

Сечові профілі білкових маркерів каналцевої дисфункції у випадках нефролітазу єдиної нирки

О.І. Мороз

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Було обстежено 89 осіб із єдиною набутою ниркою (ЄН), яких розподілили на три клінічні групи: I (n=30) – пацієнти з верифікованим каменем сечоводу ЄН та ознаками гострої калькульозної обструкції (ГКО); яким проводили трансуретральну контактну літотрипсію; II (n=29) – особи з мікролітами миски та чашечок ЄН, що не отримували лікування під час дослідження; III (n=30) група – випадки «здорової» вродженої ЄН, без лікування. Контроль (IV група) склали здорові добровольці (n=10). Було встановлено, що стан ГКО в разі ЄН характеризується тяжкими порушеннями каналцевого та клубочкового апарату, з необхідністю певного періоду реабілітації після відновлення уродинаміки. Сечові профілі мікроальбуміну та $\beta 2$ -мікроглобуліну за ЄН є порушеними у 100%, більш значно при ускладнених формах уролітазу та менш виражено за вродженої ЄН. Підвищення рівнів $\beta 2$ -мікроглобуліну в сечі за СКХ ЄН на 29,0%, характеризувалося стабільністю протягом дослідження та відображувало можливість його використання у якості маркера каналцевої та клубочкової дисфункції.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, єдина нирка, мікроальбумінурія, $\beta 2$ -мікроглобулін.

Стан єдиної нирки (ЄН) є однією з найбільш актуальних та маловизначених питань сучасної урології. За умов вродженої ЄН, її компенсаторні резерви зазвичай є потужними, а функція збереженою, тому до ери ультразвуку факт наявності ЄН встановлювався переважно інцидентальним шляхом [1].

Ураження ЄН різними патологічними процесами надає великого ризику до погіршення її функції, зі швидкою втратою компенсаторних можливостей та пригніченням функціональних резервів. Однією з таких патологій є сечокам'яна хвороба (СКХ) як процес, що спочатку має прихований перебіг, але згодом створює негативні умови до функціонування єдиного органа. Виникнення гострої калькульозної обструкції взагалі є причиною виникнення значної депресії глобальних ниркових функцій, з розладами роботи основних систем організму та різким порушенням якості життя хворого [2].

Можливості профілактики даних ускладнень полягають у визначенні початкових порушень у різних ланках загального гомеостазу особи з ЄН. Одним з таких вважають прискорене формування ендотеліальної дисфункції, внаслідок збільшення рівнів моноцитарного хемоатрактантного білка (MCP-1) в гладком'язових волокнах судин та клітинах проксимальних ниркових каналців, що є визнаним предиктором хронічної ниркової недостатності (ХНН). Найбільш потужним фактором виникнення урологічної патології в ЄН, є сукупність екзогенних та ендогенних (генетично детермінованих) причин формування неспецифічного інфекційного запального захворювання. Таким процесом є хронічний пієлонефрит (ХП), що у більшості випадків передують розвитку СКХ в ЄН, або є вирішальним координувальним фактором у разі сполучення із первинним сольовим діатезом. Клінічний дебют сольових діатезів за ЄН, скоріше за все, відбувається завдяки індивідуальним умовам життя особи та її спадковим особливостям, і не відрізняється від такого в осіб з двома нирками.

Завдяки тісному зв'язку порушень так званого сольового транспорту з особливостями біохімізму печінки, визначення стану білкового гомеостазу є однією з провідних діагностичних процедур. Звісно, що показники білкового гомеостазу тісно корелюють із рівнями іонів та літогенних сполук, з яких найбільш показовою є сечова кислота (СК) плазми крові. Високий рівень асоціації з білковими порушеннями (протеїнурія) та розвитком ендотеліальної дисфункції таким чином має гіперурикемія (ГУ). Зазвичай, виявлення високомолекулярних протеїнів в сечі (альбуміни та інш.) свідчить про примусове ураження ниркових клубочків, тоді як для каналцевих порушень є притаманним високий рівень низькомолекулярних білків (мікроглобулінів- $\alpha 1$, $\beta 2$ -глобулінів та ретинолз'в'язувального білка).

