

© О. В. Лавренчук, І. В. Багдасарова, В. Э. Дріянська, Л. В. Король, Г.Д. Суслова, 2016

УДК 6016.61 – 002.3 – 036.87:579.61] – 053.2

О. В. ЛАВРЕНЧУК, І. В. БАГДАСАРОВА, В. Э. ДРІЯНСЬКА, Л. В. КОРОЛЬ, Г.Д. СУСЛОВА
ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ**O. V. LAVRENUCHUK, I. V. BAGDASAROVA, V.E. DRIYANSKA, L.V. KOROL, G.D. SUSLOVA**
PREDICTORS OF PROGRESSION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: пієлонефрит, діти, β 2-мікроглобулін, альбумінурія, лізосомальні ферменти, хронізація і прогресування.**Key words:** pyelonephritis, children, β 2-microglobulin, albuminuria, lysosomal enzymes, chronicity and progression.**Резюме.** Пошук нових діагностичних можливостей прогнозування несприятливого перебігу хронічного ПН у дітей є актуальним питанням сьогодення. Для визначення ступеня ураження ниркової паренхіми і структурно-функціональних змін нирок інформативним є дослідження рівня ферментурії, аналіз її зв'язку з альбумінурією та профіброзуючими факторами росту.

Метою роботи було визначення предикторів прогресування хронічного ПН у дітей за оцінкою функціонального стану нирок в динаміці спостереження.

Матеріали і методи: у відділенні дитячої нефрології ДУ "Інститут нефрології НАМН України" на базі ДКЛ №7 міста Києва була обстежена 191 дитина протягом 5 років віком від 3 до 17-ти років.

Результати: в групі дітей з прогресуючим рецидивуючим перебігом хронічного ПН спостерігався найвищий достовірний рівень β 2-МГ сечі порівняно з групами хворих, що не мали частих рецидивів і одужали ($p < 0,001$). Для визначення порушення канальцевої функції нирок, було проаналізовано співвідношення β 2-МГ сечі і сироватки крові з рівнем активності реноспецифічних ферментів НАГ і НАГ-В у хворих на хронічний рецидивуючий ПН і встановлені значущі коефіцієнти парних кореляцій між рівнями β 2-МГ сироватки крові і сечі та активністю НАГ і НАГ-В сечі. Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями МАУ та ТФР- β , що є профібротичним фактором ($r=0,48$, $p < 0,001$) і визначено значне підвищення його рівня у хворих на хронічний ПН. Проведений покроковий множинний лінійний регресійний аналіз дозволив встановити достовірний зв'язок між показником зниження ШКФ за рік (за яким визначається прогресування) та рівнями β 2-МГ крові, ТФР- β , β 2-МГ сечі, МАУ та показниками реносцинтиграфії - ЕНПстанд, % включення РФП до 180 хв.Висновки. Предикторами прогресування пієлонефриту у дітей є: підвищена активність лізосомальних ферментів НАГ і НАГ В, збереження підвищеного рівня β 2-МГ сироватки крові і сечі незалежно від ступеня активності запального процесу в нирках і альбумінурія.**Summary.** Introduction The search for new diagnostic capabilities adverse forecasting of chronic pyelonephritis in children is a pressing issue today. To determine the degree of destruction of renal parenchyma, structural and functional changes in kidney informative study of fermenturiyi, analyze its relationship with albuminuria and profibrozuuyuchymy growth factors. The aim was to identify predictors of progression of chronic pyelonephritis in children to assess the level of kidney function in dynamic observation.

Materials and Methods: Pediatric Nephrology at the Department of SI «Institute of Nephrology AMS of Ukraine» at the CST №7 of Kyiv was examined 191 child over 5 years in age from 3 to 17 years.

