная группа
10 сут	1 (3%)	-
12 сут	3 (8,8%)	-
13 сут	4 (11,8%)	1 (3 %)
14 сут	1 (3 %)	-
15 сут	2 (5,8 %)	-
21 сут	3 (8,8 %)	-
Всего	14 (41,2 %)	1 (3 %)

За время эксперимента в различные сроки от 10 до 21 суток в основной группе у 1 самки и у 14 самок в контрольной произошел выкидыш с мертворожденными крольчатами (табл.3.2.1). Выкидышный приплод составил 52 крольчат, исследование их выявило следующие особенности: отставание в весе и размерах в сравнении с здоровыми животными, наличие как изолированных, так и множественных пороков развития различных органов, и систем, признаки «замершей» беременности и инфекционно-воспалительных изменений, подробности описания приводим ниже.

Окрол кроликов начался на 28 сутки сукрольности, самки приносили приплод не более 6 крольчат и на 31 сутки окролились последние самки. Следует отметить, что 3 самок после окрола съели свой приплод, о чем свидетельствовали останки крольчат и следы крови.

Таким образом, мы получили живой приплод количеством 388 крольчат, 227 у самок основной группы и 161 контрольной за период проведения экспериментальных исследований. Структура выявленных аномалий органов

мочевой системы приплода (n=207) у инфицированных самок показана на диаграмме 3.2.1.



Рис. 3.2.1. Структура врожденных пороков развития органов мочевой системы у приплода инфицированных самок.

Как видно из рисунка, в структуре аномалий органов мочевой системы 32% составили множественные аномалии (аномалии пищеварительной системы, нервной системы и головного мозга, сердечно-сосудистой и пр.), далее у 26% приплода выявлена гипоплазия почки и на третьем месте внутриутробная гибель приплода, которая составила 9%. Следует отметить, что помимо мертворождаемости (по 1-2 в приплоде), которая составила 8%, выявлены агенезия почек (7%), аномалии взаиморасположения (6%) и положения почек, удвоение почек составляет 4%, 2% заняли кистозные аномалии почек (рис.3.2.2), а также аномалии мочеточников (3%).

Вскрытие мертвых крольчат приплода установило, что гибель наступила в сроке 25 суток внутриутробного развития от сочетанных аномалий нескольких систем (нервной, пищеварительной, мочевыделительной и пр.). В основном эти пороки привели к остановке дальнейшего развития плода, по виду они напоминали мумию.

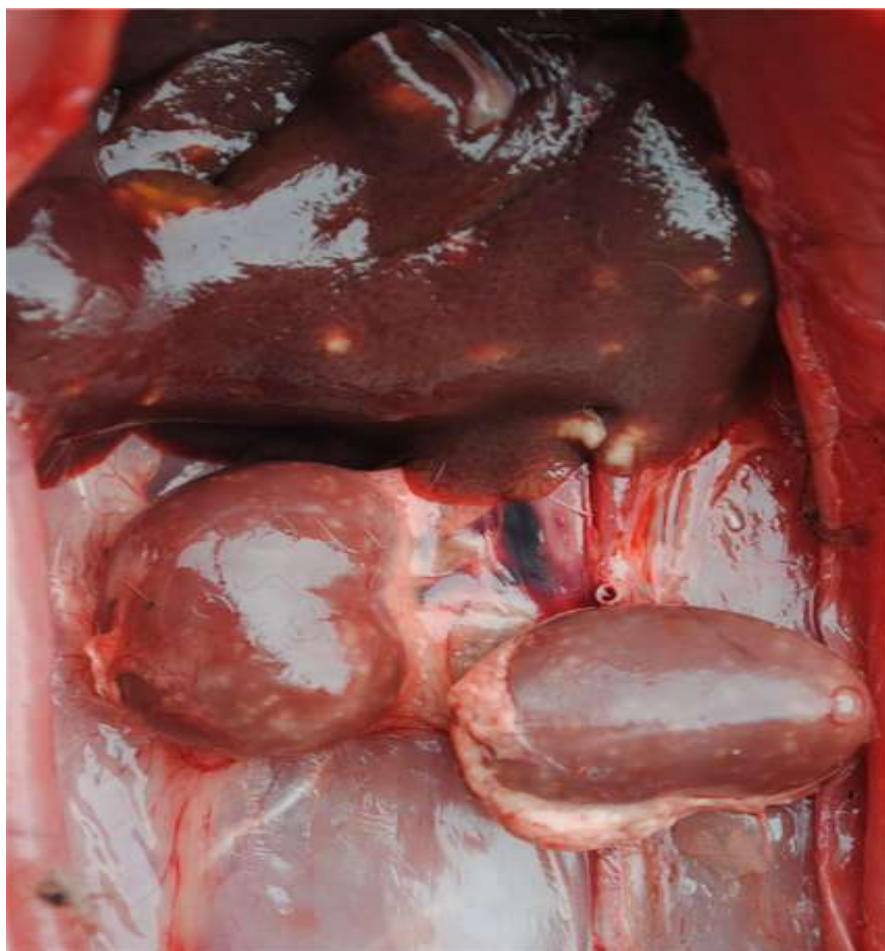


Рис. 3.2.2. Кистозные поражения и аномалии положения почек у приплода инфицированных самок через 1 мес.

После вскрытия крольчат мы исследовали наличие аномалий других органов и систем, измеряли вес и размер самих крольчат, отделенные почки визуальнo осматривались, измеряли размеры и вес почек в сравниваемых группах и по отдельности правую и левую почки (табл.3.2.2).

Таблица 3.2.2 Размеры (мм) почек приплода кроликов в группах

Возраст приплода	Основная группа		Контрольная группа		Здоровые	
	левая	правая	левая	правая	левая	правая
1 день	0,36 ±0,1	0,47 ±0,12	0,2 ±0,4	0,21 ±0,1	0,42 ±0,1	0,45±0,11
P		<0,01	<0,001	>0,05		>0,01
5 сутки	0,42	0,52 ±1,2	0,24 ±0,1	0,31 ±1,4	0,43±0,12	0,45±1,1

	$\pm 0,12$					
P		$<0,05$		$>0,05$		$>0,05$
10 сутки	$0,58 \pm 1,2$	$0,61 \pm 0,1$	$0,31 \pm 1,2$	$0,38 \pm 0,2$	$0,54 \pm 0,4$	$0,55 \pm 0,2$
P		$<0,05$		$<0,05$		$>0,05$
15 сутки	$0,62 \pm 0,5$	$0,65 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,8$	$0,61 \pm 0,2$	$0,62 \pm 0,4$
P		$<0,01$		$>0,05$		$>0,05$
20 сутки	$0,68 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,3$	$0,33 \pm 0,4$	$0,35 \pm 0,1$	$0,63 \pm 1,2$	$0,65 \pm 0,2$
P		$>0,01$		$>0,05$		$>0,05$
25 сутки	$0,74 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,12$	$0,33 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,4$	$0,73 \pm 0,5$
P		$>0,05$		$>0,01$		$>0,05$
30 сутки	$0,74 \pm 0,1$	$0,76 \pm 0,2$	$0,29 \pm 0,11$	$0,3 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,5$
P		$>0,05$		$>0,05$		$>0,05$

Как видно из табл.3.2.2 в сравнении со здоровыми животными размеры почек основной группы такие же, но в контрольной отмечается значительное отставание и в динамике не было отмечено роста, так почки контрольной группы отставали в размере почти в 2 раза ($P < 0,5$).

Касаемо веса почек крольчат, полученные данные, соответствовали полученным результатам в соответствии изменений размеров почек в группах.

Для сравнения мы исследовали гистоморфоструктуру почек здоровых крольчат (контрольная группа) на микрогистологических препаратах (рис.3.2.2).

На макропрепарате: почка имеет выраженный дольчатый вид, которая в результате роста исчезает и отчетливо определяются корковые и мозговые слои. Почечные тельца образуют капиллярный клубочек и эпителиальная капсула, которая состоит из внутреннего и наружного листков, между которыми имеется полость, куда поступает клубочковый фильтрат. Вокруг почечного тельца видны многочисленные срезы извитых проксимальных и дистальных канальцев. Клубочки сохранены, обычных размеров и плотности,

клеточные состав умеренный, четко представлен эндотелиальными и мезенхимальными клетками. Микроциркуляция обычного кровонаполнения.

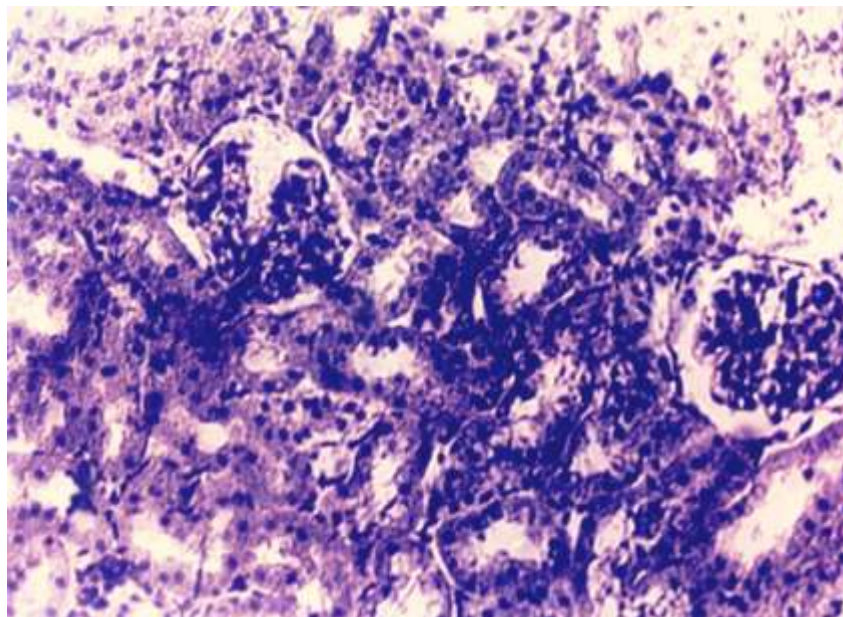


Рис. 3.2.2. Кортикальное вещество почки кролика. Контрольная группа (увел: 280).
Окраска гематоксилин эозином.

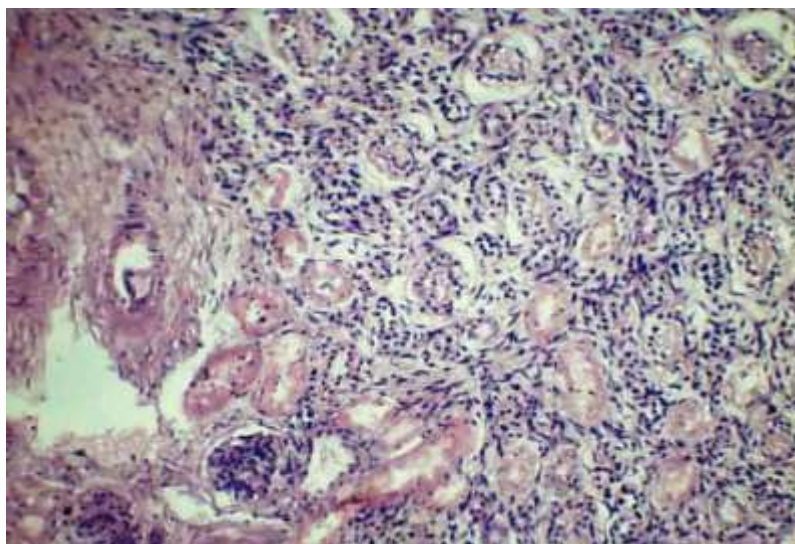


Рис. 3.2.3. Мозговое вещество почки кролика. Контрольная группа.
(увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

Мозговое вещество имеет радиально исчерченный вид за счет петель нефронов, собирательных трубочек и кровеносных сосудов (рис.3.2.3). Собирательные трубочки сливаются и направляются к вершине почечной

пирамиды. Калибр трубочек увеличивается образуя сосочковый канал, который так же открывается на вершине сосочка в полость малых чашек. Интерстиций представлен отростчатыми фибробластоподобными клетками, ретикулиновыми волокнами, которые тесно связаны со стенками сосудов и канальцев нефронов.

Далее в сравнительном аспекте будут изложены результаты экспериментальных исследований в группах. Мы подробно описали во второй главе схему и обоснование превентивного лечения инфицированных самок УГИ с первых дней сукрольности.

Исследовали изменения структуры почек (микропрепараты срезов паренхимы почек) у приплода 1-, 5-, 10-, 15-, 20-суточного возраста и далее при их гибели. У суточных крольчат основной группы развитие почек зависит от индивидуальных факторов жизнедеятельности всего организма животного, толщина фиброзной капсулы составляет в среднем $60,8 \pm 2,41$ мкм, размеры коркового вещества - $1429,77 \pm 3,32$ мкм и мозгового - $3930,6 \pm 4,52$ мкм. Соотношение между зонами составляет 1 к 3.

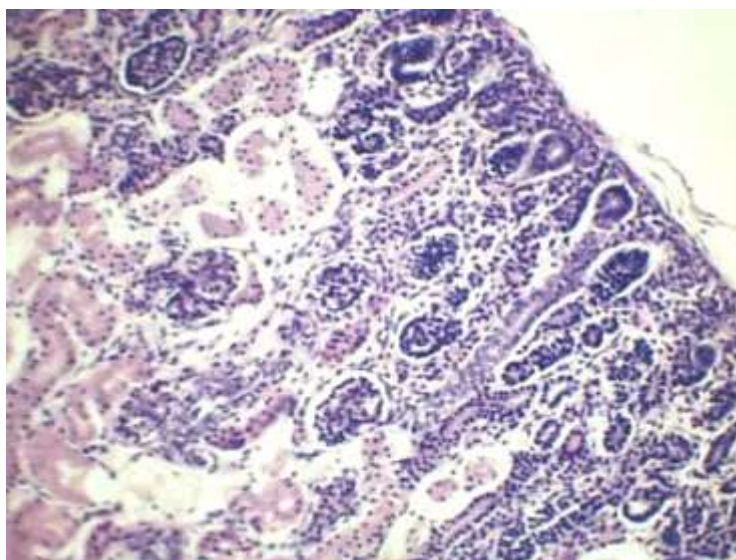


Рис. .3.2.4. Структура почки кролика основной группы в первые сутки после окрола (различные типы нефронов) (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

На рис.3.2.4 наглядно видны нефроны, расположенные в корковом слое почки, имеющие характерные особенности типового строения. Суперфициальные (т.н. поверхностные нефроны) имеют объем $34,49 \pm 4,6$ мм³,

между ними и юкстамедуллярными нефронами встречаются несколько видов разновидностей промежуточных нефронов, расположенных в середине коркового вещества, средний объём этих нефронов составил – $45,1 \pm 3,7,2$ мм³. Юкстамедуллярные нефроны находились между корковой и мозговой зонами почки, а их объём составил – $184,1 \pm 2,7$ мм³. Серия исследованных микропрепаратов, констатирует, что клубочки корковой зоны соответствует картине развивающихся нефронов вместе с почечными тельцами и канальцами, и картина почти такая же, как у здоровых крольчат.

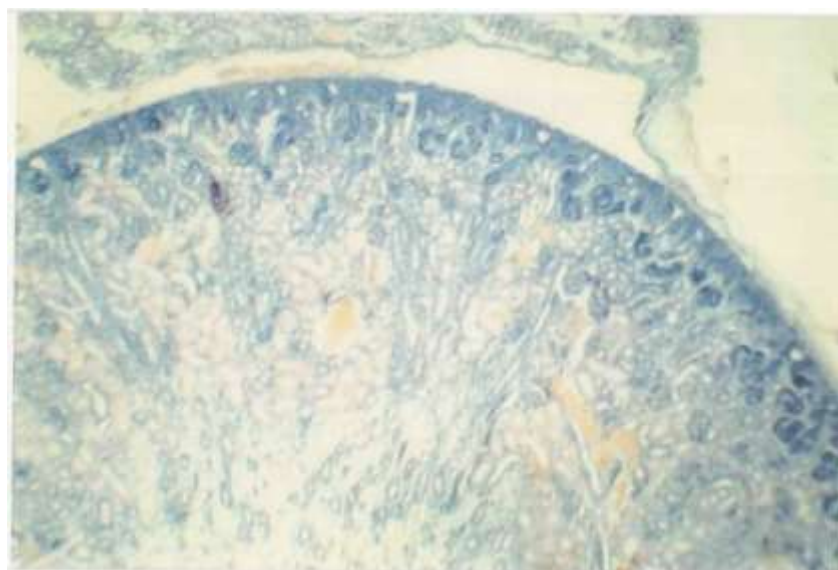


Рис. 3.2.5. Структура почки кролика контрольной группы в первые сутки после окрола (увел: 56). Окраска гематоксилин эозином.

Напротив, картина структуры почки приплода самок контрольной группы (рис.3.2.5), которые погибли в 1 сутки после окрола, при исследовании отмечается еле видимый слой коры почки по сравнению с более выраженным и широким мозговым веществом. Дифференцировка почечных телец мало различима с бросающимися в глаза неравномерностью локализации, а капсула Боумана-Шумлянскогo мало различима и не имеет характерных контуров.