Не виключено, що через унікальні умови існування з феноменом вікарної гіпертрофії, у таких осіб тип ураження часто є змішаним, коли через декомпенсацію певних механізмів регуляції ЄН за СКХ, в сечі можна бачити як низько-, так і високомолекулярні білки. Таким чином, йдеться уже не про предикцію, а про умови формування порушення білкової функції організму через наявність СКХ ЄН [16].

Згідно з даними [3] визначення в сечі білкових фракцій сприяло покращанню діагностики випадків подагричного ураження нирок, з можливістю визначення клубочкової та каналцевої форми протеїнурії, що може стати у великій нагоді у разі сольових порушень за ЄН.

Є відомим, що до детекції в сечі здатні мінімальні кількості білків, бо велика їх частина реабсорбується в каналцях, таким чином створюючи умови до диференціації підвищеної клубочкової проникності (в разі їхньої патології) для білків та великої тубулярної втрати плазматичних білків за розподілом молекулярної ваги. Структура білків у сечі дає інформацію про підвищену втрату білків, диференціацію протеїнурії, сприяє попередній діагностиці порушень ниркової функції за типом протеїнурії: клубочкової або каналцевої. Діагностично значущими білками вважають IgG (молекулярна маса 150 кДа), альбумін (молекулярна маса 66 кДа), $\alpha 1$ -мікроглобулін (молекулярна маса 33 кДа), ретинолз'в'язувальний білок (молекулярна маса 21 кДа), $\beta 2$ -мікроглобулін (молекулярна маса 12 кДа), легкі ланцюги імуноглобулінів (білок Бенс-Джонса) (молекулярна маса 22 кДа).

Актуальність вивчення мікроальбумінурії (МАУ) в сучасній медицині є досить наочним фактом. Вважається, що її поширення в загальній популяції коливається від 5% до 15% [4–6].

У здорових осіб екскреція білка з сечею становить <150 мг/дл, а екскреція альбумінів <30 мг/дл. За відсутності гострого ураження паренхіми, інфекційного або іншого генезу, факт підвищення екскреції альбумінів з сечею відбиває наявність патології клубочкового апарату нирок. Мікроальбумінурією вважається той діапазон концентрацій альбумінів, що не визначається звичайними методами (тест із сульфосаліциловою кислотою), – від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв [7, 8].

Кількісне визначення рівнів МАУ проводять за допомогою радіоімунного, імуноферментного або імунотурбідиметрично-

го методів. Зразок сечі хворого беруть зазвичай з її добового об'єму або ранкової порції (рівень екскреції альбумінів з сечею виражають у мг на 1 л сечі). Через можливість хибних результатів рекомендується визначати співвідношення альбумінів до креатиніну в сечі, особливо в першій ранковій порції, яке у нормі становить <30 мг/г або <2,5–3,5 мг/ммоль. Скринінгові тести допускають використання тестових смужок Micro-Bumin test (з межею чутливості ≥ 40 мг/л) або Albu-Sure test (з межею чутливості більше 20 мг/л), але за позитивної відповіді завжди необхідно проведення методів визначення екскреції альбумінів з сечею.

Темпи виникнення та прогресії МАУ значною мірою є залежними від віку та раси, маси тіла, рівня артеріального тиску, ожиріння [9], анамнезу паління та цілої низки інших факторів. Є дані, що аномальна екскреція альбумінів з сечею частіше зустрічається у осіб похилого віку, ніж у молодих; частіше у афроамериканців, ніж у представників європеїдної раси [10, 11].

Ураховуючи значну варіабельність МАУ, діагностичне значення має лише її стійкий, персистивний характер, з визначенням у понад 3 зразках послідовних сечових тестів, виконаних протягом 3–6 міс.

