

И.Р. Егорова, Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева, Г.А. Суханова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Состояние протеолитических вазоактивных систем у детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями органов мочевой системы

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНА СТРУКТУРА МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРВЫЕ 3 ГОДА ЖИЗНИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ОТСУТСТВИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ. ДЛЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА В ПОЧКАХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ХАРАКТЕРНЫ ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ КАЛЛИКРЕИНА И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, А ТАКЖЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КАЛЛИКРЕИНОГЕНА И α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА. ПОВЫШЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ АЛЬБУМИНА ПРИ НЕФРОПАТИЯХ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О ТУБУЛОГЛОМЕРУЛЯРНОМ ПОРАЖЕНИИ ПРИ МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ИНФЕКЦИИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ, МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ, КАЛЛИКРЕИН, КАЛЛИКРЕИНОГЕН, АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ, α_2 -МАКРОГЛОБУЛИН.

52

Контактная информация:

Егорова Ираида Руфовна,
аспирант кафедры педиатрии
факультета повышения
квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов
Сибирского государственного
муниципального университета
Адрес: 634000, Томск,
Московский тракт, д. 4,
тел. (3822) 53-10-12
Статья поступила 25.09.2007 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

Рост нефроурологической патологии у детей раннего возраста и склонность к хроническому течению с инвалидизацией в будущем являются актуальной проблемой современной педиатрии. Учащение случаев заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста связано с ростом частоты врожденной патологии этой системы, гинекологических, соматических заболеваний матерей и перинатальной патологии, с расширением реанимационной помощи новорожденным и улучшением диагностики заболеваний в неонатальном периоде [1, 2]. Отсутствие специфичности клинической симптоматики и низкая информативность существующих методов обследования детей раннего возраста затрудняют своевременную диагностику почечной патологии [3–5]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение и более широкое проведение информативных диагностических исследований, помогающих раннему выявлению заболеваний органов мочевой системы у детей первых 3 лет жизни.

I.R. Egorova, E.I. Kondrat'eva, A.A. Terent'eva,
G.A. Suhanova

Siberian State Medical University, Tomsk

Characteristics of proteolytic vasoactive systems in children of early age with infectious diseases of urinary tract

THE STRUCTURE OF MICROBIAL INFLAMMATORY DISEASES OF URINARY TRACT IN CHILDREN OF EARLY AGE IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE. CLINICAL COURSE OF INFECTIOUS DISEASES OF URINARY TRACT IN FIRST 3 YEARS OF LIFE IS CHARACTERIZED BY ABSENCE OF SPECIFIC CLINICAL FEATURES. INCREASE OF ACTIVITY OF KALLIKREIN AND ANGIOTENSIN-CONVERTING FERMENT, AND DECREASE OF KALLIKREINOGEN AND α_2 -MACROGLOBULIN TESTIFY TO INFECTIOUS PROCESS IN KIDNEY IN CHILDREN OF EARLY AGE. INCREASE OF EXCRETION OF ALBUMIN WITH URINE IN PATIENTS WITH NEPHROPATHY IS AN EVIDENCE OF GLANDULAR LESION AT MICROBIAL INFLAMMATORY PROCESS IN RENAL TISSUE.

KEY WORDS: CHILDREN, INFECTION OF URINARY TRACT, MICROALBUMINURIA, KALLIKREIN, KALLIKREINOGEN, ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME, α_2 -MACROGLOBULIN.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических проявлений микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и состояния протеолитических вазоактивных систем при указанной форме патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 77 детей с патологией органов мочевой системы в возрасте от 1 мес до 3 лет (средний возраст 19 ± 1 мес), в том числе 69 детей с микробно-воспалительными заболеваниями данной системы и 8 — с врожденной аномалией развития почек без инфекции мочевыводящих путей, находившихся на лечении в нефрологическом отделении детской больницы № 1 г. Томска в 2005–2006 гг.

Из 69 детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы у 20 был диагностирован острый пиелонефрит, у 38 — хронический вторичный пиелонефрит, у 11 — инфекция нижних мочевыводящих путей. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей того же возраста и пола.

Диагноз пиелонефрита у детей был верифицирован в соответствии с классификацией, предложенной М.Я. Студеникиным, и основывался на данных анамнеза, клинической картине заболевания и результатах лабораторно-инструментальных методов исследования [6].

В соответствии с медико-экономическим стандартом, обследование детей с нефропатиями включало анализ данных общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, пробы Зимницкого, бактериологического анализа мочи, ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, по показаниям — рентгенологических методов исследования: внутривенной урографии, микционной цистографии.

С целью изучения состояния ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем при пиелонефрите у детей раннего возраста исследовали активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по методу П.П. Голикова, калликреина и калликреиногена — по методу Т.С. Пасхиной, ингибиторов протеолитических ферментов α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) — по методу В.Ф. Нартиковой [7–9].