Таким образом, на серии микрофото в сравнении с основной группой, видно, что в развитии почек идет отставание в развитии, как качества, так и количества нефронов, мало митотических клеток, а также можно проследить позднюю дифференцировку структурных единиц почки, что дает вероятность

предположить, что УГИ имеют прямое отношение в развитии вышеуказанных изменений. Прежде всего, необходимо наличие соответствующего возбудителя в крови матери, затем инфекция должна проникнуть через плацентарный барьер и по сосудам пуповины попасть в организм плода и, последним этапом этого процесса является специфическое для инфекции поражение определенных органов плода.

Гистологическое исследование микропрепарата почек крольчат эфтаназированных на 5 сутки, показало, что картина очень схожа с картиной микропрепаратов, исследованных в первые сутки, как в основной, так и в контрольной группах. На микропрепаратах почечные тельца имеют различные формы и размеры, то есть характерным является полиморфизм и других структур почки. В корковом веществе встречаются различные виды нефронов, это суперфициальные, хорошо различимые интракортикальные и сформированные юкстамедуллярные, а также продолжается процесс формирования структурных единиц почки у крольчат в основной группе, выявлено, что толщина капсулы увеличивается на 18% по сравнению у приплода, забитых в первые сутки. В динамике корковая зона возросла на 15%, а мозговая - на 14% в соотношении 1:3 с уменьшением объема поверхностных нефронов на 11% нежели у суточных. Напротив, у приплода основной группы, промежуточные и юкстамедуллярные увеличены на 42% и 46,5%, что является неоспоримым признаком их роста.

В строении почек на серии микропрепаратов крольчат самок контрольной группы (рис.3.2.6) отмечается картина отставания формирования нефронов, корковый слой остается тонким и слабо выраженным, полиморфизма почечных телец не определяется.

Идентичные признаки отставания отмечаются и в мозговом и корковом слоях почек и забегая вперед, отметим, что в поздние сроки на срезах отмечается такая же картина, подтверждающая отсутствие развития структуры почки в органогенезе после сукрольности и отсутствия ее функции.

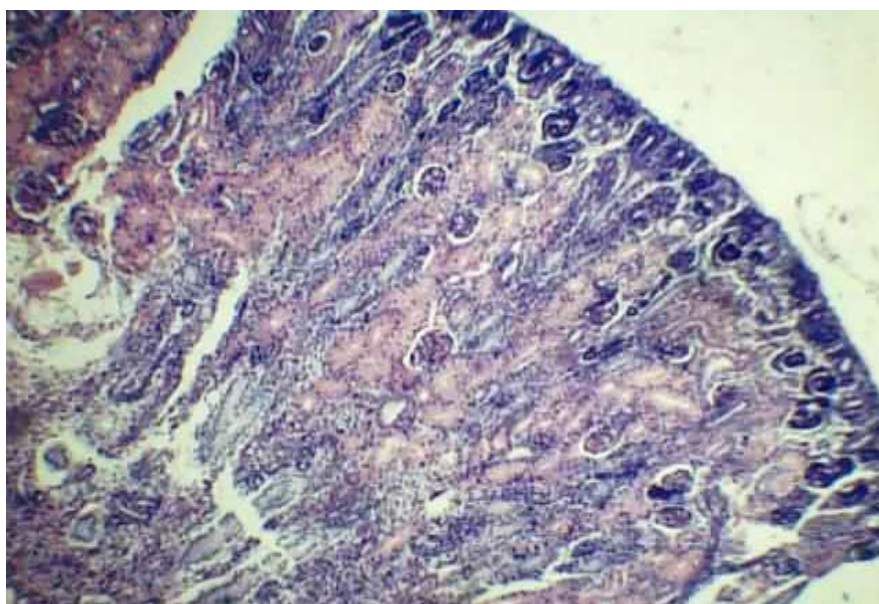


Рис. 3.2.6. Структура почки кролика контрольной группы на 5 сутки после окрола (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

Толщина соединительнотканной капсулы почки у 10-дневного кролика основной группы (рис.3.2.7) в динамике увеличилось на 4%, корковой зоны - на 29%, а мозговой слой уменьшается на 20% по сравнению приплода предыдущих сроков.

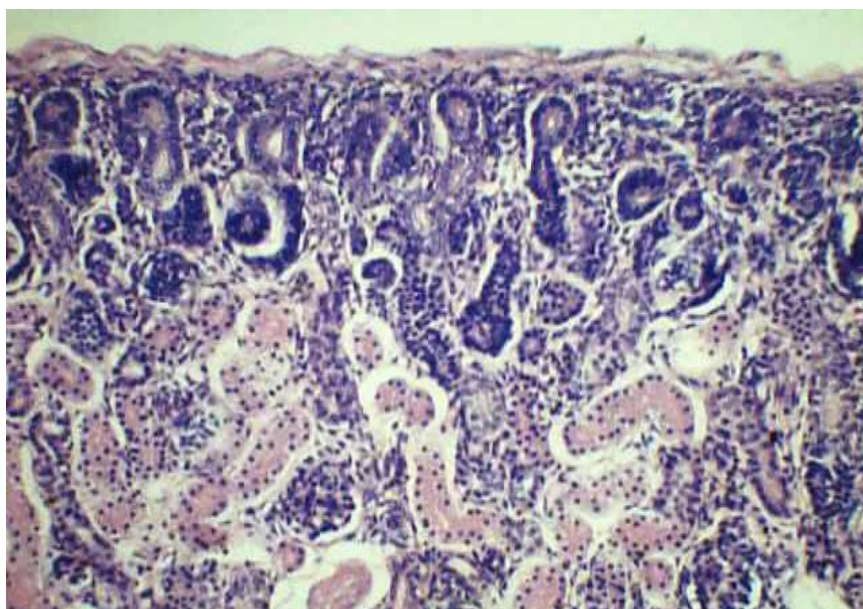


Рис. 3.2.7. Структура почки кролика основной группы на 10 сутки после окрола (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

В этот момент, соотношение корковой и мозговой слоев составила 1:1,8. Объем клубочков всех типов нефронов увеличивается на: 31% суперфициальных, 64% интракортикальных и на 53% юкстамедуллярных.

Толщина фиброзной капсулы почки у 10-дневного кролика контрольной группы (рис.3.2.7) увеличился всего на 1%, как и корковой зоны, а мозговой остался на уровне, как и в 5-ти дневном сроке кроликов. В этот период у кроликов, соотношение коркового слоя к мозговому слою и объем клубочков всех видов нефронов остаются без изменений.

У 15-суточных крольчат основной группы, по сравнению с предыдущим сроком, рост коркового (на 13%) и мозгового (на 12%) веществ менее интенсивны и на 3% уменьшилась фиброзная капсула почки. Характерным для этого срока является увеличение объемов всех клубочков корковой зоны: кортикальных – на 3%, промежуточных – на 1%, юкстамедуллярных – на 5%. Соотношение между слоями сохраняется как в предыдущих сроках.

Далее исследованы микропрепараты приплода, забитых на 20 сутки после окрота. Размер фиброзной капсулы, в динамике возрос на 12 %, корковый слой уменьшен на 25%, а мозгового слоя увеличился на 24%.

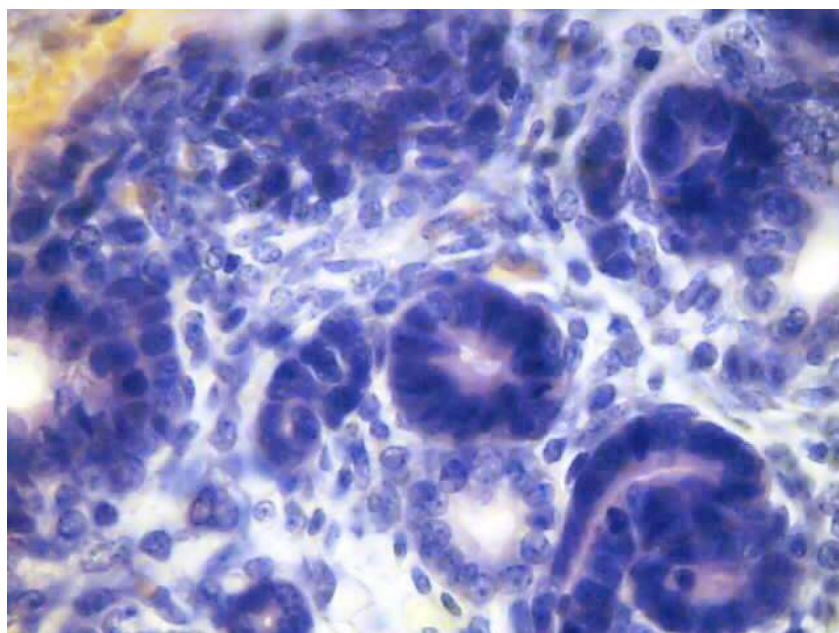


Рис. 3.2.8. Структура почки кролика основной группы на 15 сутки после окрота (увел: 400). Окраска гематоксилин эозином.

С соответствующими изменениями меняется активность функции почек, это подтверждается дисбалансом параметров объема клубочков: кортикальные снижаются на 12%, промежуточные на 21%, а юкстамедуллярные на 53,7% с увеличением соотношения и слоев паренхимы почек. У различных визуально при микроскопическом исследовании Мальпигиевых тел, четко прослеживается увеличенная полость капсулы, которая инъецирована тесно с сосудами клубочка и внутренним листком капсулы.

При описании почечного тельца на всех микропрепаратах отмечено, что они интенсивно окрашены красителем, имеют форму ближе к округлой и **отчетливо** различимы с хорошо заметными ядрами. Гистологи смогли рассчитать размер тельца у суточного приплода, что в среднем составил $898,77 \pm 12,1$ мкм, а площадь ее просвета составила - $404,16 \pm 33,08$ мкм. Как видно на рисунке – капсула хорошо видна и заметны следы ее отслойки (рис.3.2.8).

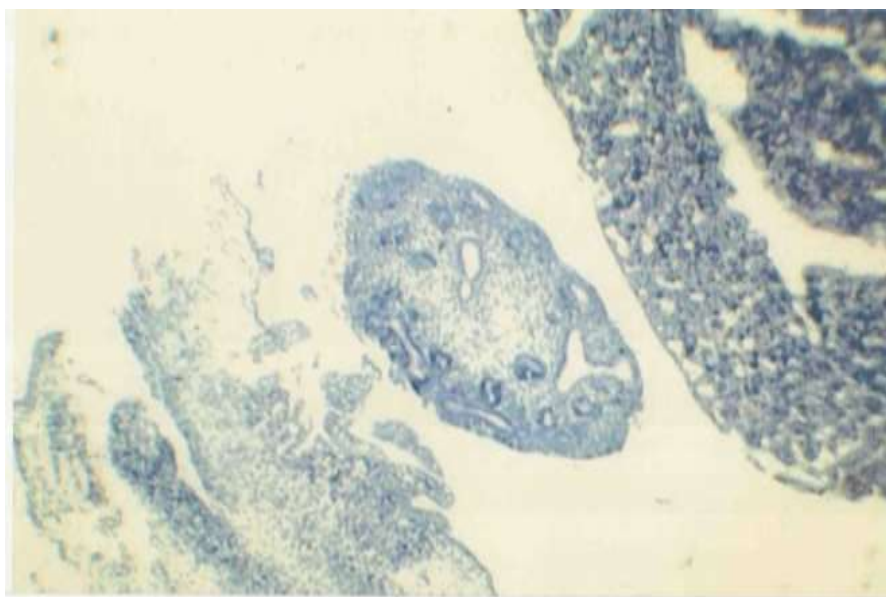


Рис. 3.2.9. Почечное тельце кролика контрольной группы после окрота (увел: 56). Окраска гематоксилин эозином.

Наиболее характерным нарушением в почечных тельцах крольчат контрольной группы являются во всех гистопрепаратах явились - нарушения проницаемости клубочковых капилляров, о чем свидетельствуют наличие

форменных элементов в полости капсулы Боумена-Шумлянскогo (рис. 3.2.9). Если считать, что в норме объем почечного тельца составляет около 30%, то в группе сравнения помимо уменьшенных в объеме клубочков, отмечалось увеличение объема мочевого пространства в два и более раз, а иногда встречались препараты, где в полости капсулы обнаруживались эритроциты.

Почечный клубочек встречался в различных вариантах патологических изменений – от сморщенных клубочков до полного отсутствия петель сосудов при их слипании между собой в виде единой массы. Следует отметить, что встречались и некротические поражения клубочковых капилляров, в большинстве случаев, некроз поражал только часть клубочка и заполнял при этом пространство капсулы отмершими клетками. Гибель целого клубочка отмечается очень редко.

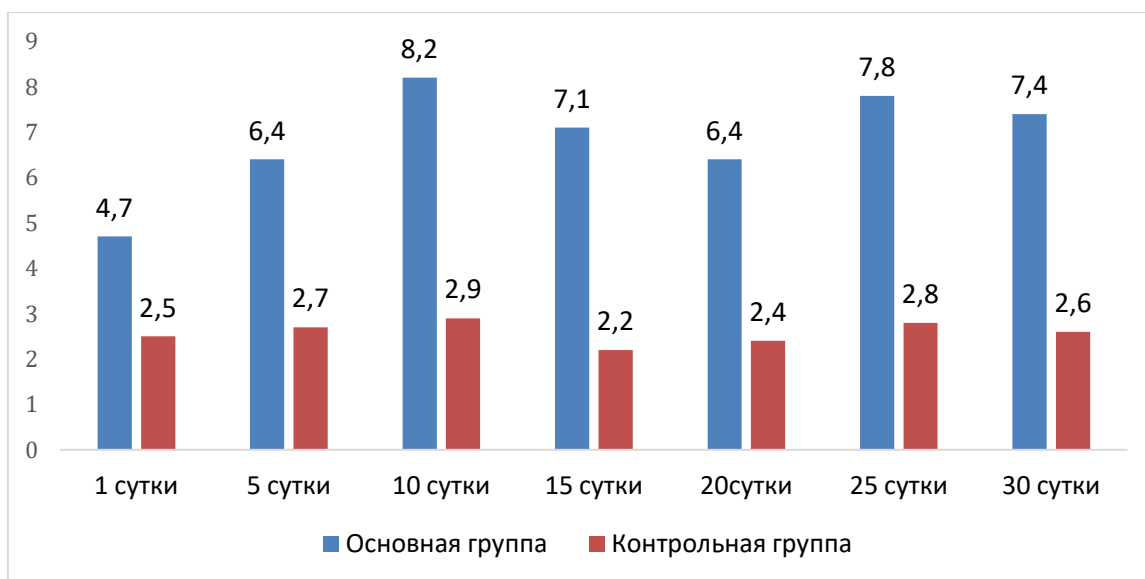


Рис.3.2.10. Динамика количества почечных телец (шт. в поле зрения) препаратов почек приплода в группах.

В стартовый период, количество почечных телец в поле зрения микропрепарата почки у суточных крольчат основной группы составило $4,7 \pm 0,75$ шт., а в контрольной $2,5 \pm 0,5$ (рис. 3.2.10). В динамике количество почечных телец имела тенденцию к увеличению в основной группе и максимального количества достигла на 10 сутки в 2 раза больше, чем у

суточных крольчат. Количество почечных телец в поле зрения препаратов почки контрольной группы в стартовый период и последующие сроки имело незначительное увеличение телец нежели с основной группой. Так же, как и в основной группе, максимальное увеличение отмечено на 10 сутки ($2,9\pm 0,8$) и все же меньше на 1,8 раза. На 15 сутки отмечено минимальное количество телец до $2,2\pm 1,4$, что меньше в 3 раза основной группы.

Важнейшим этапом органогенеза почки являются формирование морфологических структур почки, которое активно продолжается и после окрола в первые сутки жизни приплода. При сравнительном анализе выявлено их неравномерное формирование в сравниваемых группах, в основной соответствует норме, что не отмечается у кроликов контрольной группы.

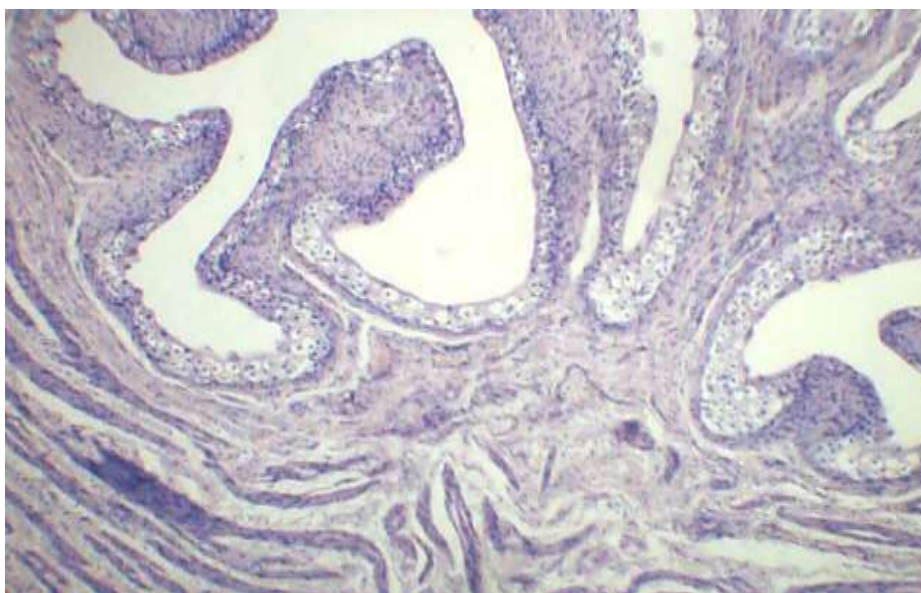


Рис. 3.2.11. Мочеточник здорового кролика после окрола на 30 сутки (увел: 56). Окраска гематоксилин эозином.