Хібнопозитивні дані можна отримати, наприклад, у нічній порції, коли екскреція альбумінів із сечею є на 30–50% меншою, ніж в денний час, що пов'язано із кліностазом, гіперурикемією [12, 13], зниженням рівня системного артеріального тиску, депресією ниркового плазматому та швидкості клубочкової фільтрації [14]. За умов ортостазу, навантаження, транзиторних станів типу гіпертермії та черги екстрауретеральної патології, рівень екскреції альбумінів з сечею може зростати від 30 до 300 мг/л.

Також рівень МАУ збільшується при підвищеному споживанні білків з їжею, після важкого фізичного навантаження, у хворих з інфекцією сечовивідних шляхів та серцевою недостатністю, деякими соматичними захворюваннями. З іншого боку, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту та нестероїдні протизапальні препарати, можуть зменшувати екскрецію альбумінів з сечею [15, 16].

Діагностичну роль МАУ визначає і той факт, що рекомендації ВООЗ вимагають проведення цього тесту в хворих на цукровий діабет (ЦД) I типу віком від 12–15 років, через 5 років після початку захворювання та в усіх хворих на ЦД II типу не старше 70 років [9, 17].

Наукові джерела надають суперечливі дані про частоту виявлення МАУ серед хворих на гіпертонічну хворобу без ЦД, що коливається у широких межах від 3% до 72%, залежно від тяжкості гіпертензії та супутніх захворювань. Середні цифри верифікації МАУ в хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію (АГ) коливається від 15% до 40%, в середньому складаючи близько 25% [18, 19].

Є роботи, що свідчать про спадкову схильність до підвищеної екскреції альбумінів з сечею у здорових осіб, що мають близьких родичів з АГ [20], її асоціювання з протеїнурією / мікрогематурією [21], ожирінням [3], предикторами метаболічного синдрому [22] та інш.

Іншим маркером, що відбиває стан морфо-функціональних особливостей ниркової дисфункції за ЄН, вважається $\beta 2$ -мікроглобулін (БМГ), який визначають за допомогою імуноферментного аналізу, з діапазоном вимірювання від 0,1–12 мкг/мл. БМГ належить до частини легкого ланцюга мембраноз'язаних HLA-антигенів, а його визначення в сечі грає роль онкомаркера, маркера ураження лімфатичної тканини та маркера нефропатії [23]. У ниркових структурах БМГ фільтрується клубочками і реабсорбується в каналцях, а його підвищений вміст в сечі свідчить про порушення ниркової фільтрації, що використовують для діагностики та моніторингу тубулоінтерстиціального пошкодження нирок, для оцінювання їхньої функції після трансплантації нирки і

в моніторингу ВІЛ-інфекції [24]. Вимірювання БМГ в сироватці й сечі дозволяє провести диференціацію між активацією лімфатичної системи і порушенням функції нирок, хоча в сечі з кислим рН молекули БМГ є нестійкими.

Досліджень стосовно БМГ в осіб з ЄН у доступній нам літературі знайдено не було. Вважається, що за ознак ниркових захворювань, підвищення вмісту БМГ в плазмі крові та відповідне зниження його в сечі, є свідченням наявності патологічних змін у капсулах ниркового клубочка. У разі низького вмісту БМГ в плазмі та високих сечових рівнях, патологія полягає в пошкодженні ниркових каналців, у вигляді відсутності феномену повних реабсорбції та катаболізму в 99,8% в проксимальних ниркових каналцях, що стосується і сечового вмісту МАУ.

Таким чином, за умов СКХ в ЄН маркер БМГ можна використати з метою диференціальної діагностики неспецифічних інфекційно-запальних станів у верхніх та нижніх сечових шляхах.