Для определения диагностической значимости микроальбуминурии (содержание альбумина в утренней моче в пределах 25–250 мг/л) был проведен соответствующий анализ мочи иммунотурбидиметрическим методом (RANDOX Laboratories, Великобритания).

При статистическом анализе данных применена программа Statistica 6,0 Windows. Для определения достоверности различий качественных признаков использованы таблицы сопряженности с вычислением критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни. Наличие связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структуры заболеваний органов мочевой системы у 77 детей раннего возраста показал, что микробно-воспалительные заболевания являются ведущей (90%) патологией у детей раннего возраста. При этом в 44% случаев пиелонефрит носит вторичный характер, т.е. развивается на фоне врожденной аномалии развития почек. Последняя характеризовалась преобладанием изменений чашечно-лоханочной системы в виде пиелоектазии (расширение более 7 мм), а также гидронефротической трансформации почек (соответственно у 65 и 35%). Врожденная аномалия почек без инфекции мочевых путей зарегистрирована у 8 (10%) детей. В целом аномалии органов мочевой системы имели место у 60% обследованных.

Отягощенная наследственность выявлена у 26 (38%) детей с воспалительными заболеваниями органов мочевой системы, причем в 77% случаев она определялась по материнской линии. Физиологическое течение беременности отмечалось у 32% матерей обследованных детей и у 60% матерей контрольной группы. Анализ антенатального периода показал, что патологическое течение беременности наблюдалось у 68% матерей, у детей которых выявлены заболевания органов мочевой системы: токсикоз первой и второй половины беременности у 34 и 26% женщин соответственно. Угрозу прерывания в I триместре беременности отмечали 45% матерей, анемию — 38%, хроническую гипоксию плода — 64%. Доношенными родились 83% детей. В контрольной группе патологическое течение беременности отмечено у 40% матерей: токсикоз первой половины беременности — у 7%, второй половины — у 13%, угроза прерывания в I триместре беременности — у 7% женщин, анемия регистрировалась в 13% случаев. Хроническая гипоксия плода отмечалась в 20% случаев; все дети контрольной группы родились доношенными.

Анализ характера вскармливания детей с воспалительными заболеваниями органов мочевой системы выявил позднее прикладывание к груди матери (на 2–4-е сутки) в 45% случаев, искусственное вскармливание или ранний переход на него в первые 3 мес жизни отмечены у 33% обследованных. В контрольной группе искусственное вскармливание в тот же период получали 33% детей.

Несмотря на более высокую частоту патологии беременности у матерей детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы, статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой не получено.

Развитие микробно-воспалительного процесса органов мочевой системы на первом году жизни диагностировано у 65% детей (табл. 1). В первые 3 мес воспалительный процесс наблюдался у 7% детей. К 6 мес их количество увеличилось более чем в 2 раза — до 17%. Максимальная частота инфекции мочевой системы регистрировалась во 2-м полугодии жизни у 28 (41%) детей. Следует подчеркнуть, что развитие микробного воспаления в органах мочевой системы было связано с острыми респираторными заболеваниями у 21 (30%) ребенка. Дети с острым пиелонефритом были достовер-

Таблица 1. Манифестация инфицирования органов мочевой системы у детей раннего возраста

Заболевание	Девочки	Мальчики	Возраст, мес	Возраст дебюта заболевания, абс. (%)				
				0–3 мес	3–6 мес	6–12 мес	1–2 года	2–3 года
Острый пиелонефрит	14 (70)	6 (30)	14 ± 1	1 (5)	3 (15)	6 (30)	8 (40)	2 (10)
Хронический пиелонефрит	21 (55)	17 (45)	12 ± 1*	4 (10,5)	6 (16)	17 (45)	7 (18)	4 (10,5)
Инфекция мочевыводящих путей неуточненная	8 (73)	3 (27)	10 ± 2*,**	–	3 (27)	5 (45)	3 (27)	–

Примечание:

* — статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в группе детей с острым пиелонефритом;

** — статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в группе детей с хроническим пиелонефритом.

но старше, чем дети с хронической формой заболевания (14 ± 1 и 12 ± 1 мес соответственно; $p < 0,001$), при этом у 71% детей с хроническим пиелонефритом дебют заболевания отмечен в возрасте до 1 года. Полученные результаты обусловлены, по-видимому, наличием аномалий развития органов мочевой системы, способствующих ранней реализации микробного воспаления в почках.

Манифестация заболевания сопровождалась выраженной интоксикацией у 16 (23%) больных, дизурическими расстройствами — у 37 (54%), общим беспокойством — у 31 (45%) ребенка. Бессимптомная лейкоцитурия диагностирована в начале заболевания у 15 (22%) пациентов, немотивированная лихорадка — у 19% (табл. 2).