Обращает на себя внимание и гистологическое строение мочеточника, у здорового кролика слизистая оболочка выстлана переходным эпителием и с продольным расположением гладкомышечных клеток, в собственном слое встречаются лимфатические фолликулы (рис.3.2.11).

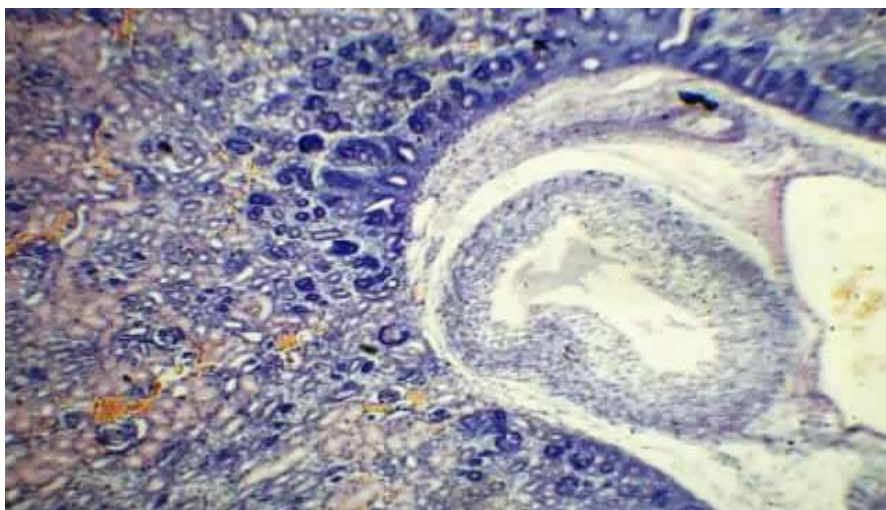


Рис.3.2.12. Нефрон и мочеточник кролика после окрота контрольной группы на 30 сутки (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

На рисунке 3.2.12 четко прослеживается дифференцированность нефронов и мочеточника, обращает на себя внимание и картина поздней дифференцировки не только частей нефрона (почечных телец, канальцев и сосудов) но мочеточника, которой почти представлен в зачаточном состоянии.

А вот на рис. 3.2.13, картина мочеточника и дифференцировка структурных составляющих близка к норме, хотя, при первом взгляде, напоминает отставание в развитии.

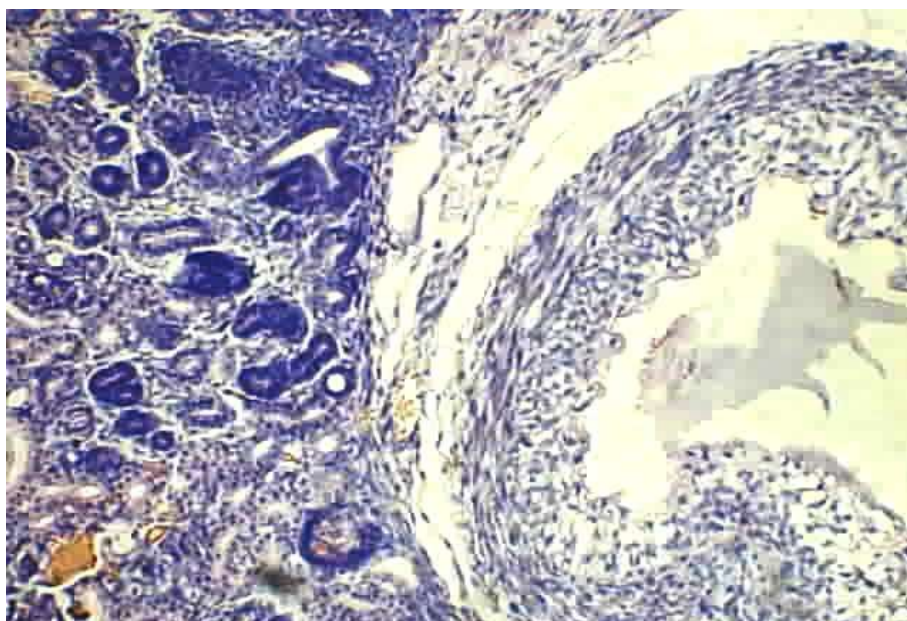


Рис. 3.2.13. Мочеточник кролика основной группы после окрота на 30 сутки (увел: 140). Окраска гематоксилин эозином.

Следует отметить, что у погибших крольчат контрольной группы (3.2.14), самки которых не получали терапию, картина гистологического строения почек имела следующие патологические изменения, ставшими причиной их гибели, последние погибли на сутки после окрола.

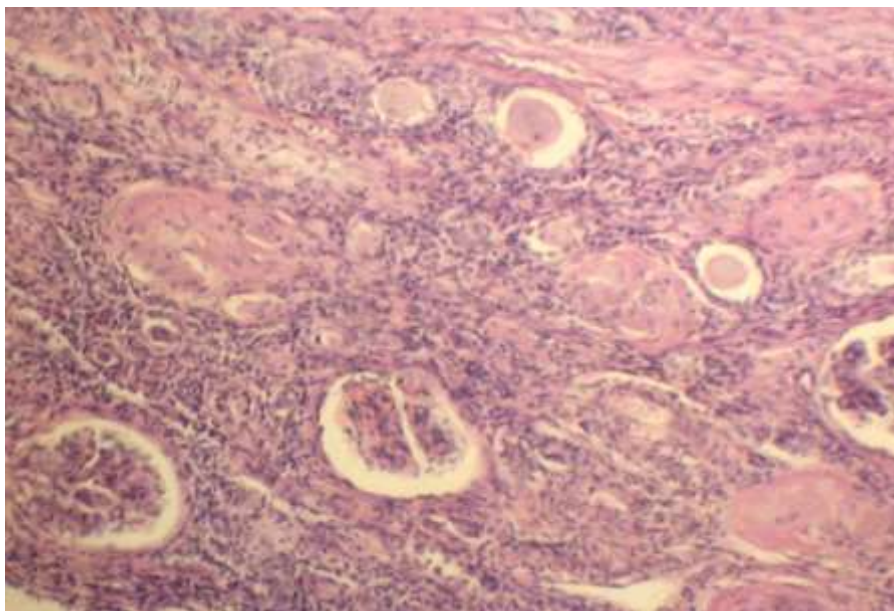


Рис. 3.2.14. Гистологическое строение почки кролика контрольной группы умершего после окрола на 30 сутки (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

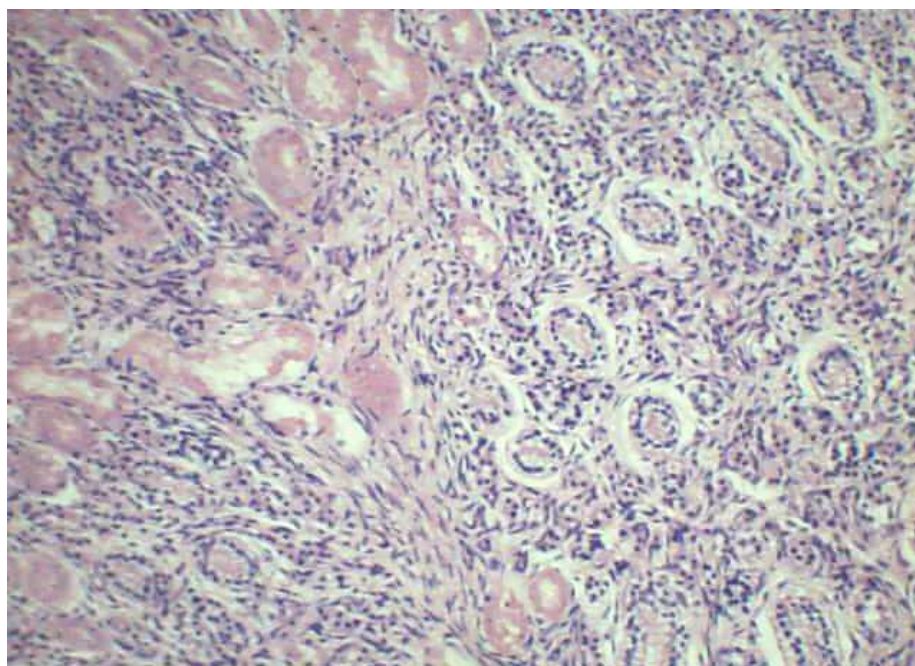


Рис. 3.2.15. Гистологическое строение почки кролика основной группы после окрола на 30 сутки (увел: 80). Окраска гематоксилин эозином.

Когда как в основной экспериментальных животных не было умерших, их забивали согласно срокам исследований. На микропрепарате почки обращает на себя внимание гомогенная розовая масса в просвете канальцев, склероз интерстиция почки, лимфо- и макрофагальная инфильтрация интерстиция, регенерационная гипертрофия сохранных клубочков, атрофия и склероз почечных клубочков, атрофия нефроцитов извитых канальцев и расширение просвета извитых канальцев.

На рис.3.2.15 картина микропрепарата почки кролика основной группы.

Таким образом, структура почек экспериментальных животных подвергается как количественным изменениям, так и изменениям структуры в морфо- и органогенезе структурных компонентов и имеют различные и различимые структурные особенности в группах сравнения.

Так, по данным многих авторов, антибиотикотерапия при УГИ сразу же приводит к нормализации всех клинических показателей, характеризующих острое воспаление мочевых путей, однако по результатам ПЦР крови отмечается наличие инфекций по крайней мере в течении 2 недель.

Последние кролики приплода контрольной группы погибли к концу 30 сут. после окрота. При аутопсийном исследовании выявлены признаки ХПН, обусловленные изменениями, характерных для ВПР структуры почек: почки уменьшены в размере, поверхность бугристая, на разрезе ткани местами прослеживается склероз стромы, паренхима истончена (особенно корковый слой, имеющий серо-коричневый цвет), нефроны атрофированы, эпителий почечных канальцев еще и дистрофированы.

Подводя итоги проведенных исследований, следует отметить, что выбор методов комплексной и превентивной терапии при УГИ у самок кроликов, должен основываться на результатах комплексного клинико-микробиологического обследования, т.н. диагностического минимума. Все это обосновывает разработку современных рекомендаций по лечению и профилактике ВПР МПО, что в свою очередь позволит обеспечить эффективность применения антибактериальных препаратов в сочетании

предлагаемой нами схемы превентивной терапии с обязательным включением фитопрепарата астрагала шерстистоцветкового, содержащего микроэлемент-биокорректор селен.

Резюме:

Рост во всем мире удельного веса ВПР органов мочевыделительной системы в структуре причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности определяют необходимость и актуальность изучения. В настоящее время мониторинг ВПР является единственным эффективным инструментом контроля и изучения причин ВПР. Многие страны вошли в состав международных организаций по мониторингу ВПР в кооперации с программой по генетике человека ВОЗ (Lechat M.F., Dolk H., 1993; Rosano A. et al., 2000; World Atlas of Birth Defects, 2003). С каждым годом, эта проблема приобретает серьезную социальную значимость в системе здравоохранения.

Проблема УГИ человека, их связь с патологией в гинекологии и акушерстве, остается трудным вопросом, который требует дальнейших решений. В настоящее время науке известны более 20 инфекционных агентов разных классов и таксономических групп (бактерии, вирусы, простейшие), передающиеся половым путем. Большое внимание исследователей в настоящее время привлекают хламидийная инфекция и уреаплазмы, которые по своей распространенности в 2–3 раза превышают распространенность гонореи. При хроническом простатите хламидийная инфекция выделяется в 56% случаев, а достоверная взаимосвязь хламидий с острым орхоэпидидимитом установлена у 85% мужчин моложе 35 лет. У пациентов выделяют многоочаговые поражения МПС. Следует обратить внимание на обитание хламидий в парауретральных ходах и криптах, что является неконтролируемым депо инфекции, причиной затяжного течения и рецидивов, а также источником распространения инфекции. Хламидийный простатит возникает в результате проникновения в предстательную железу микроорганизмов.

Длительное течение воспалительного процесса в комбинации с особенностями исследуемого возбудителя может создавать предпосылки для

развития суперинфекции мочевых путей эндогенной или экзогенной флоры, за счет нарушения барьерных свойств слизистой оболочки мочевого пузыря самок экспериментальных животных, оказывая при этом цитопатогенный эффект.

Неодновременное созревание в процессе онтогенеза почек и ее морфологических структур, темп закладки и развитие структур происходит в норме, так в ранние сроки постэмбрионального периода доминировала в быстром темпе развития - правая почка. Так же происходит возрастное увеличение структуры почечных телец: увеличении количества на 9,1 %; площади тельца $898,77 \pm 12,1$ мкм, а площадь ее просвета составила - $404,16 \pm 33,08$ мкм.

Процессы морфологической дифференцировки структур почки, обусловлены структурными изменениями в корковом слое за счет увеличения промежутков между почечными тельцами и усиленно растущих канальцев. Характерной картиной являются интенсивная дифференцированность нефронов и стромы почек. Наиболее активные точки роста приходятся на первые десять дней после окрола приплода. На протяжении всего постнатального онтогенеза происходит новообразование почечных телец в поверхностном слое, где структура подвергается развитию всех стадий – от клеточного образования до формирования зрелого почечного тельца.

Превентивная схема терапии, примененная в основной группе помимо антибактериальной монотерапии и исследования структуры почек приплода в различные сроки забоя, во всех микропрепаратах отмечается развитие структуры почки, схожее с приплодом кроликов здоровой группы. Следует отметить, что исследования почек приплода контрольной группы, которые получали только монотерапию - отмечено медленное формирование и отставание в развитии нефронов с малым количеством митоза. Существенные изменения обнаружены и в дифференцировке структуры почки (запаздывание), и эти данные подтверждают влияние на формирование структуры почки - УГИ. Однако следует отметить, что в 6% случаев, все-таки причиной является

недостаточная длительность профилактики и превентивного лечения в прегравидарный период.

Однако, основную роль в смысле прогноза для плода играет срок беременности, при котором возникло заражение. В этих случаях последствия особенно очень тяжелые – гибель эмбриона, тяжелые ВПР.

Таким образом, эта проблема затрагивает интересы не только одного больного или супружеской пары, но и стратегию развития генофонда нации на государственном уровне в системе здравоохранения.

ГЛАВА 4.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК ДЕТЕЙ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С УРОГЕНИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Супружеские пары были поделены на две группы: основная группа (14 пар) получила превентивную терапию кафедральной разработки, а контрольную составили 13 пар, которые получили только монотерапию этиотропного лечения в зависимости от вида выявленной УГИ.

Таблица 4.1 Распределение в разрезе выявленных УГИ

УГИ	Перед лечением		После лечения			
			Основная группа		Контрольная группа	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Трихомоноз	1	-	-	-	-	-
Хламидийная инфекция	7	10	-	1	3	2
Ureaplasma urealyticum	2	-	-	-	-	-
M. henitalium	8	5	1	-	1	3
Смешанные	11	12	-	3	5	7
Всего	29	27	1	4	9	12

На 30 сутки после окончания лечения все пары сдали контрольные анализы крови с помощью ПЦР анализа. Как видно из данных таблицы 4.1 - 1 мужчина и 8 женщин из основной группы (всего 5 чел.), 9 мужчин и 12 женщин (всего 21 чел.) подверглись повторной терапии.

При выяснении динамики исчезновения симптомов, то следует отметить, что все супруги указывали на отсутствие субъективных и объективных симптомов, даже те, у которых были положительные результаты.

После физикального осмотра пар и осмотра выявлено, что изменений со стороны слизистой уретры и половых органов у женщин, характерных для УГИ и выявленных до лечения не обнаружены.

Далее пары к нам обращались после наступления беременности или же оповещали по телефону, так как они вставали на учет к гинекологу и ежемесячно связывались с нами или же приходили на прием 1 раз в месяц.