Мета дослідження: встановити особливості показників протеїнограми сечі у випадках уролітіазу ЄН, з розглядом можливості детекції специфічних сечових маркерів протеїнурії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 89 осіб із єдиною набутою ниркою, яких розподілили на три клінічні дослідні групи. До I групи (n=30) увійшли пацієнти з верифікованим каменем сечоводу ЄН та ознаками гострої калькульозної обструкції (ГКО), яким проводили трансуретеральну контактну літотрипсію (ТУКЛ). Другу групу (II) склали особи (n=29) із мікролітасми миски та чашечок ЄН, без ознак обструкції, що не отримували лікування під час дослідження, а III групу (n=30) склали особи із умовно «здоровою» вродженою ЄН, що не отримували лікування взагалі. До IV групи увійшли здорові особи з двома нирками без патології (n=10).

Стационарне обстеження всіх пацієнтів було послідовним: пацієнтам проводили клінічні (аналіз крові клінічний, аналіз сечі загальний, вміст глюкози натщесерце), біохімічні (плазмовий вміст креатиніну та сечовини, печінкові проби, параметри протеїнограми) та променеві методи (ультразвукове дослідження, оглядова та екскреторна урографія або комп'ютерна томографія), а також серологічні маркери глікозильованого гемоглобіну, гепатитів HbsAg, HCV.

Додатково усім особам проводили кількісне визначення мікроальбуміну та БМГ (beta 2-Microglobulin ELISA (DB59191) в ранковій порції сечі, за допомогою одностадійного конкурентного імуноферментного методу, на автоматичному аналізаторі Microlab Star ELISA.

Зазначені вище біохімічні дослідження проводили до лікування за 1–3 доби передопераційного періоду (середній показник $1,8 \pm 0,2$ доби), на 30-тю та на 90-ту добу після операції (або у випадках спостереження), відповідно чого проби сечі у дослідженні були визначені як зразок 1, 2-ї та 3-ї міхурової сечі.

Критерії включення у дослідження: наявність ЄН, наявність патології нирки (уролітіаз), що виникла до або після нефректомії, інформована згода хворого на дослідження.

Критерії виключення з дослідження: ознаки верифікованих за визначеними критеріями ЦД, АГ понад 1-го ступеня, застосування імуносупресивної терапії, вживання статинів, неможливість відмови від НПЗЗ, активне паління понад 30 цигарок на добу, часте споживання алкоголю, відсутність згоди до співпраці у дослідженні.

Статистичні розрахунки було виконано за допомогою персонального комп'ютера Asus X51Lseries з пакетом статистичних програм Statistica, з вирахуванням середньої величини та її стандартної середньої похибки ($M \pm m$). Оцінювання достовірності проводили за допомогою критерію Манна–Уїтні за показником P, з вірогідною різницею у групах при значенні $p < 0,05$.

Вміст біохімічних маркерів у динаміці

| Назва, тло | Норма показника | Зразки | Дані у групах дослідження | | | |
|-------------------------|---|--------|---------------------------|-------------|------------|------------|
| | | | I (n=30) | II (n=29) | III(n=30) | IV(n=10) |
| МАУ, сеча | <30 мг/доба (<15 мг/л); мікроальбумінурія 30-300 мг/доб (15-200 мг/л) | 1 | 378,5±9,7 | 109,2±7,8 | 54,4±3,8 | 10,6±0,5 |
| | | 2 | 261,0±20,8 | 98,5±7,1 | 67,9±3,6 | - |
| | | 3 | 198,6±9,3* | 102,5±6,5 | 54,6±2,1 | - |
| БМГ, плазма крові | 660-2740 нг/мл | 1 | 3112,7±101,5 | 2340,7±78,4 | 1203±56,0 | 821,6±31,5 |
| | | 2 | 4530,8±117,5 | 1980,5±65,8 | 987,7±49,3 | - |
| | | 3 | 2980,7±98,7* | 2001,2±62,1 | 1382±57,5 | - |
| БМГ, сеча | 3,8-251,8 нг/мл | 1 | 372,2±31,8 | 256,0±22,1 | 224,4±14,9 | 37,6±2,7 |
| | | 2 | 456,0±43,1 | 264,7±18,5 | 239,4±17,2 | - |
| | | 3 | 470,5±48,7* | 271,6±19,4 | 254,4±16,6 | - |
| Креатинін, плазма крові | Жінки – 44,0-80,0 мкмоль/л; чоловіки – 74,0-110,0 мкмоль/л | 1 | 134,8±6,7 | 117,4±3,1 | 80,2±2,5 | 56,3±0,9 |
| | | 2 | 127,5±5,1 | 116,2±4,2 | 77,4±2,2 | - |
| | | 3 | 118,2±4,2* | 115,8±3,6 | 72,6±3,1 | - |
| Сечовина, плазма крові | У дорослих – 2,5-8,3 ммоль/л | 1 | 14,3±0,6 | 8,6±0,2 | 7,1±0,3 | 3,7 |
| | | 2 | 13,1±0,4 | 7,8±0,2 | 6,6±0,2 | - |
| | | 3 | 9,0±0,2* | 8,0±0,2 | 6,8±0,1 | - |