Results: In the group of children with progressive chronic pyelonephritis relapsing course 2β -MG urine compared with groups of 2β -MG there PN highest level of reliable patients who had not frequent relapses and recovered ($p < 0.001$). To determine infringement tubular renal function, analyzed the β 2-MG urine and serum levels with enzyme activity NAG, NAG B and in patients with chronic pyelonephritis and established significant coefficients of paired correlation 2β -MG serum and urine β 2-MG between levels and activity Nag, NagB in urine. Discovered reliable positive correlation between levels of albuminuria and TGF- β , which is profibrotichnym factor ($r = 0,48$, $p < 0.001$) and identified a significant increase in its levels in patients with chronic pyelonephritis. Conducted stepwise multiple linear regression analysis revealed a reliable connection between the measure glomerular filtration rate decline per year (which is determined by progression) and β 2-MG levels of blood TGF- β , β 2-MG in urine, albuminuria and indicators renoscintigraphy - ENPstand% inclusion RFP 180 min.Conclusions. Predictors of progression of pyelonephritis in children are: increased activity of lysosomal enzymes, maintaining elevated levels β 2-MG serum and urine regardless of the degree of inflammatory activity in the kidneys and albuminuria.**Лавренчук Ольга Василівна**
lvi_lov@meta.ua

ВСТУП. Захворювання на пієлонефрит (ПН) виникає в дитячому віці, але хворі страждають від нього все подальше життя через прогресування ПН і формування хронічної ниркової недостатності (ХНН), що знижує якість життя пацієнтів та веде до інвалідизації і економічно затратних методів лікування (діалізна терапія, трансплантація нирки). Тому на сьогоднішній час актуальним став пошук нових діагностичних можливостей прогнозування прогресуючого перебігу хронічного ПН у дітей.

Безперечним критерієм хронізації ПН є ступінь ушкодження тубулоінтерстиціальної тканини нирок [2, 3]. Одним з інформативних та високочутливих показників функціонального стану проксимальних канальців є визначення рівня активності ферментів сечі – при виникненні та прогресуванні патологічного процесу в нирках вони посилюється за рахунок викиду з зруйнованих органел гідролітичних ензимів [10]. Найбільше діагностичне значення мають N-ацетил- D-глюкозамінідаза (НАГ) та її термостабільний ізофермент (НАГ-В), що розташовані, переважно, у лізосомах клітин тубулярного епітелію проксимального відділу нефрону. Реноспецифічність цих ферментів підкреслює ідентичне співвідношення ізоферментів НАГ сечі та ниркової тканини у здорових людей. За умов патології, це співвідношення порушується, також при ПН зростає відсоток термостабільної НАГ В [17, 18].

Для оцінки прогнозу структурно-функціональних змін в нирках інформативним є дослідження характеру ферментурії та аналізу її зв'язку з альбумінурією і профіброзуючими факторами росту для визначення ступеня ураження ниркової паренхіми на фоні склерозу.

Одним з факторів несприятливого перебігу ПН є підвищення рівнів β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ) в крові та сечі хворих. β 2-МГ синтезується імункомпетентними клітинами, і його рівень в сироватці крові обумовлений станом базальної мембрани клубочків, частина пептиду реабсорбується та катаболізується в проксимальних канальцях нирок, що забезпечує його стабільний рівень в сечі [1,15,16]. Зростання концентрації сироваткового β 2-МГ відбувається вже за умов субклінічного порушення функції нирок клубочкової локалізації, а збільшення вмісту пептиду в сечі свідчить про тубулярні ураження. На сучасному етапі відсутні роботи по вивченню можливого взаємозв'язку рівнів ферментурії та β 2-МГ.

За останні роки доведена прогностична інформативність альбумінурії (АУ). Визначено, що погіршення прогнозу спостерігається при досить малій (менше 30 мг/добу) кількості екскреції альбуміну, що стало аргументом на користь перегляду визначення мікроальбумінурії. Тому в літературі пропонується градація на оптимальну АУ (менш 10 мг/добу), нормальну АУ (10-20 мг/добу) и нормально підвищену АУ (20-30 мг/добу) [6, 9, 18]. Ідеальним є мінімальний рівень АУ або її відсутність, тому що навіть аль-

бумінурія низьких величин відображає значне погіршення загального прогнозу за рахунок зростання ниркових та серцево-судинних ускладнень.

Одночасне визначення екскреції з сечею β 2-МГ і альбуміну вважається інформативним методом відокремлення гломерулярної від тубулярної протеїнурії. β 2-МГ вільно фільтрується клубочками і повністю реабсорбуються проксимальними канальцями. Тому збільшений рівень АУ та β 2-МГ в сечі при нормальному рівні їх у крові свідчить про порушення канальцевих функцій нефрону. Високий кореляційний зв'язок між β 2-МГ, ступенем рефлюкса та розвитком нефросклерозу доведений [17], але клінічних досліджень серед дітей хворих на ПН в літературі не представлено [18].