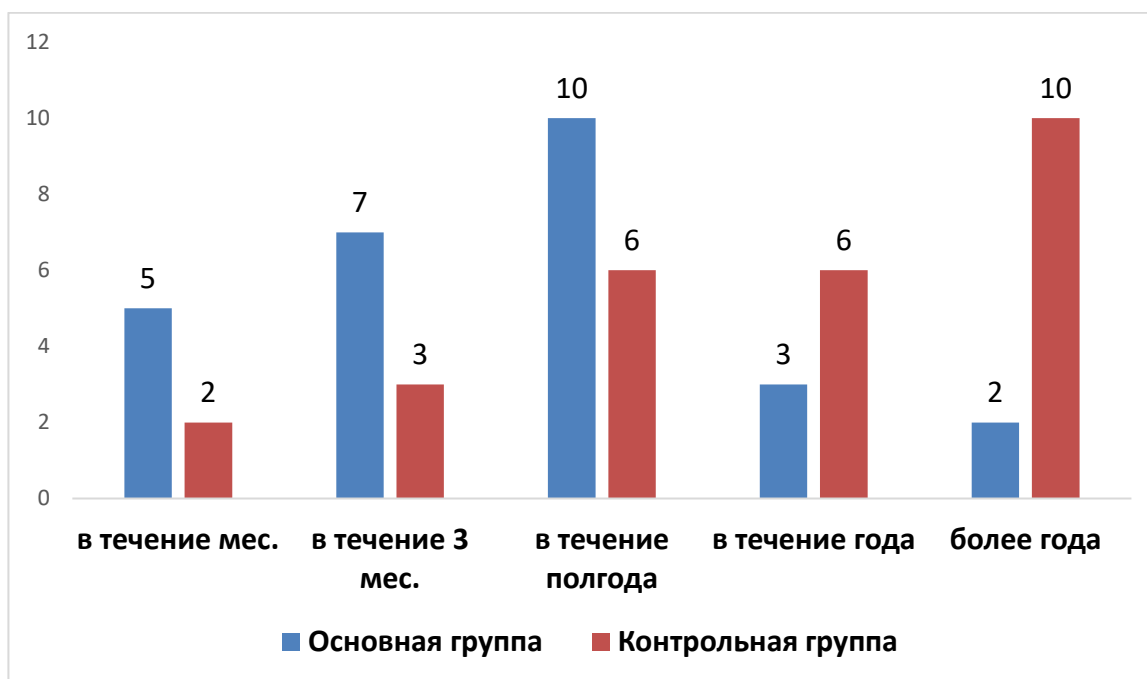


Рис. 4.1. Сроки наступления беременности супружеских пар.

Если проследить динамику сроков наступления беременности на диаграмме, то показатели в основной группе лучше, нежели чем в контрольной. Это мы объяснили протективным действием комплексной терапии, которое позитивно влияет на качественный состав спермы (рис.4.1).

Таблица 4.2 Показатели спермограммы у мужчин

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Объем эякулята, мл	2,9±0,1	3,7±0,01	2,2±0,2	2,3±0,2
P		P<0,05**		P>0,05
Цвет	Серо-бел	Серо-бел	Серо-бел	Серо-бел

Запах	каштана	каштана	каштана	каштана
Время разжижения, мин	37±0,01	27,1±1,4	44,6±1,2	37,8±0,12
		P>0,05*		P>0,05
Вязкость, см	1,8±1,2	1,7±1,0	1,9±0,4	2,1±0,8
		P>0,05*		P>0,05
pH спермы	6,9±0,01	7,1±0,2	7,3±0,12	8,0±1,3
		P>0,05*		P>0,05
Число сперматозоидов в 1 мл/млн	27,1±0,2	98±0,7	27,3±0,9	32,1±1,2
		P<0,05**		P<0,05
Общее количество сперматозоидов, %	122,4±1,2	362,8±0,02	61,2±1,4	118,1±0,11
		P<0,001**		P<0,05
Количество живых сперматозоидов, %	56,1±0,2	77,7±0,1	39,8±1,01	57,4±2,1
		P<0,05**		P>0,05
Количество мертвых сперматозоидов, %	37,1±1,1	21,1±0,8	41,7±0,2	32,1±1,12
		P<0,05*		P<0,05
Кинезисграмма после одного часа, %:				
- нормокинезис (А)	48,1±0,2	65,1±0,4	49,4±0,11	57,1±0,1
- гипокинезис (В)	7,1±0,12	15,0±0,4	7,5±0,61	8,0±0,14
- дискинезис (С)	8,2±0,6	17,1±0,11	21,3±0,2	19,7±1,2
- категория А+В	49,0±1,1	56,1±0,22	48,8±1,2	47,5±0,2
		P<0,05**		P>0,05
Динамическая кинезисграмма, %:				
- через 3 ч	37,7 ±2,2	21,1±0,1	47,8±0,6	36,5±0,8
- через 5 ч	22,3±1,4	20,1±1,1	27,9±1,12	17,1±1,01
Дифференциальная				

спермограмма:				
- нормальные формы	44,2±2,1	67,7±1,3	48,9±0,2	52,3±1,11
- дегенеративные формы	27,4±1,2	13,0±0,2	32,2±2,3	22,4±0,2
Патология головки	4,1±0,7	0	6,1±1,2	18,2±0,2
Патология тела	2,1±0,2	0	2,3±1,2	1,1±0,2
Патология хвоста	4,1±1,01	1,1±0,2	4,1±1,01	5,2±1,2
Смешанная патология	3,0±1,3	0	4,1±1,01	4,6±1,01
Клетки сперматогенеза	0,5±1,1	2,0±1,2	1,04±0,6	1,3±0,2
Спермаагглютинация	++	-	+	+
Индекс Фарриса	44,08±4,2	281,7±4,4**	23,9±1,1	42,3±1,12

Примечание: *P <0,05; **P <0,001 в сравниваемых группах.

В течении месяца в основной группе беременность наступила у 5 женщин (18,5%), в контрольной – 2 женщины (7,4%), что в 2,5 раза больше. В течение полугода в основной беременности наступила в основной группе у 22 женщин (81,4%) и в контрольной у 11 женщин (40,7%). Так в течение года забеременели в основной группе 25, а контрольной – 14 женщин.

О такой динамике наступления беременности, также свидетельствуют и результаты спермограммы до и после лечения (табл.4.2). Как видно из данных таблицы, показатели спермограмм мужчин в сравниваемых группах, имеют достоверные отличия в качественных показателях таких как объем эякулята, рН и время разжижения, увеличение количества сперматозоидов в 1 мл в 3 раза в основной группе. В динамике эякулят видно, что показатели до лечения как в основной, так и в контрольной группах имеют существенные различия. Показатели после лечения в основной группе лучше, о чем свидетельствует и повышение индекса Фарриса (индекса плодовитости). Соответственно в этой группе больше отмечено беременностей в первые полгода.

Что же касается показателей спермограммы, то следует отметить увеличение количества эякулята после лечения с 2,9 до 3,7±0,2 (P <0,05) с сравнения с контрольной и до лечения. Время разжижения в сторону

увеличения, является признаком хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов (простатит, везикулит или ферментная недостаточность) и является одним из важнейших спермиологических показателей и влияют на активность подвижности сперматозоидов различных типов. Если разжиженная сперма сохраняется длительное время, то сперматозоиды в два раза быстрее утрачивают биологическую активность (энергию, АТФ), учитывая при этом, что во влагалище кислая среда, которая тоже в свою очередь снижают подвижность и способность к оплодотворению. На что указывают и показатели, где после лечения в основной группе отмечается улучшение ($P > 0,05^*$).

Причинами увеличения вязкости такие же как указано выше, но по данным руководства ВОЗ нет четкой нормы в отношении этого показателя. Но следует отметить, что вязкость, которая образует нить более 2 см – считают патологически измененной при норме выделения из пипетки отдельными каплями, размером менее 2 см.

pH спермы (соотношение положительных и отрицательных ионов) экспертами ВОЗ ограничено только нижнее значение до 7,8, в наших случаях в контрольной группе, среднее значение получено 8,0, мы думаем это за счет показателей мужчин без эффективности лечения, что указывает так же о наличии воспалительного процесса в мужских половых органах.

Полизооспермия или олигозооспермия является количественным показателем. ВОЗ рекомендует не ограничивать верхнюю границу количества эякулята. Увеличение плотности сперматозоидов выше 120 млн./мл в большинстве случаев наблюдалось у мужчин с низкими показателями индекса Фарриса и у многих в последующем отмечалась олигозооспермия. Такие пациенты должны находиться под динамическим наблюдением. Следует отметить, что поиск причины изменения плотности сперматозоидов до конца не изучен и многие вопросы остаются спорными или требуют дополнительного изучения. Хотя встречаются единичные работы, что они являются следствием эндокринных заболеваний, конгестивных нарушений кровотока в органах

мошонки и малого таза, токсических или радиационных воздействий на функцию яичка (усиливающих или угнетающих сперматогенез, резервную функцию яичек), неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, приводящих к нарушению иммунитета. И полученные результаты зависели от большого размаха показателей. Но тем не менее, в основной группе отмечается увеличение показателя лейкоцитов более чем в три раза нежели в сравнении с контрольной с $27,1 \pm 0,2$ до $98 \pm 0,7$ ($P < 0,05^{**}$).

Что же касается общего количества сперматозоидов, то причины несоответствия нормам, такие же, как и указано выше.

Астенозооспермия это снижение подвижности сперматозоидов в различных траекториях и снижением скорости их передвижения. В наших исследованиях часто наблюдалась у мужчин, работающих при повышенной температуре, сидячем образе жизни, некоторые профессиональные вредности и пр. Но тем не менее, показатели лучше в основной группе, после лечения увеличились с $56,1 \pm 0,2$ до $77,7 \pm 0,1$ ($P < 0,001^{**}$), а в контрольной с $39,8 \pm 1,01$ до $57,4 \pm 2,1$ ($P < 0,05$).

Оценка параметров морфологии сперматозоидов так же относится к спорным. По множественным данным научной литературы, содержание нормальных форм сперматозоидов также является мнением без единого консенсуса ученых. Обычно морфологически нормальные сперматозоиды составляют от 40 до 60% в эякуляте. Наиболее неблагоприятным прогностическим видом является - тератоспермия, где нормальное строение сперматозоидов составляет менее 20%. В наших исследованиях они носили временный характер и после лечения, в контрольных анализах не отмечалось. Мы это состояние связали с негативными факторами (стрессы, алкоголизм, токсины и пр.), влияющими на репродуктивное здоровье мужчин.

Содержание в эякуляте более 50% нежизнеспособных сперматозоидов называется некроспермией, которая часто носит временный характер. Возможные причины некроспермии, выявленные при исследовании – работа с пестицидами и хлорорганическими соединениями, ядохимикаты, работа в

рудниках, УГИ, стресс, алкоголь, курение и др. Длительно существующая некроспермия (истинная или т.н. необратимая) свидетельствует о тяжелых расстройствах сперматогенеза, которая установлена у 3 пациентов, но они не вошли в группу исследования.

Клетки сперматогенеза на различных стадиях развития должны встречаться в каждом эякуляте. Значительное количество клеток сперматогенеза (слущивание эпителия), встречается при секреторной форме бесплодия. Так в наших исследованиях, они имели различную вариабельность от 0-1 до 4 в поле зрения и более лучшие показатели были после лечения.

Агглютинация или склеивание спермиев между собой различными частями (головкой, хвостами или несколькими частями одновременно) встречается редко и свидетельствует о нарушениях в иммунной системе, то есть появлением антиспермальных антител. Ее можно определить визуально, так как они напоминают комочки или сгустки. При оценке мы визуально отметили их отсутствие, наличие до и более 5 шт. в поле зрения. А спермаагглютинация и малое количество лецитиновых зерен свидетельствуют о снижении функции предстательной железы.

Показатель индекса Фарриса (индекс плодовитости) в основной группе увеличился в 5 раз (с $44,08 \pm 4,2$ до $281,7 \pm 4,4$), когда как в контрольной – в 1 раз (с $23,9 \pm 1,1$ до $42,3 \pm 1,12$).

Далее, при наблюдении у гинекологов, со слов супругов контрольной группы, у 2 женщин наступила замершая беременность, в связи с чем антенатальные потери составили 11,1%, так как у 1 женщины случилось дважды в течение 2 лет.

С 2013 по 2016гг в основной группе отмечено 25 беременностей, в контрольной 12. Рождено детей в основной – 25, в контрольной 11 (с 1 парой потеряна связь).

Дети рождены здоровыми, пороков развития со стороны мочеполовых органов нет со слов родителей.

Приводим клинический пример: амбулаторная карта № 16

Супружеская пара Т.Р. (муж 1987 г.р.) и К.А. (жена 1991 г.р.) обратились в РНЦУ НГ МЗ КР 07.04. 2016г по поводу выявления у супружеской пары УГИ в период прегравидарной подготовки (амбулаторные карты № 25 и 1218/217). В браке состоят в течение 8 месяцев. Брак первый. Первая беременность наступила через 3 месяца брака и в сроке 11 недель произошел выкидыш. Беременностей не было. Супруги не предохранялись до обращения к гинекологу, которая в свою очередь направила на консультацию к урологу. Супруг осмотрен урологом: состояние удовлетворительное, в момент осмотра жалоб не имеет.

Генетический анамнез не отягощен. Вредных привычек нет. Профессиональных вредностей нет. Аллергологический анамнез – популяция А.

Со стороны органов дыхания, органов сердечно-сосудистой системы, пищеварения, мочеполовых органов острой патологии не выявлено.

Мазок из уретры на УГИ: лейкоциты до 15 в поле зрения, эпителий в большом количестве, слизь+++ , кокки, трихомонады, гарднереллы и гонококки не обнаружены.

Упрощенная двустаканная проба Стейми-Мейера: роста нет.

ИФА крови на АТ положительные: M. gominis и C. trachomatis.

УЗИ внутренних органов, брюшинного пространства и половых органов без особенностей.

Спермограмма (06.04.16г) до назначения лечения: воздержание 6 дней. Физико-химические свойства: количество – 0,5 мл.; цвет – слабо мутный; время разжижения 30 мин.; мутность – слабо-мутная; вязкость – 1,4 см.; запах – цветов кашатана; Ph - 7,7; число сперматозоидов в 1 мл – 125 млн/мл; общее количество сперматозоидов – 62,50 млн.; количество живых сперматозоидов – 72 %; количество нежизнеспособных сперматозоидов – 28%. Кинезисграмма после 1 часа: нормокинезис (А) – 50%; гипокинезис (В) – 12%; дискинезис (С) – 10%; акинезис (D) – 28%; категория А+В – 62. Динамическая кинезисграмма: через 3 ч – 45%; через 5 ч – 40%.

Дифференциальная спермограмма: нормальные формы – 88%; дегенеративные – 12%; патология головки – 2%; патология тела - 3%; патология хвоста – 3%; смешанная патология – 4 %; клетки сперматогенеза – 2; лейкоциты – 2-2-4; эритроциты – нет; эпителий – единичные; Лифетиновые зерна – умеренное количество; спермаагглютинация - ++; микрофлора – нет; Индекс Фарриса – 31,25.

Супружеская пара по разработанной схеме получила лечение амбулаторно. Лечение мужа:

- 1. Доксциклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сут. (7 дней);*
- 2. Витамин Е 200 мг по капсуле внутрь 2 раза в сутки в течение месяца;*

Для жены:

- 1. Доксциклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сут. (7 дней);*
- 2. Фолиевая кислота 1 мг по 1 табл. внутрь 1 раз в сут в течение месяца;*
- 3. Витамин Е 200 мг по капсуле внутрь 2 раза в сутки в течение месяца;*

Контроль излеченности у супругов установили на основании метода ПЦР через 1 месяц и получили отрицательные результаты, то есть наступила полное клиническое излечение и полная эрадикация инфекций.

Перед планированием беременности повторно сделана спермограмма 20. 06.2016г: воздержание 4 дня. Физико-химические свойства: количество – 1,8 мл.; цвет – слабо мутный; время разжижения 25 мин.; мутность – слабо-мутная; вязкость – 1,6 см.; запах – цветов кашатана; Ph - 7,7; число сперматозоидов в 1 мл – 277 млн/мл; общее количество сперматозоидов – 82,50 млн.; количество живых сперматозоидов – 88 %; количество нежизнеспособных сперматозоидов – 12%. Кинезисграмма после 1 часа: нормокинезис (А) – 50%; гипокинезис (В) – 10%; дискинезис (С) – 7%; акинезис (D) – 8%; категория А+В – 74. Динамическая кинезисграмма: через 3 ч – 32%; через 5 ч – 40%. Дифференциальная спермограмма: нормальные формы – 90%; дегенеративные – 10%; патология головки – 1%; патология тела - 2%; патология хвоста – 1%; смешанная патология – 2 %; клетки сперматогенеза – 2-4; лейкоциты – единичные; эритроциты – нет; эпителий – единичные;

Лифетиновые зерна – большое количество; спермаагглютинация - +; микрофлора – нет; Индекс Фарриса – 200,17.

Как видно из результатов спермограммы после лечения, отмечается улучшение качества и количества показателей эякулята.