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню показників до та після лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан хворих визначали у певні терміни до та після оперативного втручання. За умов гострої калькульозної обструкції (ГКО) в осіб з ЄН, визначали патологічну бактеріюрію, піурію та гематурію, що не сприяло вірогідному отриманню даних в осіб I групи до лікування, через наведені фактори. Таким чином, вміст мікроальбуміну до операції в I групі був збільшеним практично у 10 разів від верхнього показника норми та відповідав тяжкому ураженню ниркової паренхіми. Неспецифічність отриманих даних до лікування (зразок 1) та після 30 діб поспіль (зразок 2) була наочною, але за даними зразка 3 можна мати уявлення про справжній рівень МАУ за відносно інтактних умов. Так, зразок 3 характеризувався зменшенням рівнів МАУ на 36,1% від верхніх меж норми, залишаючись збільшеним у 6,6 рази ($p < 0,05$). За даними II групи, рівень МАУ був стабільно збільшеним у 3,0–3,2 рази від наведеної норми, а в III групі – рівень МАУ був мінімально підвищеним – в середньому в 1,5 рази ($p < 0,05$). Показники контролю дорівнювали нормальних меж. Таким чином, визначення вмісту МАУ в сечі встановило максимально високі її показники в разі ГКО в ЄН, з повільним зменшенням протягом 90 діб, без досягнення норми. Випадки мікролітіазу в ЄН (II група) характеризувалися збільшеним вмістом МАУ, рівень якого був стабільним протягом усього спостереження, а випадки вродженої ЄН (III група) демонстрували незначний рівень МАБ в сечі.

Визначені рівні МАУ розглядали в контексті порушень клубочкового та каналцевого апарату як найбільш ілюстративних змін сукупності компенсаторно-адаптаційних проявів та негативного впливу калькульозного фактора.

Визначення маркера БМГ в плазмі крові встановило певні закономірності його метаболізму. Так, в осіб I групи плазмові рівні БМГ були значно збільшеними, а динаміка на 30-ту добу (зразок 2) демонструвала зростання показника майже в 2,0 разу, з подальшим вірогідним зниженням, але не досягаючи норми. На відміну від цих даних, в II та III групах показник не виходив за межі норми, таким чином, суттєві клубочкові порушення були сумнівними. Підтвердження порушень максимальної вираженості, за умов ГКО в ЄН, було отримано за допомогою визначення БМГ в сечі, що свідчило про важку ка-

нальцеву дисфункцію. В осіб I групи сечовий рівень БМГ був збільшеним на 29,0% до операції, у зразках 2 та 3 був збільшеним практично вдвічі, без динаміки до зменшення ($p < 0,05$). В II та III групах рівень БМГ в сечі був практично однаковим і дорівнював верхнім показникам норми (таблиця). Рівні маркерів БМГ в осіб IV групи були нормальними.