Основним діагностичним методом, що поєднує можливість вивчення анатомо-топографічних особливостей і функціонального стану нирок з кількістю функціонуючої паренхіми є реносцинтиграфія (РС) [4, 5, 7, 12, 14, 16].

Все вище зазначене дозволило сформулювати мету нашої роботи: визначення предикторів прогресування хронічного ПН у дітей за оцінкою функціонального стану нирок в динаміці спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Рівень β 2-МГ в крові і сечі визначено у 191 дитини протягом 5 років динамічного спостереження згідно протоколу «БЕТА2 -МИКРО». Всі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1 група - діти, що одужали, 2 група – трансформація гострого ПН в хронічний, 3 група – прогресування хронічного ПН з порушенням функціонального стану нирок. За норму вважались показники пептиду в крові і сечі здорових дітей, які склали – $1,52 \pm 0,14$ і $0,09 \pm 0,03$ мг/л, відповідно. У 22 хворих співставлено рівні активності реноспецифічних ферментів (НАГ, НАГ В) з рівнем β 2-МГ сечі і сироватки. За основу визначення загальної активності НАГ взято методика А. А. Покровського і Тутельян, визначення активності термостабільного ізоферменту НАГ В виконувалось за методикою Цветкова.

Вміст АУ визначали в лабораторії Synlab-Ukraine LTD - за допомогою стандартного набору «АЛЬБУМИН (мікроальбумінурія)» ЗАО «Фирма ГАЛЕН» в ранішній сечі всім дітям, а у хворих з активним процесом - в динаміці (до і після лікування). За норму взято результати дослідження 10 дітей без ниркової патології ($2,0 \pm 0,51$ мг/л). Визначення рівнів ТФР- β в сироватці крові досліджено на аналізаторі Stat Fax 303 Plus з використанням імунферментного аналізу (тест-системи «Diacclone», Франція; TRG, США), межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У всіх хворих на ПН, незалежно від варіанту захворювання, констатовано збільшення рівнів β 2-МГ в крові і сечі (табл.1)

Таблиця 1

Концентрація β2-МГ в досліджених середовищах у дітей з різними формами ПН (M±SD, мг/л)

Клінічна група	Середовище	
	сироватка	сеча
гострий необструктивний ПН	3,7 ± 0,7	0,90 ± 0,90*
гострий обструктивний ПН	4,0 ± 0,7	1,90 ± 0,11*
хронічний необструктивний ПН	4,8 ± 1,1	0,60 ± 0,12*
хронічний обструктивний ПН	4,7 ± 0,4	0,90 ± 0,41*
Практично здорові	1,5 ± 0,1	0,09 ± 0,03

Примітка. *p<0,05 порівняно з практично здоровими.

Враховуючи те, що β2-МГ традиційно вважали індикатором канальцевих порушень, його високі рівні на протязі всього періоду спостереження, свідчать про ураження тубуло-інтерстиціального апарату нирок, особливо у хворих з обструктивними формами ПН, та порушення внутрішньониркової гемодинаміки і/або є

ознаками розвитку інтерстиціального склерозу [3, 8].

Для визначення порушення канальцевої функції нирок, було проаналізовано співвідношення β2-МГ сечі і сироватки крові з реноспецифічними ферментами НАГ і НАГ-В сечі 22 хворих з хронічним рецидивуючим ПН (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки показників β2-МГ сироватки крові і сечі і активності НАГ і НАГ-В сечі у дітей з хронічним ПН

	НАГ	НАГ-В	β2-МГ сироватки	β2-МГ сечі
НАГ		r = 0,81 p < 0,001	r = 0,57 p = 0,006	r = 0,53 p = 0,01
НАГ-В	r = 0,81 p < 0,001		r = 0,27 p > 0,05	r = 0,45 p = 0,03
β2-МГ сироватки	r = 0,57 p = 0,006	r = 0,27 p > 0,05		r = -0,01 p > 0,05
β2-МГ сечі	r = 0,53 p = 0,01	r = 0,45 p = 0,03	r = -0,01 p > 0,05	

Представлені дані доводять діагностичну інформативність та достовірність показників β2-МГ сироватки крові і сечі, лізосомальних ферментів

сечі як маркерів функціонального стану канальцевого апарату нирок (рис. 1).