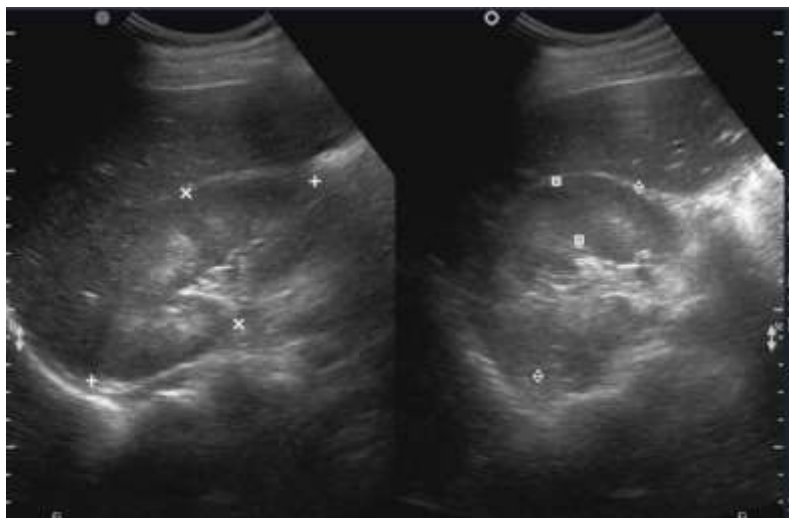


Рис. 4.2. УЗИ почек ребенка Р. Уулу М. через 1 месяц после рождения.

Беременность наступила на 4 месяц наблюдения. Беременность протекла гладко, без осложнений. Ребенок мужского пола родился в ГПЦ весом 3,800 кг. После выписки было сделано УЗИ почек (рис.4.2).

Таким образом, результаты исследований показали, что научная разработки кафедры превентивного комплексного лечения супружеских пар с УГИ в прегравидарный период, является наиболее эффективным в сравнительном аспекте с группой супружеских пар, которые получили монотерапию. Следует отметить, что разработанная схема оказывает и протективное действие на качество спермы.

Резюме

При исследовании супружеских пар выявлены следующие УГИ и ИППП: трихомониаз у 3,7% мужчин, хламидиоз – у 25,9% мужчин и 37,03% женщин, уреаплазмоз – 7,4% мужчин, микоплазмоз – у 29,6% мужчин и 18,5% женщин. У всех пар они выявлены впервые.

Через месяц после окончания лечения в контрольных анализах крови с помощью ПЦР установлено, что в основной группе излеченности нет у 3,7% мужчин и 29,6% женщин. А в контрольной группе, инфекций больше - 33,3% мужчин и 44,4% женщин. Следует отметить, что полная эрадикация инфекций и клиническое выздоровление наступило после повторного лечения альтернативными препаратами.

Сроки наступления беременности составили полгода у большинства пар основной группы, что составляет 81,4%, а в контрольной группе беременность наступила в течение года. В течение месяца в основной группе беременность наступила у 5 женщин (18,5%), в контрольной – у 2 женщины (7,4%), что в 2,5 раза больше в основной. В течение полугода в основной группе беременность наступила у 22 женщин (81,4%) и в контрольной у 11 женщин (40,7%). Так в течение года забеременели в основной группе 25 женщин, а контрольной – 14 женщин.

При наблюдении у гинекологов, со слов супругов контрольной группы, у 2 (7,4%) женщин наступила замершая беременность, в связи с чем антенатальные потери составили 11,1%, так как у 1 женщины случилось дважды в течение 2 лет.

За 3 года отмечалось 25 беременностей, в контрольной 12. Рождено детей в основной – 25 (46,2%), в контрольной 11 (40,7%).

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ внутриутробной гибели и мертворождаемости по г. Бишкек показал тенденцию роста врожденных пороков развития мочеполовых органов, обусловленных УГИ, которые в среднем составили 18,5% в год в структуре всех аномалий органов и систем, изолированных или же сочетанных пороков среди плодов или мертворожденных). Трихомониаз выявлен у 12%, *Ureaplasma urealyticum* у 21%, *Ch. trachomatis* у 9,5%, а в остальных случаях выявлена смешанная инфекция.

2. Определено влияние УГИ (хламидий и уреаплазмы) на морфометрические показатели потомства на различных стадиях перинатального периода и выявлены прямые признаки пороков развития структуры почек у 57% до и 85% после окрота в различные сроки. Выявлены изменения закономерностей развития органогенеза почки у потомства инфицированных самок как интегративное нарушение метрических показателей структуры почек в период их формирования и дифференцировки.

3. Разработанная и обоснованная комплексная схема превентивной терапии, включающая фитопрепарат Астрагала шерстистоцветкового и фолиевую кислоту, позволит значительно повысить эффективность профилактики и снижает частоту риска развития пороков структуры почек на 77,7% у экспериментальных животных.

4. При исследовании супружеских пар впервые выявлены: трихомониаз у 3,7% мужчин, хламидиоз – у 25,9% мужчин и 37,03% женщин, уреаплазмоз – 7,4% мужчин, микоплазмоз – у 29,6% мужчин и 18,5% женщин. Через месяц после окончания лечения после контрольных анализов крови установлено, что в основной группе излеченности нет у 3,7% мужчин и 29,6% женщин. А в контрольной группе, 33,3% мужчин и 44,4% женщин. Следует отметить, что полная эрадикация инфекций и клиническое выздоровление наступило после повторного лечения.

5. Антенатальные потери составили 11,1%, так как у 1 женщины случилось дважды в течение 2 лет. За 3 года отмечалось 25 беременностей, в контрольной 12. Рождено здоровых детей в основной – 25 (92,5%), в контрольной 11 (40,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Внимание практических врачей должно быть направлено на необходимость обязательного проведения превентивных комплексных мероприятий с целью планирования «безопасной» беременности в периконцепционный период, как у мужчин, так же, как и у женщин с выявленной УГИ.

- Предлагаемая комплексная схема превентивной терапии, включающая антибактериальную, антиоксидантную и витаминотерапии, дополнительно рекомендуется включать в схему - селенсодержащий фитопрепарат Астрагала шерстистоцветкового и фолиевую кислоту, которые в свою очередь позволят значительно повысить эффективность профилактики и снизить частоту риска развития пороков не только структуры почек, но и других органов и систем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Адаменко, О.Б.** Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определении тактики ведения детей [Текст] / О.Б. Адаменко, З.А. Халепа, Л.Ю. Котова // Педиатрия. - 2008. - № 3. - С. 13-17.
2. **Аденов, А.А.** Синтез, изучение физико-химических, биологических свойств гетерополисоединений сурьмянистовинной кислоты с селенистой и селеновой кислотами [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. / А.А. Аденов. - Бишкек, 1999. – 42с.
3. **Айнакулов, А.Д.** Значение цветового доплеровского картирования в диагностике полного удвоения мочеточников у детей [Текст] / А.Д. Айнакулов // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. - С. 66-67.
4. **Аканов, А.А.** Ценностно-ориентированное здравоохранение в социальной безопасности в 21 веке: социальная сущность стратегии развития здравоохранения [Текст] / А.А. Аканов, А.Б. Кутмуратов // Медицина. – 2004. - №3. – С. 2 – 8.
5. **Аковбян, В.А.** Рациональная терапия ИППП [Текст] / В.А. Аковбян // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 4. - С. 159-161.
6. **Алдашева, Н.М.** Частота и структура врожденных пороков развития у детей в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины Кыргызской Республики [Текст] / Н.М. Алдашева // Педиатрия. – 2010. – Т.89. - № 6. – с.137-139.
7. **Альбот, В.В.** Проблема единственной почки у детей Иркутской области [Текст] / В.В. Альбот, С.А. Мацейна, Т.Г. Кондратьева // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2012. - Т. 114, № 7. - С. 76-78.
8. **Алтанцэцэг, Э.** Влияние условий культивирования на размножение растений рода *ASTRAGALUS* L. и синтез вторичных соединений в культуре *in vitro* [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н. - М., 2015. – 25с.
9. **Аляев, Ю.** Мультиспиральная компьютерная томография при аномалиях почек и верхних мочевых путей [Текст] / Ю. Аляев, В. Сеницын, Л. Рапопорт // Врач. - 2006. - № 6. - С. 67-70.

10. **Амелина, С.С.** Частота и структура врожденных пороков развития у детей в Ростовской области [Текст] / С.С. Амелина // Медицинская генетика. - 2006. - Т. 5, № 6. - С. 29-37.
11. Анализ антенальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей [Текст] / **Д.О. Иванов** и др. // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2012. - № 1. - С. 61-68.
12. Анализ пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков почек [Текст] / **Е.В. Юдина** и др. // Эхография. - 2001. - № 2. - С. 140-144.
13. **Анипко, В.В.** Морфофункциональные изменения молочной железы крольчих под влиянием препаратов селена [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н. / В.В. Анипко – М., 2011.- 21 с.
14. **Андреева, Л.П.** Профилактика наследственных и врожденных болезней [Текст] / Л.П. Андреева // Российский медицинский журнал. - 2008. - № 1. - С. 3-7.
15. **Антонов, Д.В.** Особенности диагностики, лечения и реабилитации детей с врожденными пороками мочевыделительной системы [Текст]: автореф. дисс. ...д.м.н. / Д.В. Антонов – Уфа, 2005. – 41с.
16. **Антонов, О.В.** Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития у детей в Омске [Текст] // Педиатрия. – 2006. – №5. – С. 108–110.
17. **Антонов, О.В.** К вопросу о терминологии и классификации врожденных пороков развития и морфогенетических вариантов [Текст] / О.В. Антонов, Г.П. Филиппов, Е.В. Богачёва // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 179 - 182.
18. **Антонова, И.В.** Проблемы и перспективы развития пренатальной диагностики [Текст] / И.В. Антонова, О.В. Антонов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 76 - 83.

19. **Антонова, И.В.** Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска [Текст] / И.В. Антонова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 3. - С. 135 - 137.
20. **Антонова, И.В.** Эпидемиологическая и клиническая характеристика врожденных аномалий развития мочевой системы у детей в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / И.В. Антонова. – Омск, 2010. – 30с.
21. **Аршба, И.М.** Распространение возбудителей урогенитальных инфекций у обезьян и их роль в патологии беременности и родов [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 03.00.07 / И.М. Аршба. – Сочи, 2008. – 23с.
22. **Ахметшин, Р.З.** Хроническая почечная недостаточность у детей с пороками развития мочевыводящей системы [Текст] / Р.З. Ахметшин // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. - Т.5, № 5. - С. 27 - 31.
23. **Бакасов, С.С.** К вопросу о поражении гастроинтестинальной системы у новорожденных детей с перинатальной патологией [Текст] / С.С. Бакасов, У.Б. Шерматова // Сб. научн. трудов: Приоритетное направление в охране здоровья детей. – Бишкек, 2005. – С.192 – 195.
24. **Балыгин, М.В.** Ситуация младенческой смертности в России [Текст] / М.В. Балыгин // Врач. – 2001. - №2. – С.48 – 53.
25. **Баранова, Т.А.** Гигиеническое и эпидемиологическое обоснование системы профилактики селенодефицитных состояний у населения Омской области [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.07 / Т.А. Баранова - СПб, 2008. - 34 с.
26. **Баранова, А.А.** Амбулаторная нефрология. Амбулаторная педиатрия [Текст] / под ред. А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой. - М.: Союз педиатров России, 2009. - 156 с.
27. **Батоцыренова, Е.Т.** Фармакотерапевтическая эффективность экстракта из корней *Astragalus Membranaceus* (Fischer) Bunge при стресс – индуцированных состояниях [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Е.Т. Батоцыренова. - Улан-Удэ, 2013. – 27с.

28. **Баткаев, Э.А.** Актуальные вопросы антибиотикотерапии при урогенитальном хламидиозе [Текст] / Э.А. Баткаев, Д.В. Рюмин // Гинекология. 2002. –Т.4, № 2. – С.77 - 79.
29. **Башкирова, Е.Г.** Раннее выявление врожденных пороков органов мочевой системы у детей по Бугульминскому району как метод, предотвращающий инвалидность ребенка и выход его в ХПН [Текст] / Е.Г. Башкирова // Нефрология и диализ. - 2007. - Т. 9, № 3. - С. 351.
30. **Башкирова, Е.Г.** Совершенствование лечебно-профилактической помощи детям с врожденными пороками развития органов мочевой системы на уровне амбулаторно-поликлинического звена [Текст]: автореферат дис. ... к.м.н.: 14.0.33 / Е.Г. Башкирова. – М., 2010. – 22с.
31. **Башмакова, М.А.** Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции [Текст] / М.А. Башмакова, А.М. Савичева // Трудный пациент. 2006. - Т. 4, №2. - С. 2-7.
32. **Белоусова, В.Г.** Комплексный клинико-биохимический скрининг в диагностике врожденной патологии у детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.09 / В.Г. Белоусова. – Воронеж, 2004. – 23с.
33. **Биличенко, С.В.** Антиоксидантная терапия сахарного диабета и его осложнений (экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.03.06 / С.В. Биличенко. – Спб, 2010. – 23с.
34. Биогенность химических элементов и селеновый статус [Текст] / Б.М. Дженбаев, А.М. Мусуралиев, В.В. Ермаков и др. // ЦАМЖ, Бишкек. – 1999. - №1. – С. 7 – 11.
35. **Буракова, А.И.** Клинико-параклинические особенности нефропатий у детей с синдромом "малой почки" [Текст]: автореф. ... дис. к.м.н. / А.И. Буракова. - Оренбург, 2010. - 31 с.
36. **Верзилина, И.Н.** Эпидемиология врожденных аномалий развития новорожденных в Белгороде [Текст] / И.Н. Верзилина, Н.М. Агарков, М.И. Чурносков // Российский педиатрический журнал. - 2006. - № 4. - С. 45- 46.

37. **Вихарева, Л.В.** Закономерности нефрогенеза в процессе формирования окончательной почки человека в пренатальном периоде онтогенеза [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.02 / Л.В. Вихарева. – Тюмень, 2009. – 40с.
38. **Вишнякова, М.В.** Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) аномалийных почек - гибкий стандарт распознавания болезней [Текст] / М.В. Вишнякова, М.Ф. Трапезникова, Л.Б. Денисова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2011. - Т. 1, № 4. - С. 33-43.
39. **Владимирцева, И.Ф.** Структура почечной патологии у детей г. Самара [Текст] / И.Ф. Владимирцева // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - № 5. - С. 702.
40. **Волкова, Л.Н.** Анализ причин инвалидизации детей с аномалиями почек и мочевыводящих путей [Текст] / Л.Н. Волкова, Л.Н. Харитонюк, А.Л. Хитрик // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - № 5. – С. 110 - 111.
41. **Воробьева, Л.Е.** Методика проведения мультиспиральной компьютерной томографии и ее возможности в диагностике аномалий почек и мочеточников у детей [Текст] / Л.Е. Воробьева, О.В. Кустова // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - Т. 1, № 5. - С. 20-25.
42. Врожденные и наследственные заболевания / под ред. П.В. Новикова. - М.: Династия, 2007. - 544 с.
43. Врожденные пороки развития как индикатор качества окружающей среды [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова и др. // Вестник КРСУ. – 2008. – Т.8, №4. – С. 165-170.
44. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в Ивановской области [Текст] / Н.Б. Седова и др. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2010. - № 5. - С. 26-27.
45. Врожденные пороки развития у детей как критерий экологического неблагополучия региона (на примере врожденных пороков желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящей системы) [Текст] / Д.М. Дементьева и др. // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т. 6, № 3. - С. 259- 260.

46. Врожденные пороки сердца у детей с аномалиями развития почек [Текст] / **М.В. Эрман** и др. // Нефрология. - 2011. - Т. 15, № 4. - С. 102-103.
47. **Врублевская, Е.Н.** Мультикистозная дисплазия почек (клиническая картина, диагностика, тактика лечения) [Текст] / Е.Н. Врублевская, С.Л. Коварский, С.Г. Врублевский // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т. 5, №3. - С. 52-55.
48. **Вялкова, А.А.** Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы у детей [Текст] / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, О.А. Седашкина // Нефрология. - 2012. - Т. 16, № 3. - С. 68-75.
49. **Галкин, М.А.** К биологии рода *Astragalus* L. (Fabaceae) флоры Северного Кавказа [Текст] / М.А. Галкин // Пятигорск : РИА – КМВ, 2013.- 115 с.
50. **Гельдт, В.Г.** Ангиологическая диагностика степени гидронефроза и формы гипоплазии почек [Текст] / В.Г. Гельдт, С.Н. Страхов, Н.Б. Косырева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - № 3. - С. 55-61.
51. **Гмошинский, И.В.** Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности [Текст] / И.В. Гмошинский, В.К. Мазо, В.А. Тутельян и др. // Экология моря. – 2000. – 54. – С. 5–19.
52. **Головко, Ю.И.** Закрытые повреждения аномалийных почек у детей [Текст] / Ю.И. Головко, М.П. Сучинский // Известия АН Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. - 2009. - № 3. - С. 86-91.
53. **Гриншина, Н.А.** Влияние урогенитальной инфекции беременных женщин на клинико-иммунологическое состояние новорожденных детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.0.16 / Н.А. Гриншина. – Новосибирск, 2002. – 30с.
54. **Гузиков, Э.В.** Значение перинатальной диагностики врожденных пороков [Текст] / Э.В. Гузиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2009. - Т. 13, № 1.- С.149 - 152.
55. **Данилова, З.Б.** Программа «Репродуктивное здоровье мальчиков» в Самарской области [Текст] / З.Б. Данилова, С.С. Терехин, Е.Ю. Пшеничникова // Урология. - 2011. - № 3. - С. 48-49.