Дослідженням було встановлено сильну позитивну корелятивну взаємозалежність показників УМА та БМГ між собою та аналогічний зв'язок показників БМГ з рівнями креатиніну та сечовини плазми крові. Таким чином, збільшення азотистих шлаків в плазмі крові є одним з прогностичних критеріїв виникнення деструктивних станів з боку як каналцевих структур системи, так і клубочкового апарату. Триваючі процеси вікарної гіпертрофії в осіб з ЄН, є швидше за все моментом позитивної компенсації функціонального стану каналців, через можливість збільшення функціональних здатностей єдиного органа. Особливо наочним є факт незначних порушень за вмістом УМА та БМГ в осіб з вродженою ЄН, що підтверджується фактом менш вираженої гіперазотемії.

Дослідження стану ЄН, ураженої СКХ, за умов позбавлення від каменю та його негативних наслідків, демонструє важливу роль визначення мікроальбуміну та β_2 -мікроглобуліну в сечі хворих, що можуть вважатися маркерами ураження каналцевого та, інколи, клубочкового апарату нирки.

ВИСНОВКИ

1. Стан гострої калькульозної обструкції у хворих з єдиною ниркою (ЄН) характеризується тяжкими порушеннями каналцевого та клубочкового апарату, з певним періодом відновлення після нормалізації уродинаміки, що треба враховувати при призначенні лікування.

2. Сечові профілі мікроальбуміну та β_2 -мікроглобуліну в осіб з ЄН є порушеними у 100% випадків, з максимальними значеннями в разі ускладнених форм уролітіазу (гостра калькульозна обструкція) та менш виражено за умов так званої здорової вродженої ЄН.

3. Підвищення вмісту β_2 -мікроглобуліну в сечі в разі сечокам'яної хвороби (СКХ) ЄН на 29,0%, характеризувалося стабільністю протягом дослідження та відображувало можливість його використання в якості специфічного маркеру тубулярної (каналцевої) дисфункції.

Мочевые профили белковых маркеров канальцевой дисфункции в случаях нефролитиаза единственной почки

А.Л. Мороз

Было обследовано 89 человек с единственной приобретенной почкой (ЕП), которых разделили на 3 клинические группы: I (n=30) – пациенты с верифицированным камнем мочеточника ЕП и признаками острой калькулезной обструкции (ОКО), которым проводили трансуретральную контактную литотрипсию; II (n=29) – лица с микролитами лоханки и чашечек ЕП, не получавшие лечения в ходе исследования; III (n=30) группа – случаи «здоровой» врожденной ЕП, без лечения. Контроль (IV группа) составили здоровые добровольцы (n=10). Было установлено, что состояние ОКО по ЕП характеризуется тяжелыми нарушениями канальцевого и клубочкового аппарата, с необходимостью определенного периода реабилитации после восстановления уродинамики. Мочевые профили микроальбумина и β 2-микроглобулина при ЕП являются нарушенными в 100%, более значимо – при осложненных формах уролитиаза и менее выражено при врожденной ЕП. Повышение уровня β 2-микроглобулина в моче при уретеролитиазе ЕП отмечалось на 29,0%, характеризовалось стабильностью на протяжении исследования и отражало возможность его использования в качестве маркера канальцевой и клубочковой дисфункции.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, единственная почка, микроальбуминурия, β 2-микроглобулин.

Urinary profiles of protein markers of tubular dysfunction in cases of nephrolithiasis single kidney

A.L. Moroz

The study involved 89 people with only single kidney (SK), which is divided into 3 clinical groups: I (n=30) – patients with verified ureteral stones SK and signs of acute calculous obstruction (ACO), which was held transureteral contact lithotripsy; II (n=29) – persons with microlites pelvis and cups SK who did not receive treatment during the study; III (n=30) group – the cases of «healthy» congenital SK, without treatment. Control (IV group) were healthy volunteers (n=10).

It was found that the state of the ACO for the SK is characterized by severely impaired glomerular and tubular system, with the need to rehabilitate a certain period after the restoration of urodynamics. Urinary microalbumin profiles and β 2-microglobulin in the European Parliament is a violation of 100%, more significantly - in complicated forms of urolithiasis and less significantly - in congenital single kidney. Increased β 2-microglobulin in urine at ureterolithiasis only kidney was noted at 29,0%, was characterized by stability during the study and reflects the possibility of its use as a marker of glomerular and tubular dysfunction.