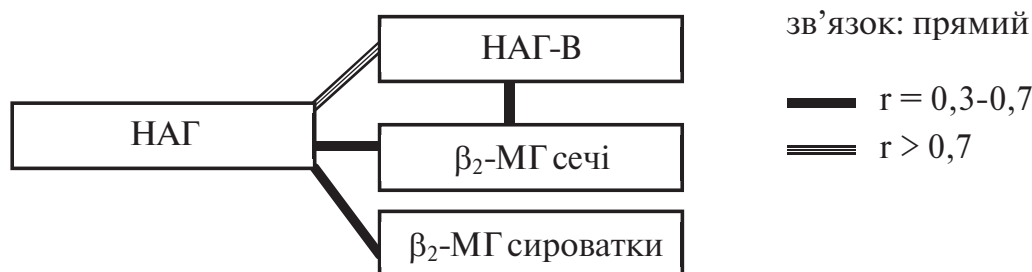


Рис. 1. Значущі коефіцієнти парних кореляцій між рівнями β2-МГ сироватки крові і сечі та активністю НАГ і НАГ-В сечі у дітей, хворих на хронічний ПН (кореляційна плеяда)

Визначені результати свідчать про можливість застосування показників рівня активності лізосомальних ферментів і рівнів β2-МГ як предикторів раннього порушення функціонального стану ни-

рок у дітей з хронічним ПН, до наявності їх ознак по загальноприйнятим біохімічним аналізам крові.

Ретроспективно проаналізовані рівні пептиду в сироватці крові і сечі хворих групи катамнестич-

ного спостереження для визначення факторів хронізації і прогресування ПН, залежно від наслідків захворювання. Всі пацієнти спостерігалися протягом 5 років і були розподілені на 3 групи: 1 група

- діти, що одужали, 2 група – гострий ПН трансформувалася в хронічний, 3 група – прогресування хронічного ПН з порушенням функціонального стану нирок (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Прогнозування хронізації або прогресування залежно від рівня β 2-МГ сироватки крові (мг/л)

Клінічна група	Кількість хворих	Показник
Видужання	66	2,60 (1,7; 3,3)
Хронізація (рецидування)	85	3,20 (2,0;5,0)
Прогресування (розвиток ХНН)	40	3,70 (2,65; 4,9)

Примітки: 1. Дані представлені як медіана (25;75 перцентилі);
2. $p=0,003$ між групами (тест Крускала-Уоллеса).

Таблиця 4

Прогнозування хронізації або прогресування залежно від рівнів β 2-МГ сечі (мг/л)

Клінічна група	Кількість хворих	Показник
Видужання	66	0,08 (0,02; 0,30)
Хронізація (рецидивування)	85	0,40 (0,14; 0,85)
Прогресування (розвиток ХНН)	40	0,30 (0,1; 1,22)

Примітки: 1. Дані представлені як медіана (25;75 перцентилі);
2. $p<0,001$ між групами.

Найвищий достовірний рівень 2-МГ сечі спостерігався в групі дітей з прогресуючим перебігом хронічного ПН, порівняно з групами хворих на хронічний ПН без рецидивів і одужанням ($p < 0,001$). Незважаючи на велику кількість хворих на хронічний рецидивуючий ПН, лише у невеликій кількості пацієнтів відмічено початок формування ниркової недостатності.

Рівень АУ в сечі досліджувався у хворих з різними варіантами та стадіями активності ПН. Залежно від рівня АУ всі пацієнти були розподілені на 4 групи: 1. 0-10 мг/добу; 2. 10 – 20 мг/добу; 3. 20-30 мг/добу 4. 30 мг/добу і більше (табл. 5).

Таблиця 5

Рівні альбумінурії залежно від варіанту ПН і його активності (n/%)

Клінічна група	ПН					
	гострий первинний		хронічний первинний		хронічний вторинний	
	активна стадія (n = 14)	ремісія (n = 6)	активна стадія (n = 20)	ремісія (n = 6)	активна стадія (n = 20)	ремісія (n = 19)
1 група	10/71,4	4/66,7	9/45,0	4/66,7	7/35,0	10/52,6
2 група	4/28,5	2/33,3	6/30,0	2/33,3	4/20,0	5/26,3
3 група			1/5,0		2/10,0	2/10,5
4 група			4/20,0		7/35,0	2/10,5

Примітка: достовірність відмінностей наведено в тексті.