56. **Демикова, Н.С.** Частота и структура врожденных пороков развития по данным мониторинга [Текст] / Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский // Медицинская генетика. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 115.
57. **Демикова, Н.С.** Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / Н.С. Демикова. – М., 2005. – 30с.
58. **Дерюгина, Л.А.** Оптимизация диагностики врожденных аномалий мочевыделительной системы у детей первого года жизни [Текст] / Л.А. Дерюгина // Пленум правления Российского общества урологов: материалы. Тюмень, 2005. - С. 100-101.
59. **Дерюгина, Л.А.** Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. / Л.А. Дерюгина. - М., 2008. - 48 с.
60. **Джавад-Заде, М.М.** Морфологические изменения мочевых путей при хламидийной инфекции (эксперимент. исследование) [Текст] / М.М. Джавад-Заде // Экспериментальная урология и нефрология. – 2000. - №1. – С. 31 – 34.
61. Дисгенезия проксимальных почечных канальцев [Текст] / **А.В. Сукало** и др. // Педиатрия. - 2010. - № 4. - С. 132-135.
62. **Доброскокова, Н.Ф.** Нозологическая структура врожденных пороков развития плодов в Новосибирске [Текст] / Н.Ф. Доброскокова, В.П. Аксенова, А.П. Надеев // Архив патологии. - 2010. - № 1. - С. 16-19.
63. **Евдокимов, В.И.** Мониторинг врожденных пороков развития среди новорожденных г. Белгорода и оценка роли наследственных факторов в их формировании [Текст] / В.И. Евдокимова, Н.М. Судакова, И.Н. Верзилина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2009. - Т. 14, № 3. - С. 540-541.

64. **Ель-Шазли, Х.Х.** Сочетанная патология при врожденных аномалиях органов мочевой системы у детей раннего возраста [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / Х.Х. Ель-Шазли. – М., 2011. – 20с.
65. **Ермаков, В.В.** Геохимическая экология растений, животных и человека [Текст] // Тр. биогеохим. лаб, - М., 1998. - Т.23. - С. 152-183.
66. **Жученко, Л.А.** Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития [Текст]: авторефер. дис. ... д.м.н.: 03.00.15 / Л.А. Жученко – М., 2007 - 48 с.
67. **Жученко, Л.А.** Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг. [Текст] / Л.А. Жученко, А.Б. Летуновская, Н.С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - Т. 53, № 2.-С. 30-38.
68. **Зарницына, Н.Ю.** Врожденные аномалии мочевой системы у детей [Текст] / Н.Ю. Зарницына, Т.Н. Рудавина // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. - Пермь, 2005. - С. 156-159.
69. **Зеленцова, В.Л.** Врожденные пороки развития органов мочевой системы, анализ факторов риска дизэмбриогенеза / В.Л. Зеленцова, В.Н. Шилко, А.Н. Вараксин // Экология человека. - 2010. - № 1. - С. 38-41.
70. **Зенченко, О.А.** Состояние фибринолитической активности крови и мочи у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками развития органов мочевой системы [Текст]: автореф. дисс. ... к.м.н.: 14.00.09 / О.А. Зенченко. – СПб, 2009. – 21с.
71. **Иванов, А.И.** Возможности использования дикорастущих видов *Astragalus L.* как исходного материала в селекционной работе [Текст] / А.И Иванов, Т.В. Разжавина // Нива Повольжья.- май 2009. - № 2 (11). - С.16.
72. **Иванова, И.Е.** Болезни органов мочевой системы как одна из причин формирования инвалидности у детей в Чувашской Республике [Текст] / И.Е. Иванова, Л.В. Семенова, И.Н. Егорова // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2010. - № 3. - С. 26-31.

73. **Иванова, И.Е.** Распространенность у 9-10-летних детей врожденных пороков развития почек, выявленных при ультразвуковом исследовании [Текст] / И.Е. Иванова, А.А. Трефилов, В.А. Родионов // *Здравоохранение Чувашии.* - 2011.- № 3. - С. 15-20.
74. **Иванова, И.Е.** Алгоритмы оказания медицинской помощи детям с врожденными пороками развития органов мочевой системы [Текст] / И.Е. Иванова, 103 В.А. Родионов, А.А. Трефилов // *Здравоохранение Чувашии.* - 2012. -№ 1. - С. 80-90.
75. **Ильина, Е.Г.** Клинико-генетический характер врожденных агенезий почек [Текст] / Е.Г. Ильина // *Медицинская генетика.* - 2007. - Т. 6, № 2. - С. 45- 47.
76. **Исаенко, Т.П.** Оптимизация методов фармакотерапии урогенитальных инфекций иммуномодуляторами гепоном и иммуномаксом [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / Т.П. Исаенко – Курск, 2007. – 19с.
77. **Каюпова, Н.А.** Медицинские проблемы демографии [Текст] // *Акушерство, гинекология и перинатология.* – 2007. - №1. – С.5 - 9.
78. **Кенс, К.А.** Функциональное состояние почек у детей раннего возраста с врожденными пороками развития мочевыводящей системы [Текст] / К.А. Кенс, А.А. Переяслов, А.И. Наконечный, Н.С. Лукьяненко // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* - М., 2008. – С. 229.
79. **Кириллова Е.А.** Жученко Н.А., Н.М., Красников Д.Г. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных [Текст] / Е.А. Кириллова, О.К. Никифорова, Н.М. Побединский и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. – №1. – С. 18–21.
80. **Кирокосян, Л.С.** Состояние фетоплацентарной системы у беременных с аномалиями развития почек [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2005. – 20с.
81. **Кисина, В.И.** Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций [Текст] / В.И. Кисина, В.П. Ковалык, Г.Л. Колиева // *Трудный пациент.* 2005. - № 2. - С. 3 - 6.

82. **Колобова, Л.М.** Отдаленные результаты оперативного лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса в гипоплазированную почку у детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Л.М. Колобова. - М., 2005. - 34 с.
83. **Коломбет, Е.В.** Врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью, структура, их сочетание с изменениями в планцете / Е.В. Коломбет, Е.Н. Кравченко, А.Е. Лобавина // *Мать и дитя Кузбасса*.-2018. - №1(72).- С.8-12.
84. **Концеба, Л.Н.** Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода с учетом особенностей воздействия антенатальных повреждающих факторов [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.01 / Л.Н. Концеба. – Барнаул, 2005. – 18с.
85. **Короткова, Ю.А.** Инвалидность вследствие врожденной патологии у детей и основные принципы медико-социальной экспертизы и реабилитации [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Ю. А. Короткова. - М., 2005. - 36 с.
86. **Кубанова, А.А.** Клинико-эпидемиологические аспекты уреаплазменной инфекции урогенитального тракта у жителей Приморского края [Текст] / А.А. Кубанова, А.Я. Ючковская // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001. - № 5. - С.43 - 46.
87. **Кузнецова, В.Н.** Врожденные пороки развития почек у детей в системе генетического мониторинга в Оренбургском регионе [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / В.Н. Кузнецова. – Оренбург, 2011. – 23с.
88. **Кузнецова, В.Н.** Региональный мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области [Текст] / В.Н. Кузнецова, А.А. Вялкова, Л.Н. Лященко // *Практическая медицина*. - 2012. - № 56. - С. 89-92.
89. **Кузовлева, Г.И.** Клиническое значение исследования ренальной гемадинамики в диагностике и лечении обструкции мочевых путей у плодов, новорожденных и грудных детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.35 / Г.И. Кузовлева – М., 2009. – 32с.
90. **Кулешов, Н.П.** Наследственные и врожденные болезни: вклад в заболеваемость и инвалидизацию, подходы к профилактике [Текст] / Н.П. Кулешов, Г.Р. Мутовин // *Исцеление (альманах)*. - М., 2000. - Вып. 4. - С. 88-91.

91. **Куликова, Н.Ю.** ВПР в структуре младенческой смертности в Ивановской области [Текст] / Н.Ю. Куликова, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2010. - № 5. - С. 26-27.
92. **Курбаналиев, Р.М.** Функциональная оценка состояния верхних мочевыводящих путей у пациентов с гидронефрозом и внутрипочечной лоханки, оперированных методом аутопластики. [Текст] / Р.М. Курбаналиев, А.Ч. Усупбаев, И.В. Колесниченко, Н.Ж. Садырбеков, Б.М. Султанов. //Урология. - №2. - 2018. – С. 44 - 51.
93. **Лещенко, Я.А.** Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных в крупном промышленном городе [Текст] / Я.А. Лещенко, И.В. Мыльникова, Л.Г. Маркелова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2001. - № 3. - С. 77-81.
94. **Лисицкая, С.В.** Топографическая анатомия почек и надпочечников человека в раннем плодном периоде онтогенеза [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.03.01 / С.В. Лисицкая. – Оренбург, 2010. – 20с.
95. **Лобзова, А.В.** Роль средовых факторов в формировании врожденных пороков развития [Текст]: автореф. дисс. ... к.м.н.: 14.00.09 / А.В. Лобзова - Бишкек, 2008. - 21 с.
96. **Лучанинова, В.Н.** Анализ структуры и факторы риска развития патологии почек у плодов [Текст] / В.Н. Лучанинова, Т.В. Погодаева // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 7. - С. 97-101.
97. Лучевые методы исследования в диагностике аномалий почек [Текст] / **Б.Н. Сапранов** и др. // Радиология - практика. - 2008. - № 1. - С. 8-18.
98. **Люцук, А.Г.** Особенности детерминирования иммунных нарушений при инфекциях, передаваемых половым путем [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.16 / А.Г. Люцук. – Кемерово, 2008. – 22с.
99. **Максимова, Т.М.** Современные тенденции и перспективные оценки здоровья населения [Текст] / Т.М. Максимова. - М.: ПЕРСЭ, 2002. – 192с.
100. **Максимова, С.М.** Влияние TORCH-инфекций (ВПГ-1, -2, ЦМВ) на формирование врожденных пороков развития у детей [Текст] / С.М.

Максимова, И.Г. Самойленко, Н.В. Максимова // Здоровье ребенка. - 2011. - №5. - С. 132-134.

101. **Мамбетова, А.М.** Диспластические синдромы у детей с врожденными пороками развития мочевой системы [Текст] / А.М. Мамбетова, Р.А. Жетишев, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 47-51.

102. **Мамбетова, А.М.** Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей [Текст]: автореф. ...д.м.н. / А.М. Мамбетова. - СПб., 2012. - 40 с.

103. **Марданова, А.К.** Итоги пятилетнего мониторинга врожденных пороков развития в республике Башкортостан [Текст] /А.К. Марданова, Р.В. Магжанов, С.Ш. Мурзабаева // Медицинская генетика. - 2005. - Т. 4, № 5. - С. 225.

104. **Мартынович, Н.Н.** Место заболеваний органов мочевой системы в структуре инвалидности детей / Н.Н. Мартынович, О.В. Прокопьева //Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2006. - Т. 66, № 8. - С. 67-69.

105. **Матвеев, О.А.** Породные и возрастные особенности морфологии почек собак [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н.: 16.00.02 / О.А. Матвеев. – Оренбург, 2004. – 23с.

106. **Матыев, Э.С.** Роль химических элементов и их соединений в экологии, биологии и медицине [Текст] / Ж.А. Аденов и др. - Бишкек: Технология, 2002. – 177С.

107. **Мешков, В.В.** Клинико-микробиологическая характеристика воспалительного процесса нижних мочевых путей, ассоциированных с *Ureaplasma urealyticum* у женщин [Текст]: Автореф. дисс. ... к.м.н./ В.В. Мешков – М., 2004. – 17С.

108. **Минайчева, Л.И.** Мониторинг врожденных пороков развития в Томской области [Текст] / Л.И. Минайчева, Л.П. Назаренко // Здравоохранение Российской Федерации. - 2007. - № 1. - С. 41-43.

109. **Мирзоев, Р.К.** Лечебно-диагностическая тактика при осложненном нефролитиазе на фоне врожденных пороков развития почек у детей [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.17 / Р.К. Мирзоев – Душанбе, 2010. – 22с.
110. **Митрофанов, К.В.** Врожденные аномалии почек у детей Омской области: клинико-эпидемиологические особенности [Текст] / К.В. Митрофанов // *Мать и дитя в Кузбассе.* - 2004. - № 4. - С. 31-33.
111. **Михеева, И.Г.** Метод конъюнктивальной биомикроскопии с использованием видеокамеры нового поколения в оценке состояния микроциркуляции у детей и подростков с аномалиями развития мочевой системы [Текст] / И.Г. Михеева, М.Н. Зубавина, О.Б. Кольбе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* - 2010. - Т. 89, № 6. - С. 26-30.
112. **Молокова, С.А.** Характеристика провизорного морфогенеза промежуточной мезодермы млекопитающих на примере развития первичной почки [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н.: 03.03.04 / С.А. Молокова. – Томск, 2010. – 24с.
113. **Молочков, В.А.** Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) [Текст] / В.А. Молочков // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* - 2000. - №3. - С. 48 -56.
114. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных [Текст] / **Е.А. Кириллова, О.К. Никифорова, Н.А. Жученко** и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. - №1. – С. 18-21.
115. **Мутафьян, О.А.** Пороки и аномалии развития сердца у детей и подростков [Текст] / О.А. Мутафьян. – СПб: Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 480с.
116. **Насирова, Н.М.** Состояние гинекологической помощи в Кыргызской Республике и оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста г. Бишкек в период реформы [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н./ 14.02.05 – Бишкек, 2014. – 23с.
117. Наследственные болезни у детей [Текст] / **М.В. Краснов** и др. // *Практическая медицина.* - 2009. - № 39. - С. 22-30.

118. **Ни, А.** Болезни почек и мочевых путей у детей Приморского края [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. / А. Ни. - М., 2005. - 46 с.
119. **Никитин, А.И.** Мочеполовые структуры. Репродуктивная система. Вредные факторы среды [Текст] / А.И. Никитин, В.Б. Зайцев, О.В. Резцов //Фундаментальные исследования. - 2009. - № 2. - С. 80-81.
120. **Никитина, Л.П.** Коэффициент селена и йода как показатель благополучия биохимической ситуации [Текст] / Л.П. Никитина, В.Н. Иванов, Л.Ф. Анкина // 2 Российская школа «Геохим. эколог. и биогеохим. районирование биосферы», - М., 1999. - С.201 - 201.
121. **Никитина, Н.А.** Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение и профилактика [Текст] / Н.А. Никитина, Е.А. Старец, Е.А. Калашникова и др. // Здоровье ребенка. - 2013. - № 6 (49). – С.21-25.
122. **Ольхова, Е.Б.** Аномалии развития почек у детей. Ультразвуковая диагностика [Текст] / Е.Б. Ольхова // Медицинская визуализация. - 2011. - № 6. - С. 136-137.
123. Особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной уроандрологической патологией [Текст] / **В.В. Чемоданов** и др. // Российский педиатрический журнал. - 2010. - № 5.- С.33-35.
124. **Панкова, Е.Е.** Эпидемиология врожденных пороков в Краснодарском крае [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 03.00.15 / Е.Е. Панкова – Томск, 2009. – 23с.
125. **Панова, Л.Д.** Патология органов мочевой системы у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (перинатальные факторы риска, клиничко-физиологическая характеристика, диагностика, лечение, профилактика) [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н.: 14.01.08 / Л.Д. Панова. – Уфа, 2010. – 42с.
126. **Пекарева, Н.А.** Диагностика и лечение врожденных аномалий мочевой системы у детей [Текст] / Н.А. Пекарева, С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова //Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т. 5, № 2. - С. 97-98.

127. **Плосконос, М.В.** Влияние липополисахаридов Ch. Trachomatis на апоптоз сперматозоидов и развитие мужского бесплодия [Текст] / М.В. Плосконос, А.А. Николаев // Урология. – 2014. - №1. – С.44-47.
128. **Полянкина, Л.Б.** Динамика заболеваемости и анализ факторов риска формирования врожденных пороков развития у детей г. Новосибирска [Текст] /Л.Б. Полянкина, Т.В. Белоусова, А.К. МаксUTOва // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение 2. – С.114-122.
129. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе / **В.И. Кулаков**, Ю.Ф. Исаков, Ю.И. Кучеров, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. - № 6. – С. 63-65.
130. **Приезжева, Е.Ю.** Особенности формирования и коррекции оксидативного статуса у детей с нефропатиями на фоне дизэмбриогенеза органов мочевой системы (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. – Хабаровск, 2010. – 23с.
131. **Пугачев, А.Г.** Детская урология: руководство для врачей [Текст] / А. Г. Пугачев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 832 с.
132. Региональные особенности структуры аномалий развития органов мочевой системы у детей Оренбургской области по данным мониторинга врожденных пороков развития [Текст] / **В.Н. Сбитнева**, А.А. Вялкова, О.А. Седашкина, Л.М. Гордиенко // Нефрология. – 2009. – Том 13. – №3. – С.112.
133. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ [Текст]: МР. 2.3.1.1915-04 / ГУНИИ питания РАМН. - М., 2004. - 36с.
134. **Ремнякова, А.В.** Клинические проявления аномалий почек и мочеточников [Текст] / А.В. Ремнякова, Н.Р. Бабкина, П.Г. Санников //Морфологические ведомости. - 2005. - № 1-2. - С. 123-125.
135. **Рзаев, Э.И.** Нормальные размеры почек у здоровых детей по данным УЗИ [Текст] / Э.И. Рзаев // Якутский медицинский журнал. - 2010. - № 2. - С. 14- 15.