Key words: urolithiasis, one kidney, microalbuminuria, β 2-microglobulin.

Сведения об авторе

Мороз Олег Леонтьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: bro-vladimir@yandex.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Спиридоненко В.В. Порущення гомеостазу і функціональний стан єдиної нирки, ураженої сечокам'яною хворобою // Урологія. – 2004. – № 2. – С. 12–15.
2. Спиридоненко В.В. Радіонуклідні дослідження при нефролітіазі єдиної нирки: стан внутрішнього кровотоку // Урологія. – 2004. – № 1. – С. 70–73.
3. Сміян С.І., Франчук М.Ф. Ефективність Канефрону Н у комплексному лікуванні субклінічної подагричної нефропатії // Здоров'я України. – 2015. – 3 (4). – С. 16–17.
4. Haffner S.M., Stem M.P., Gruber K.K. et al. 1990. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors on nondiabetic subjects? // Arteriosclerosis. 10 (5): 727–731.
5. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. 1998. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension // J. Hypertension. 16 (9): 1325–1333.
6. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. 1998. Microalbuminuria in nondiabetic adults // Arch. Intern. Med. 158 (17): 1933–1939.
7. Microalbuminuria [E-resource]. – Access mode: URL: <http://www.indap.info/microalbuminuria.html>
8. The study of renal function [E-resource]. – Access mode: URL: www.biochemmack.ru/upload/uf/204/2042dda688fc61b5d5db08ad2350d6dc.pdf.
9. Братусь В., Талая Т., Шумаков В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: основные и клинические аспекты. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
10. Schwab S.J., Dunn F.L., Feinglos M.N. 1992. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis // Diabetes Care. 15: 1381–1384.
11. Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. 1998. // CMAJ. 159 (suppl. 8): S1–S29.
12. Weiner D. 2008. Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc of Nephrol. 19.6:1204–1211.
13. Kanbay M., Solak Y., Dogan E et al. 2010. Uric acid in hypertension and renal disease: The chicken or the egg? // Blood Purif. 30:288–295.
14. Tesla A, Mallamaci F., Spoto B. et al. 2014. Association of a polymorphism in a Gene Encoding a urate transporter with CDK Progression. Clin. J of the Am Soc of Nephrol. 3: 1059–1065.
15. Преображенский Д.В., Маревиц А.В., Романова Е.И. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая) // РКЖ. – 2000. – № 4. – С. 78–85.
16. Преображенский Д.В., Маревиц А.В., Романова Н.Е., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) // РКЖ. – 2000, № 3. – С. 12–14.
17. Mogenstein C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. 1995. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria – Lancet, 346 (8982): 1080–1084.
18. Parving H.H. 1996. Microalbuminuria in essential hypertension – J. Hypertension. 14: 89–94.
19. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G, Campese V.M. 1991. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Amer. J. Hypertens. 4: 291–296.
20. Fauvel J.P., Haji-Aissa A., Laville M. et al. 1991. // Microalbuminuria in normotensive with genetic risk of hypertension. Nephron. 57:375–376.
21. Grunfeld B., Perelstein E., Simolo B. et al. 1990. Renal function reserve and microalbuminuria in offsprings of hypertensive patients. – Hypertension. 15:257–261.
22. Jalal D. 2010. Serum uric acid level predict the development of albuminuria over 6 years in patient with type 1 diabetes: findings from the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. Nephrol. Dial. Transplant. 25: 1865–1869.
23. Burtis C. et al (ed.) 2006. Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics Saunders. 555 p.
24. Oetting W.S., Rogers T.B., Krick T.P. et al. 2006. Urinary beta-2-microglobulin is associated with acute renal allograft rejection. // Am J Kidney Dis. 47(5):898–904.

Статья поступила в редакцию 30.11.2015