У дітей з хронічним первинним ПН переважала оптимальна та нормальна мікроальбумінурія – 45,0% і 30,0%, однак при цьому у 25,0% хворих спостерігалась висока нормальна та підвищена АУ (3, 4 групи) ($p = 0,104$). При хронічному обструктивному ПН значно зросла кількість хворих з підвищеним рівнем АУ. В активній стадії хронічного вторинного ПН у 10% дітей спостерігалась нормально

збільшена АУ (3 група) і у 35% - висока (4 група), незважаючи на проведену терапію і констатування клініко-лабораторної ремісії, у 21,0% хворих рівень АУ зберігався підвищеним (більше 30 мг/добу) при цьому вірогідної залежності показників від гостроти ПН не визначено ($p < 0,015$).

За даними літератури, ТФР- β виступає ключовим фактором, що індукує утворення екстрацелю-

лярних матриксних протеїнів та є прогнозонегативним маркером ризику розвитку інтерстиціального фіброзу нирок [11, 13]. За нашим дослідженням у всіх хворих, особливо з хронічним вторинним ПН, рівень ТФР-β в сироватці крові був значно підви-

щеним, тому проводилось співставлення його рівня з АУ. Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями АУ та ТФР-β ($r = 0,48, p < 0,001$) (рис. 2).

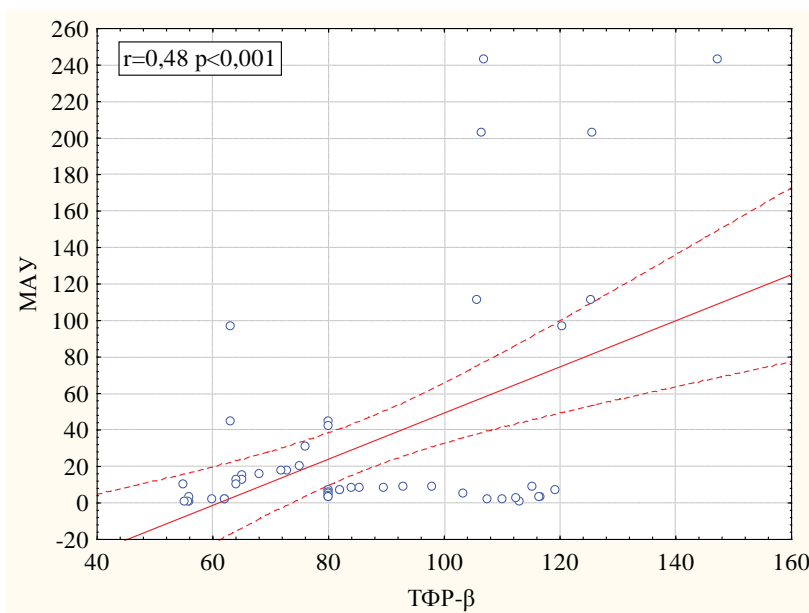


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями ТФР-β та АУ у дітей з ПН

Досліджена закономірність дає змогу розцінювати зростання рівня АУ, як раннього маркера хронізації запального процесу на стадії ендотеліального ушкодження інтими, та опосередкованим предиктором прогресування патологічного процесу в нирках. Це було доведено порівнянням рівнів

АУ з показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованими за Шварцом.

В групі спостереження – хворі на хронічний первинний ПН, у 25 % дітей відмічались нормально підвищені і високі рівні АУ (3, 4 групи) за нормальних показників ШКФ (рис. 3).