136. **Романцов, М.Г.** Реамберин 1,5% для инфузий - применение в клинической практике [Текст] / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, А.Л. Коваленко //СПб. - 2000. - С. 14 - 25.
137. **Рыбка, А.М.** К вопросу об аномалиях мочеполовой системы [Текст] /А.М. Рыбка, О.Н. Худоногова, И.А. Скрябина // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2001. - Т. 28, № 4. - С. 82-85.
138. **Румянцева, С.А.** Комплексная антиоксидантная терапия реамберином больных с критическими состояниями различного генеза [Текст] / С.А. Румянцева, А.И. Федин, И.Е. Гридчик, В.Н. Евсеев. //Сб. научных статей. - СПб. -2002. стр. 54-74.
139. **Сайфульмулюков, Э.Р.** Токсикологическая оценка и фармакологическое обоснование применения препарата Е-селен при интенсивном выращивании и откорме бычков [Текст]: дис. ... канд. ветеринарных наук: 16.00.04. / Э.Р. Сайфульмулюков - Троицк, 2006. - 138 с.
140. **Сафонова, М.П.** Особенности клиники и фенотипических признаков при врожденной гипоплазии почек у детей разного возраста [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.08 / М.П. Сафонова. – М., 2014. – 21с.
141. **Сеидбекова, Ф.О.** Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку [Текст] / **Ф.О. Сеидбекова** // **Российский вестник перинатологии и педиатрии** - 2014. - № 2.- С.78-79.
142. **Сафронова, О.В.** Гигиеническое обоснование профилактики селеновой недостаточности у детей г. Томска [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.07 /О.В. Сафронова - Омск, 2007. - 27 с.
143. **Скрипченко, Н.Д.** Влияние лечебно-профилактической диеты, обогащенной селеном, на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом II типа [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.05 / Н.Д. Скрипченко - Москва, 2003. - 137 с.
144. **Смаилова, Д.К.** Современные тенденции уровней младенческой смертности в Ошской области [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.33 / Д.К. Смаилова - Бишкек, 2009. - 22с.

145. Современное состояние вопроса о значении *U. Urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний [Текст] / **В.И. Кисина**, О.Е. Загребина, К.И. Забиров, В.В. Мешков // ИППП. - 2002. - № 1. - С. 8 - 15.
146. Социально-гигиеническое значение и пути снижения детской смертности и инвалидности от врожденных пороков развития [Текст] / **В.Ю. Альбицкий**, Л.Н. Шайхутдинов, Л.А. Никольская и др. // Российский мед. журн. – 2002. – №2. – С. 12 – 14.
147. **Струев, И.В.** Селен и его влияние на организм использование в медицине [Текст] / И.В. Струев, Р.В. Симахов // Сб. научн. трудов «Естествознание и гуманизм». – 2006. - 3(2): 127-136.
148. **Сухих, Т.Г.** Состояния и перспективы репродуктивного здоровья населения России [Текст] / Т.Г. Сухих, Л.В. Адамян // Вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. - №2. – С.23 – 25.
149. **Тамер, Р.** Финансирование на основе результатов в Кыргызской Республике: плата за эффективность в целях улучшения показателей материнской и детской смертности [Текст] / Р. Тамер // Презентация в Powerpoint, Всемирный банк, 9 ноября 2010 года.
150. **Татарова, И.В.** Состояние органов мочевыделительной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.09 / И.В. Татарова. – Ставрополь, 2004. – 22с.
151. **Таха, Т.В.,** Социально-поведенческие факторы, влияющие на распространение урогенитального хламидиоза и других инфекций, передаваемых половым путем, среди подростков [Текст] / Т.В. Таха, Е.В. Матушевская, М.В. Яцуха // Вестник дерматологии и венерологии. - 2002. - №4. - С.37 - 38.
152. **Терентьева, Т.В.** Частота признаков соединительной ткани у новорожденных детей с врожденными пороками развития [Текст] / Т.В. Терентьева, Е.В. Шниткова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2009. - Т. 14, № 4. - С. 58-59.

153. **Трефилов, А.А.** Врожденные пороки и малые аномалии развития почек у детей различных биогеохимических регионов [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.09 / А.А. Трефилов. - Москва, 2007 - 22 с.
154. **Уварова, Г.В.** Эколого-ценотические и биохимические особенности видов рода *Astragalus* L. во флоре Северо-Западного Кавказа и Предкавказья [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н. / Г.В. Уварова. - Краснодар, 2006. - 23с.
155. **Узакбаев, К.А.** Пути улучшения оказания хирургической помощи детям с ВПР [Текст] / К.А. Узакбаев, Т.М. Болотбеков, Ш.А. Ибраимов // Наука и новые технологии. – 2008. - №3-4. – С.81 – 83.
156. **Умалатова, М.И.** Сочетанные пороки развития сердца и органов мочевой системы у детей [Текст] / М.И. Умалатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - № 6. - С.47-50.
157. **Умарбаева, Д.А.** Клинико-морфометрические изменения плаценты при врожденных пороках развития плода [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.01.01 /Д.А. Умарбаева. – Бишкек, 2012. – 20с.
158. Уровень селена в плазме крови и окислительное повреждение белков в мембранах эритроцитов у женщин при патологии беременности [Текст] / **Л.П. Касько** и др. // “Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы “, 4-5 апреля 2008 г., Минск. - Ч.1. - С. 138–141.
159. **Федорова, И.А.** Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и при патологии [Текст] / И.А. Федорова, Л.А. Дерюгина, Е.И. Краснова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 5.- С. 45-51.
160. **Цариченко, Д.Г.** Заболевания аномалийных почек и верхних мочевых путей. Современные аспекты диагностики и лечения [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.40 / Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова.- Москва, 2007.- 46 с.
161. **Цветкова, А.С.** организационные основы профилактики врожденных пороков развития и наследственных болезней в условиях Центра планирования семьи и репродукции [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.02.03 / А.С. Цветкова. – М., 2010. – 19с.

162. **Чембарцева, И.В.** Анализ течения и исходов родов у женщин с экстрагенитальной и акушерской патологией [Текст] / И.В. Чембарцева // Информационные технологии: Материалы Всерос. науч.-техн. конф. - Воронеж, 2005. - С. 265-267.
163. **Чугунова, О.Л.** Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей [Текст] / О.Л. Чугунова, Л.Д. Панова // Российск. вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - Т. 55, № 1. - С. 12-20.
164. **Шагова, М.В.** Гигиеническая оценка обеспеченности селеном беременных женщин и детей России [Текст]: автореф. дис. ... к.б.н.: 14.00.07. - Москва, 2000. - 25 с.
165. **Шарков, С.М.** Особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной уроандрологической патологией [Текст] / С.М. Шарков, И.Г. Васильева // Российский педиатрический журнал. - 2010. - №5. - С. 33-35.
166. **Шаршаткин, А.В.** К вопросу о возможности использования для трансплантации почки, имеющей аномалию развития [Текст] / А.В. Шаршаткин, Н.Н. Абрамова, Я.Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 24-26.
167. **Шаршенов, А.К.** Врожденные пороки развития у новорожденных детей г. Бишкек: распространенность, структура, динамика [Текст] / А.К. Шаршенов // ЦАМЖ. – 1998. – Т. 4. – №1. – С. 36–40.
168. **Шретер, А.И.** Природное сырье китайской медицины [Текст] / А.И. Шретер, Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова // Москва, 2004. - Том 1, с.26.
169. Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Горно-Алтайске [Текст] / **Н.Н. Крикунова** и др. // Генетика. - 2004. - Т. 40, № 8. - С. 1138-1144.
170. Эпидемиология и причины заболеваний органов мочевой системы у детей в Приморском крае [Текст] / **В.Н. Лучанинова** и др. // Нефрология. - 2012. - Т.16, №3. - С. 54-60.

171. **Эрман, М.В.** Эволюция гипоплазированной и вторично-сморщенной почек у детей [Текст] / М.В. Эрман // Социальная педиатрия: проблемы, поиски, решения: сб. статей. - М., 2000. - С. 271-273.
172. **Эрман, М.В.** Врожденные пороки сердца у детей с аномалиями развития почек [Текст] / М.В. Эрман, Т.М. Первунина, Е.Е. Грысык // Нефрология. - 2011. -Т. 15, № 4.-С. 102-103.
173. **Эсетов, М.А.** Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития плода в ранние сроки беременности [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. /М.А. Эсетов. – М., 2007. – 42с.
174. **Юрьев, В.В.** Рост и развитие ребенка [Текст] / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, М.М. Хомич. - СПб.: Питер, 2007. - 272 с.
175. **Юшко, Е.И.** Пренатальная урология: вчера, сегодня, завтра [Текст] / Е.И. Юшко // Урология. - 2009. - № 1. - С.75-81.
176. **Ямпольская, Ю.Я.** Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России [Текст] / Ю.Я. Ямпольская, Е.З. Година //Российский педиатрический журнал. - 2005. - № 2. - С.3-43.
177. **Akeson, A.L.** Embryonic vasculogenesis by endothelial precursor cells derived from lung mesenchyme [Text] / A.L. Akeson, B. Weitzel, F. Thompson et al. // Dev. Dyn.- 2000.- V. 217, № 1.-P. 11-23.
178. **Andrew, L.** Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia [Text] / L. Andrew, L. Schwaderer, M. Carlton et al. // Pediatr. Nephrol. - 2007. - Vol. 22. - P. 52-56.
179. **Apocalypse, G.T.** Outcome of apparent ureteropelvic junction obstruction identified by investigation of fetal hydronephrosis [Text] / G.T. Apocalypse et al. //International Urology and Nephrology. - 2003. - Vol. 35. - P. 444 - 448.
180. **Arthur, J.R.** The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals [Text] / J.R. Arthur, G.J. Beckett, J.H. Mitchell // Nutrition Research Reviews. – 1999. - Jun; 12(1): 55-73.
181. Associated anomalies in children with congenital solitary kidney [Text] / **H. Dursun** et al. // Pediatr. Surg. Int. 2005. - 21(6).- P.456 - 465.

182. Associated urologic anomalies in children with solitary kidney [Text] / **K. Kaneyama**, A. Yamataka, S. Satake et al. // J. Pediatr. Surg. 2004. - Jan. - Vol. 39 (1). - P. 85-7.
183. **Birute, P.** Acute kidney injury in pediatric patients: experience of a single center during an 11-year period [Text] / P. Birute, D. Dobilienė, S. Rudaitis // Medicina (Kaunas). - 2010. - № 46 (8). - P. 511-5.
184. **Bischoff, P.** Operative treatment of megaureter [Text] / P. Bischoff // Urol. Intern. - 1961. - № 11. – P. 257 – 261.
185. **Blake, D.R.** Effect of perineal cleansing on contamination rate of mid-stream urine culture [Text] / D.R Blake, L.F. Doherty. // J. Pediatr Adolesc Gynecol. – 2006/ - Feb; 19 (1): 31-34.
186. **Boyd, P.** Armstrong B., Dolk H., Wellesley D. Congenital anomaly surveillance in England: the ascertainment deficiencies in the national system [Text] / P. Boyd, B. Armstrong, H. Dolk, D. Wellesley // BMJ. 2005. - V. 1. - P. 27-37.
187. **Brett, M.S.** De Novo 3q22.1 q24 deletion associated with multiple congenital anomalies, growth retardation and intellectual disability [Text] / M.S. Brett, I.S. Ng, E.C. Lim // Gene.- 2013. -№ 1. – P. 77 – 79.
188. **Calleri, L.F.** Taccani C., Porcelli A. Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What is its role? [Text] / L.F. Calleri, C. Taccani, A. Porcelli // Minerva-Ginecol. 2000. Vol. 52, №3. - P. 49 - 58.
189. **Carr, R.** Neutrophil production and function in newborn infants [Text] // Brit. J. Haematol.- 2000. 110. № 1. - P. 18-28.
190. **Carmichael, S.L.** Hypospadias in California: trends and descriptive Epidemiology [Text] / S.L. Carmichael et al. // Epidemiology. 2003. - V. 14, N 6. - P. 701-706.
191. **Casale, M.** Chronic kidney disease: Mineral metabolite abnormalities and CKD progression [Text] / M. Casale // Nat. Rev. Nephrol. - 2013. - № 1. – P.77 – 78.
192. **Celedon, C.G.** Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidney [Text] / C.G. Celedon, M. Bitsori, K. Tullus // Pediatr. Nephrol. - 2007. - Vol. 22. - P. 1014-1022.

193. Comparison of relative renal function by renal scintigraphy and lateralized creatinine clearance in children with bilateral vesicoureteral reflux [Text] / **S.R. Mindrup** et al. // J. Urology. - 2003. - Vol. 61, № 4.- P. 816-818.
194. Correlation of vesicoureteral reflux with degree of hydronephrosis and the impact of antireflux surgery / **H. Aboutaleb**, S. Bolduc, D.J. Bagli, A.E. Khoury // J. Urology.-2003.- Vol. 170, № 4,- P. 1560-1562.
195. **Cuschieri, A.** Descriptive Epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe [Text] / A. Cuchieri // Am. J. Med. Genet. 2001. - V. 103, N 3. - P. 207-215.
196. **Czeizel, A.E.**, Rockenbauer M., Sorensen H.T. et al. Use of cephalosporins during pregnancy and presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study [Text] / A.E. Czezel et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001c. - V. 184. - P.1289-1296.
197. **Damen-Elias, H.A.** Congenital renal tract anomalies: outcome and follow-up of 402 cases detected antenatally between 1986 and 2001 [Text] / H.A. Damen-Elias, T.P. De Long et al. // Ultrasound Obstetr. Gynecol. - 2005; 25 (2): 134-143.
198. **El – Gomeini, A.** Laparoscopic management of hydronephrosis in children [Text] / A. El – Gomeini // World. J. Urol. - 2004. - 22(6). - P. 415-417.
199. **Elia, M.** The presence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the cervical canal of uterus [Text] / M. Elias, J. Grzesko, R. Siejkowski // Ginecol. Pol. -2005. - Vol. 76, № 1. - P. 28 - 32.
200. **Etzel, R.** Child health and the environment [Text] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2004. – Vol. 158. – P. 188 – 189.
201. **Fredell, L.** Complex segregation analysis of hypospadias [Text] / L. Fredell, L. Iselius, Collins A. et al // Hum. Genet. 2002. - V. 111, N 3. - P. 231-234.
202. **Fricout, G.A.** Quantitative method for analyzing 3-D branching in embryonic kidneys: Development of a technique and preliminary data [Text] / G. Fricout, L.A. Cullen-McEwen, I.S. Harper et al. // Image Anal, and Stereol. - 2002. - V. 21, № 1. - P. 37-41.

203. **Galarreta, C.** Transforming Growth Factor-(31 Receptor Inhibition Preserves Glomerulotubular Integrity During Ureteral Obstruction in Adults but Worsens Injury in Neonatal Mice [Text] / C. Galarreta, B.A. Thomhill, M.S. Forbes // *Am. J. Physiol Renal Physiol.* - 2013. - № 1.- P.371-373.
204. **Game, E.** Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries [Text] / E. Game, C. Stoll, M. Clementi // *Ultrasound Obstet. & Gynecol.* - 2001. - V. 5. - P. 386 - 391.
205. **Gamer, L.W.** Compensatori renal hypertrophy in fasted and fastedrefed rat [Text] / L.W. Gamer, J. Nove, V. Rosen // *Developmental Cell.* - 2003. - V.18, №2. - P. 87-91.
206. **Gbadegesin, RA.** Genetic testing in nephrotic syndrome-challenges and opportunities [Text] / R.A. Gbadegesin, M.P. Winn, W.E. Smoyer // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2013. - № 15.- P. 286 - 289.
207. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults [Text] / **V. Fremeaux-Bacchi** et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2013. - № 1.- P 83 - 86.
208. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia [Text] /**S. Sanna-Cherchi**, G. Caridi, P.L. Weng et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2007. – 22 (10). - P.1675.
209. **Golubkina, N.A.** The Human Selenium Status in 27 regions of Russia [Text] /N.A. Golubkina, G.V. Alfthan // *J. Trace elements med. Biol.* – 1999. - V.13. - P.15 - 20.
210. **Gonzalez-Pedraza A.** Role of bacteria associated with sexually transmitted infections in the etiology of lower urinary tract infection in primary care [Text] / A. Gonzalez-Pedraza, C. Ortiz, R. Mota et al. // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* - 2003. - Vol.21, №.2. - P.89-92.
211. **Grenda, R.** Steroid withdrawal in renal transplantation [Text] / R. Grenda // *Pediatr. Nephrol.*- 2013. - № 1.- P. 121 - 128.