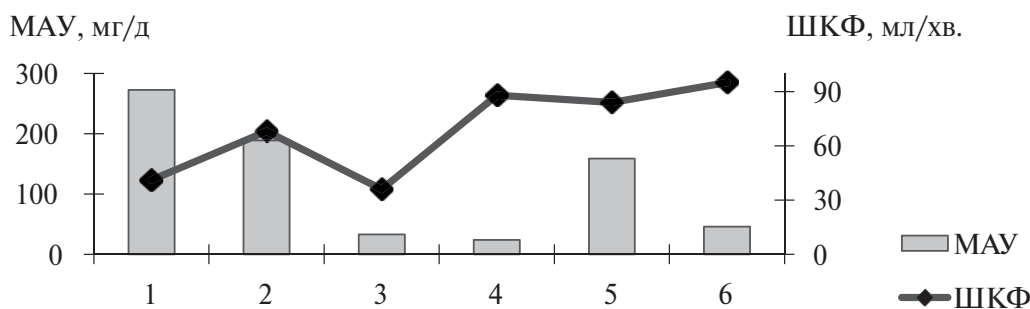


Рис. 3. Взаємозв'язок показника ШКФ з рівнем АУ

В групі хворих на хронічний обструктивний ПН зростання АУ за нормальної ШКФ відмічено у 16,3 % пацієнтів, а високий рівень АУ на фоні уповільненої ШКФ - у 26,5 % дітей.

Таким чином, доведено, що показники АУ були стабільно підвищеними у дітей з вторинним хронічним ПН, а у хворих на первинний хронічний ПН, нормалізувались після досягнення ремісії. Встановлений взаємозв'язок уповільнення ШКФ з підвищенням рівня АУ в динаміці спостереження дає можливість застосування цього показника як раннього маркера ендотеліальної дисфункції і прогностично несприятливого перебігу хронічного ПН.

Аналіз частоти ураження ниркової тканини при використанні різних РФП у дітей в залежності від давності ПН дозволив відмітити, що у хворих з хронічним ПН спостерігалось більш виражене зниження каналцевих та клубочкових функцій нирок, особливо у дітей з обструктивною формою захворювання. Так при РСГ з 99mTc-ДТПА зниження клубочкової фільтрації відмічалось у 65,6 % дітей з обструктивним та у 12,5% - з не обструктивним ПН. Дослідження каналцевих функцій з РФП 99mTc-МАГЗ визначило найбільше зниження ефективності ниркового плазматому у дітей з хронічним ПН, серед яких переважали хворі з об-

структивними формами (70,6 %) на відміну від не обструктивних форм ПН – 29,4 %.

Підсумовуючи результати вивчення показників функціонального стану нирок – рівнів активності лізосомальних ферментів, рівнів β 2-МГ сироватки крові і сечі, альбумінурії, реносцинтиграфії (РСГ) з різними радіофармацевтичними препаратами (РФП) для визначення предикторів прогресування запального процесу в нирках, був використаний

покроковий множинний лінійний регресійний аналіз (таблиця 6). В якості залежної перемінної використовували показник зниження ШКФ за рік, в якості незалежних перемінних – вік, стать, тривалість ПН, рівні прозапальних цитокінів (ТФР- β), рівні АУ, рівні β 2-МГ крові та сечі, показники динамічної РСГ з каналцевим РФП Тс-ДТПА та статичної РСГ з РФП тривалої фіксації в нирках – 99mTc-ДМСА.

Таблиця 6

Фактори ризику прогресування ПН (покроковий множинний лінійний аналіз)

Незалежні перемінні	R2 (коефіцієнт детермінації)	p
Рівень β 2-МГ крові	0,791	< 0,001
Рівень β 2-МГ крові, рівень ТФР- β	0,856	< 0,001
Рівень β 2-МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β 2-МГ сечі	0,871	< 0,001
Рівень β 2-МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β 2-МГ сечі, рівень АУ	0,892	< 0,001
Рівень β 2-МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β 2-МГ сечі, рівень АУ, ЕНПстанд	0,907	< 0,001
Рівень β 2-МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β 2-МГ сечі, рівень АУ, ЕНПстанд, % включення РФП до 180 хв.	0,914	0,007

Проведений покроковий множинний лінійний регресійний аналіз дозволив встановити достовірний зв'язок між показником зниження ШКФ за рік (за яким визначається прогресування) та рівнями β 2-МГ крові, ТФР- β , β 2-МГ сечі, АУ, ЕНПстанд, % включення РФП до 180 хв.

Таким чином, доведена доцільність і діагностична значимість визначення рівнів активності лізосомальних ферментів, показників β 2-МГ сироватки крові і сечі, альбумінурії та необхідність моніторингу радіоізотопних методів дослідження в динаміці лікування і проспективного спостереження за хворими на хронічний рецидивуючий ПН. Динамічне спостереження за цим контингентом хворих дозволить відокремити функціональні і структурні зміни нирок в активній стадії запального процесу від поступового зниження функції.

ВИСНОВКИ. Предикторами прогресування пієлонефриту у дітей є: підвищена активність лізосомальних ферментів НАГ і НАГ В, збереження підвищеного рівня β 2-МГ сироватки крові і сечі незалежно від ступеня активності запального процесу в нирках і альбумінурія (≥ 30 мг/добу).

Доведений взаємозв'язок рівня альбумінурії з показником ШКФ і кореляційну залежність з рівнем ТФР- β , у хворих на хронічний ПН, що дає можливість використовувати цей показник для прогнозування зниження функції нирок.

Використання багатоцільової реносцинтиграфії з РФП різного шляху елімінації в динаміці спостереження дозволяє підтвердити ознаки склерозування інтерстицію нирок та/або зниження ефективного ниркового плазмотоку в динаміці спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Борисова Т. П.* Діагностичне значення β 2-мікроглобуліну при первинному гломеруло-нефриті у дітей / Т. П. Борисова, Є. В. Прохоров, Н. В. Танасійчук-Гажиєва // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – № 1. – С. 51-54.
2. *Зайкова Н. М.* Факторы риска и патогенетические механизмы формирования и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н. М. Зайкова // Рос. Вестн. Перинатол. Педиатр. – 2008. – № 1. – С. 63-70.
3. *Картамышева Н. Н.* Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. - № 6. – С. 176-187.
4. *Кундін В. Ю.* Динамічна та статична сцинтиграфія нирок з 99mTc-дмсo у дітей: інтерпретація основних параметрів і протокол досліджень / В. Ю. Кундін, М. О. Ніколов // Український радіологічний журнал. - 2005.- № 2.- С. 129-135.
5. *Кундін В. Ю.* Тактика радіонуклідних досліджень при пієлонефриті у дітей / В. Ю. Кундін // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 467-469.
6. *Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей / Т. В. Лепаева, В. В. Длин, И. В. Казанская [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 31-34.*
7. *Містрюков В. М.* Порівняльна оцінка застосування основних гломерулотропних радіо фар-

- мпрепаратів у дітей хворих на пієлонефрит / В. М. Міструков, І. В. Багдасарова // Український радіологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 409-411.
6. *Мороз О. В.* Оцінка функціонального стану нирок у дітей, хворих на пієлонефрит / О. В. Мороз, Ю. Ю. Кампі // Актуальні проблеми нефрології: зб. наук. праць – Київ, 1999. – Вип.3. – С. 112-122.
- Мухин Н. А.* Альбуминурия – маркер поразення почек и риска сердечнососудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5-10.
7. *Нікуліна Г. Г.* Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань різної етіології / Г. Г. Нікуліна, Л. В. Король, О. В. Стребкова // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 1. – С. 28 - 30.
- Функциональное состояние почек при пиелонефрите у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. П. Герасимова, О. В. Савельева // Рос. педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 15-19.
8. *Buyukdereli G.* Role of technetium-99m N,N-ethylenedicysteine renal scintigraphy in evaluation of differential renal function and cortical defects / G. Buyukdereli, I. Guney // Clin. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 31. – P. 134-138.
9. *Dijke P.* New insights into TGF-beta-Smad signaling / P. Dijke, C. Hill // Trends Biochem. Sci. – 2004. – Vol. 29. – P. 265–273.
10. Evaluation of the use of DMSA in culture positive UTI and culture negative acute pyelonephritis / B. Nammalwar, M. Vijayakumar, J. Sankar [et al.] // Indian Pediatr. – 2005. – Vol. 42 (7). – P. 691-6.
11. *Hofstra J. M.* Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta –glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy / Hofstra J. M., Jeroen K. J., Hans L. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 1. – P. 285-291.
12. *Roberts C. K.* Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome / C. K. Roberts // Metabolism. – 2006. – Vol. 55. – P. 928-934.
13. The importance of 99Tcm-DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data / M. Lavocat, D. Granjon, Y. Guimpied [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 1998. – Vol. 19. – P.703-710.
14. *Volpe M.* Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice / M. Volpe // J. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62 (1). – P. 97-108.

Надійшла до редакції 28.11.2016

Прийнята до друку 12.12.2016