212. **Harmsen, M.** Management of childrens urinary tract infections in Dutch family practice: a cohort study [Text] / M. Harmsen, M. Wensing, J. Braspenning //BMC Fam. Pract. 2007. - V.13. - P.8 - 9.
213. **Hogg, R.J.** National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratisfaction [Text] / R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemeley // Pediatrics. - 2003. - Vol. 111. - P. 1416 - 1421.
214. **Hsieh, M.Y.** Rare Case of Atrophic Ectopic Kidney With Giant Hydronephrosis in a 7-Year-Old Girl [Text] / M.Y. Hsieh, M.S. Ku, T.F. Tsao // J. Urology.- 2013. - № 1.- P.231 - 239.
215. **Hughes, I.A.** Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction [Text] / I.A. Hughes, K. Northstone, J. Golding // Arch. Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. - 2002. - V. 87. - P. F150 - F151.
216. **Janghorbani, M.** The selenite-exchangeable metabolic pool in humans: a new concept for the assessment of selenium status [Text] / M. Janghorbani et al. // Amer. J. Clin. Nutr, 1990. - V.51. - P. 670 - 677.
217. **Jaoude, P.A.** Congenital versus acquired solitary kidney is the diferense relevant? [Text] / P.A. Jaoude, L. Dubourg, J. Bacchetta et al. // Oxford Journalis. Nefrology Dialysis Translantation. - 2011. - Vol. 26, №7. - P. 2188-2194.
218. **Jeong, H.J.** Glomerular growth under cyclosporine treatment childhood nephrotic syndrome [Text] / H.J. Jeong, J.H. Kim, P.K. Kim, I.J. Choi // Clin. Nephrol. - 2001. - V. 55, № 4.- P. 289 - 296.
219. **Kawakami, S.** PPARy ligands suppress proliferation of human urothelias basal cells in vitro [Text] / S. Kawakami, G. Arai, T. Hayashi et al. // J. Cell. Physiol. - 2002. - V. 191, № 3.- P. 310 - 319.
220. **Kilic, D.** Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in Patients with Non-Gonococcal Urethritis [Text] / D. Kilic, M.M. Basar, S. Kaygusuz et al. // Jpn. J. Infect.Dis. 2004. - Vol. 57, №1.- P. 17 - 20.

221. **Kim, J.J.** The demographic characteristics of children with chronic kidney disease stages 3-5 in South East England over a 5-year period [Text] / J.J. Kim, C.J. Booth, S. Waller, P. Rasmussen // Arch Dis Child. - 2013. - № 1.- P.324 - 327.
222. **Kishi, T.** Ubiquinone redox cycle as cellular antioxidant defence system [Text] /T. Kishi, T. Takahashi, A. Usui, T. Okamoto // Biofactors. - 1999. - V.10, № 2-3 - P.31 - 38.
223. **Krzemien, G.** Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney [Text] / G. Krzemien, I. Kostro, J. Woinar et al. // J. Appl. Genet. - 2006. - Vol. 47(2). - P. 171-176.
224. **Kuroki, A.** Management of Chronic Kidney disease - preventing the progression of renal disease [Text] / A. Kuroki, T. Akizawa // Nippan Rinsho. - 2008. - Vol. 66, № 9. - P. 1735 - 1746.
225. **Larisa, M.S.** Plasma selenium, zinc, and T-lymphocytes in gastrointestinal Chagas' disease [Text] / M.S. Larissa // MAI 39/04. - Aug 2001. - p. 1118
226. **Lin, C.Y.** The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors of children undergoing urinary screening [Text] / C.Y. Lin. // Pediatr. Nephrol. - 2002. - № 14.- P. 953-959.
227. **Mahant, S.** , Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection [Text] / S. Mahant, J. Friedman, C. MacArthur // Arch. Dis. Child..-2002. - Vol. 86. - №6. - P.419-420.
228. **Martinez-Frias, M.L.** Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain [Text] / M.L. Martinez-Frias, D. Prieto, L. Prieto et al. // Birth. Defects Res. - 2004. - V. 70, № 2. - P. 75-81.
229. **McGowin C.L.** High-throughput multistrain polymerase chain reaction quantification of Chlamydia trachomatis from clinical and preclinical urogenital specimens [Text] / C.L. McGowin, G.C. Whitlock, R.B. Pyles // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 2009 Jun; 64(2): 117-123.
230. **McMullen, S.** Sex-specific effects of prenatal low-protein and carbenoxolone exposure on renal angiotensin receptor expression in rats [Text] / S. McMullen, S.C. Langley-Evans // Hypertension. - 2005. - V. 46, № 6. - P.1374-1380.

231. **Mersereau, P.** Spina bifida and Anencephaly before and after Folic acid Mandate United States, 1995-1996 and 1999-2000 [Text] / **P. Mersereau, K. Kilker, H. Carter et al.** // CDC. - 2004. - V. 53, N17. -P. 362-365.
232. **Miller, J.M.,** Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women [Text] / J.M. Miller, D.H. Martin // Drugs. – 2000. - vol.60. - p. 597 - 605.
233. **Mukarami, M.** Proteinuria screening for children [Text] / M. Mukarami // Int. - 2005. - Vol. 94. - P. 23-27.
234. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of urinary tract in children [Text] / **T. Merrot, D.B. Lumenta, S. Tercter, L. Cendron** //J. Urology. - 2006. - V. 67(3). - P.603-610.
235. **Murer, L.** Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia [Text] / **L. Murer, E. Benetti, L. Artifoni** // Pediatr. Nephrol. - 2007. - Vol. 22(6). - P. 788-797.
236. **Myers, M.T.** Applegate. Unenhanced helical CT in the evaluation of the urinary tract in children and young adults following urinary tract reconstruction: comparison with sonography [Text] / M.T. Myers, S. Jack, J. Carlos, E. Kimberly //Pediatric Radiology. - 2001. - Vol. 31, № 3. - P. 135 - 139.
237. **Nasr, S.H.** Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults [Text] /S.H. Nasr, J. Radhakrishnan, V.D. Agati // Kidney Int. - 2013. - № 1. – P.341-345.
238. **Nijman J.M.** Prenatal ultrasonic detection of asymptomatic urogenital abnormalities: advantages and disadvantages [Text] / J.M. Nijman. // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2000; 144 (7): 310-312.
239. **Niimura, F.** The rennin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract [Text] / F. Niimura, V. Kon, I. Ichikawa // Curr Opin Pediatr. - 2006. Vol. 18(2). - P. 161-166.
240. **Nurnberger, A.** Subapical localization of the dopamine D3 receptor in proximal tubules of the rat kidney [Text] / A. Nurnberger, Rabiger M., Mark A. et al. // J. Histochem. and Cytochem.- 2004. - V. 52, № 12. - P. 1647-1655.

241. **Olczak-Kowalczyk, D.** The status of dental and jaw bones in children and adolescents after kidney and liver transplantation [Text] / D. Olczak-Kowalczyk, D. Gozdowski, J. Pawlowska // *Ann Transplant.* - 2012. - № 12. - P.72-81.
242. **Oliver, J.** Metanephric mesenchyme contains embryonic renal stem cells [Text] / J.A. Oliver, J. Barasch, J. Yang et al. // *Amer. J. Physiol.*- 2002. - V. 283, №4, Pt. 2. - P. F799-F809.
243. **Pal, S.** New murine model for the study of Chlamydia trachomatis genitourinary tract infections in males [Text] / S. Pal, E.M. Peterson, L.M. de la Maza // *Infect Immun.* 2004 Jul; 72(7): 4210-4216.
244. **Palvin, N.L.** Implementing Chlamydia screening: what do women think? A systematic review of the literature [Text] / N.L. Palvin, J.M. Gunn, R. Parker, C.K. Fairley et al. // *BMC Public Health*, 2006, vol.6, p.221-232.
245. Prevalence of congenital kidney and urinaria tract anomalies in neonatal infants [Text] / **P. Czarniac**, W. Kosiak, W. Choinnick, E. Krol // *Przeql. Lek.* - 2006. - V. 63 (Suppl. 3). - P. 124-130.
246. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis [Text] / **Y. Hamasaki** et al. // *Pediatr Nephrol.* - 2013. - №1. - P.341-345.
247. **Rasmussen, S.A.** Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study [Text] / S.A. Rasmussen, R.S. Olney, L.B. Holmes et al. // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2003. - V. 67, N3. - P. 193-201.
248. **Renfang, S.** Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract [Text] / S. Renfang, V. Yosypiv // *Pediatr. Nephrol.* - 2011. - № 3. - P. 353-364.
249. **Reefhuis, J.** Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta 1968-2000: teenager or thirty - something, who is risk? [Text] / J. Reefhuis, M.A. Honein // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2004. - V. 70, N 9. - P. 572-579.
250. **Ritter, M.** Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity [Text] / M. Ritter, J. Lopez-Camelo, E.E. Castilla // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2004. - V. 70, N 1.- P. 13-19.

251. **Roth, K.S.** Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children [Text] / K.S. Roth, H.P. Koo, S.E. Spottwood, J.S. Chan // Clin. Pediatr. - 2002. - Vol. 41, №5,- P. 309-314.
252. **Sastre, J.B.L.** Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies [Text] / J.B.L. Sastre, A.R. Aparicio, G.D. Coto et al. // Pediatr. Nephrol. - 2007. - Vol. 22. - P. 1735-1741.
253. «Selenium and its mineral compound» / **C. Morel** et al. // Fiche Toxicologique № 150. Institute national de recherche et de securite. Cahiers de notes documentaries - Securite et hygiene du travail. - Paris, 1980 - No 1244-98-80. - p.181-185.
254. **Seto, T.** Trend of congenital anomalies over 20 years ascertained by population-based monitoring in Ishikawa Prefecture, Japan [Text] / T. Seto, H. Nakagawa, Y. Morikawa et al. // Congenit. Anom. 2003. - V. 43, N 4. - P. 286-293.
255. **Schwaderer, A.L.** Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis [Text] / A.L. Schwaderer, C.M. Bates, K.M. McHugh // Pediatr. Nephrol. - 2007. - V. 22(1). - P.52-58.
256. **Sfakianaki, G.** Renal scintigraphy in infants and children [Text] / G. Sfakianaki, E. Sfakianaki // J. Urology. - 2001; V.57; 6: 1167-1177.
257. **Simoni, F.** Megaureter: classification, pathophysiology, and management [Text] / F. Simoni, L. Vino, C. Pizzini et al. // Pediatr. Med. Chir. - 2000. -Vol.36, №4. - P. 15-24.
258. **Singh, G.** Nutrition, Body Size and Kidney Dimensions in Aboriginal Children [Text] / G. Singh // Nephrology. - 2000. - Vol. 5. (Suppl.). - P. 68.
259. **Sipek A.** Abdominal wall defects from 1961 to 2000 - incidence, prenatal diagnosis and prevalence be maternal age [Text] / A. Sipek, V. Gregor, J. Horacek et al. // Ceska. Gynecol. - 2002. - V.67, N 5. - P. 255-260.
260. **Srugo I.** Agents of non-gonococcal urethritis in males attending an Israeli clinic for sexually transmitted diseases [Text] / I. Srugo, J. Steinberg, R. Madeb et al. // Isr. Med. Assoc. J. - 2003. - Vol.5, №.1. - P.24-27.

261. **Stepensky, D.** Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation [Text] / D. Stepensky et al. // Journ. of Controlled Release. 2001. - Vol. 71. – N 3. - P. 107-115.
262. **Stoll, C.** Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies [Text] / C. Stoll et al. // Ann. Genet. 2002. - V. 45, N 3. - P. 115-121.
263. **Strauss, A.** Fetal obstructive uropathy - diagnosis and possible treatment [Text] /A. Strauss et al. // Z. Geburtsh. Neonatol. 2001; 205 (3): 117-121.
264. **Taikova, V.** Effect of selenium on the growth characteristics of *Astragalus dasyanthus* (Pall.) in culture in vitro [Text] / V. Taikova, L. Teplitskaya // Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 157-162.
265. **Takanashi, Kaori.** Detection and measurement of urinary 2-hydroxyestradiol 17- sulfate, a protential placental antixidant during pregnancy [Text] / K. Takanashi, H. Takashi, K. Tomohiro et al. // Clin. Chem. - 2000. - № 3.- P. 373 - 378.
266. The demographic characteristics of children with chronic kidney disease stages 3-5 in South East England over a 5-year period / **J.J. Kim** et al. // Arch. Dis. Child.- 2013. - № 1. – P. – 77 -81.
267. **Tsuchiya, M.** Ultrasound screening for renal and urinary tract anomalies in healthy infants [Text] / M. Tsuchiya, M. Hayshida, T. Yanagihara // Pediatrics international. - 2003. - Vol. 45. - P. 617-623.
268. Two new point mutations at A 2062 associated with resistance to 16-membered macrolide antibiotics in mutant strains of *Mycoplasma hominis* [Text] /**P.M. Furneri**, G. Rappazzo, M.P. Musumarra et al. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2001. - № 45.- P. 2958-2960.
269. Ultrasound grade of hydronephrosis and severity of renal cortical damage on 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scan in infants with unilateral hydronephrosis during followup and after pyeloplasty [Text] / **R. Konda**, K. Sakai, S. Ota, et al. // J Urol.-2002. - Vol. 167.- №5. - P. 2159-2163.

270. **Uuskula, A.** Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as Sexually transmitted agents [Text] / A. Uuskula, P.K. Kohl // *Int. J. STD AIDS.* - 2002. - № 13. - P. 79-85.
271. **Varela, J. A.,** Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. [Text] / J.A. Varela, M.J. Otero, L. Garcia et al. // *Sex Transm. Dis.* - 2003. - Vol.30, №4. - P. 280-283.
272. **Vise, P.D.** The kidney: from normal development to congenital disease [Text] /P.D Vise, A.S. Woolf, J.B.L. Bard // Academic Press, Boston. - 2003.
273. **Wang, M.** Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with hantaan virus infections [Text] / M. Wang, J. Wang, T. Wang // *PLoS One.* - 2013. - № 8. - P. 532-536.
274. **Warady, B.A.** Chronic kidney disease in children: the global perspective [Text] / B.A. Warady // *Pediatr. Nephrol.* - 2007. - Vol. 22. - P. 1999-2099.
275. **Ward, M.** Folic acid supplements to prevent neural tube defects: trends in East of Ireland 1996-2002 [Text] / M. Ward, J. Hutton, R McDonnell et al. // *Ir. Med. J.* 2004. - V. 97, N 9. - P. 274-276.
276. **Westland, R.** Risk Factors for Renal Injury in Children With a Solitary Functioning Kidney [Text] / R. Westland, R.A. Kurvers, J.A. van Wijk, M.F. Schreuder // *Pediatrics.* - 2013. - № 1. - P. 142-143.
277. **Woolf, A.S.** Evolving Concepts in Human Renal Dysplasia [Text] / A.S. Woolf, K.L Price, P J. Scambler, P J. Winyard // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15(4). - P. 998-1007.
278. **Woolf, A.S.** Renal hypoplasia and dysplasia: starting to put the puzzle together [Text] / A.S. Woolf // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol.17. - P. 2647-2649.
279. **Yap, H.K.** Role of urinary screening programmers in children in the prevention of chronic kidney disease [Text] / H.R. Yap // *Ann. Acad. Med. Singapore.* - 2005. - Vol. 34. - P. 37.
280. **Yiee, J.** Management of fetal hydronephrosis [Text] /J. Yiee, D. Wilcox // *Pediatric Nephrology.* 2008. - Vol. 23. - P. 347-353.

281. **Yilmaz, T.** Ultrasonographic Screening of Newborns for Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tracts [Text] / T. Yilmaz, S. Zeliha, Y. Cengiz // *Pediatric Urology*. - 2010. - № 7.- P. 161-167.
282. **Yoshida Takashi.** Phylogeny-Based rapid identification of mycoplasmas and ureplasmas from urethritis patients [Text] / T. Yoshida, Shin-Ichi Maeda, Takashi Deguchi // *J. of Clin. Microb.* – 2002. - vol.40 - p. 105-110.
283. **Zahoi, D.E.** Morphological types of arterial segmentation of the renal parenchyma in the case of the single renal artery [Text] / D.E. Zahoi // *Morphological newsletter (supplement)*. - 2004.- № 1-2.- P.130.
284. **Zhu, J.** An epidemiological investigation of anotia and microtia in China during 1988-1992 [Text] / J. Zhu, Y. Wang, G. Zhou // *Zhonghua Er Bi Yan Ke Za Zhi*. 2000. - V. 31, N 1.- P. 62-65.
285. **Zhuchenko, L.** Monitoring System of Moscow Region, Russia [Text] / L. Zhuchenko // *Annual Report 2007 with data for 2005*. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Published by the International Centre for Birth Defects. Director P. Mastroiacovo. - Roma – Italy, 2008. - P. 230-233.
286. **Zlotogora, J.** Surveillance of neural tube defects in Israel [Text] / J. Zlotogora, Y. Amtai, D.N. Kaluski et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* 2002. - V. 4. - P. 1111-1114.