При бактериологическом исследовании мочи в острый период заболевания, проведенном до начала антибактериального лечения, микробные агенты были выделены у 53% обследованных; у 27% детей посев мочи проводился на фоне антибактериальной терапии. Развитие микробно-воспалительного процесса в 67% случаев было обусловлено *Escherichia coli*, в 21% — *Klebsiella pneumoniae*, в 7% — *Proteus mirabilis*. Остальные 5% составили *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Диагностически значимой считали бактериурию в пределах 100 тыс. КОЕ/мл и более.

Таблица 2. Признаки инфицирования мочевой системы у детей раннего возраста

Клинические проявления	Количество больных	
	абс.	%
Бессимптомная лейкоцитурия	15	22
Дизурические расстройства	37	54
Общее беспокойство	31	45
Немотивированная лихорадка	13	19
Выраженная интоксикация	16	23
Всего	69	100

В анализах крови лейкоцитоз отмечен у 43% больных, ускоренное СОЭ — у 67%, анемия I–II степени выявлялась при воспалительном процессе в 38% случаев. В анализах мочи выраженность лейкоцитурии была умеренной у 74%, выраженной (сплошь в поле зрения) — у 26% пациентов, микрогематурия и протеинурия определялись в 10% случаев.

В патогенезе многих заболеваний, в том числе почек, важную роль отводят состоянию протеолитических систем плазмы крови [11–16]. Особое место среди них принадлежит калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системам, которые взаимосвязаны между собой и оказывают противоположное действие на гемодинамику. Кроме того, компоненты калликреин-кининовой системы одними из первых реагируют на повреждение и являются медиаторами воспаления [10, 11]. Исследование показателей протеолитических вазоактивных систем при остром и хроническом пиелонефрите у детей раннего возраста показало статистически значимое повышение активности калликреина в 1,3–1,8 раза и снижение активности калликреиногена на 28–30% (табл. 3). При достижении ремиссии хронического пиелонефрита уровень калликреина оставался повышенным в 1,3 раза по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). У детей с инфекцией мочевыводящих путей выявлено только статистически значимое повышение калликреиногена.

Таким образом, при микробно-воспалительных заболеваниях почек у детей раннего возраста наблюдаются признаки активации калликреин-кининовой системы, что приводит к вазодилатации приносящей артериолы клубочка, увеличению клубочковой фильтрации и диуреза, за счет чего усиливается механическая элиминация бактериальных агентов. Указанный механизм носит компенсаторный характер.

Основным ферментом ренин-ангиотензиновой системы является АПФ, который служит ключевым связующим звеном между калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системами [13, 14]. Эффект АПФ определяется его локализацией, а также действием на регуляторные пептиды. АПФ обладает кининазной

Таблица 3. Показатели активности протеолитических вазоактивных систем у детей раннего возраста с нефропатиями

Показатели	Здоровые дети, n = 15	Острый пиелонефрит, n = 20	Хронический пиелонефрит		Инфекция мочевых путей неуточненная, n = 11
			обострение, n = 22	ремиссия, n = 16	
АПФ, мкмоль/мин·л	48,0 ± 3,0	55,0 ± 3,1	59,0 ± 3,0*	54,1 ± 3,5	48,4 ± 4,1
Калликреиноген, МЕ/мл	298,0 ± 10,0	215,6 ± 14,2*	209,0 ± 13*	240,2 ± 15,2*	248,0 ± 15,5*
Калликреин, МЕ/мл	70,3 ± 3,0	130,0 ± 13,0*	138,0 ± 10,2*	94,3 ± 5,6*	97,0 ± 11,6
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	38,0 ± 2,0	36,0 ± 2,0	37,5 ± 2,0	35,0 ± 2,4	32,6 ± 2,2
α_2 -МГ, ИЕ/мл	3,4 ± 0,2	2,6 ± 0,3*	2,5 ± 0,4*	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4

Примечание:

* — статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в группе здоровых детей;

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

активностью. Он катализирует распад брадикинина и препятствует его сосудорасширяющему действию, а также оказывает вазоконстрикторное действие посредством активации ангиотензина II [10–16]. Повышение активности АПФ в 1,2 раза наблюдалось у детей с хроническим вторичным пиелонефритом при обострении заболевания. В активной фазе острого пиелонефрита и в период ремиссии вторичного пиелонефрита повышения активности АПФ отмечено не было. Однако у 60% детей с острым и у 56% с хроническим пиелонефритом в период ремиссии активность АПФ была выше референтных значений. Вероятно, при обострении микробно-воспалительного процесса в почках у детей первых лет жизни с хроническим пиелонефритом происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, что вызывает временное повышение внутриклубочкового давления и преходящее нарушение функции гломерулярного аппарата почек. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования вазоактивных систем при нефропатиях у детей раннего возраста.

Важную роль в регуляции активности протеолитических систем играют специфические белки-ингибиторы, обладающие свойством связывать протеолитические ферменты. Особый интерес вызывают α_2 -МГ и α_1 -ПИ — одни из основных естественных ингибиторов сериновых протеиназ плазмы крови. Они обладают высоким сродством к калликреину и угнетают его, являются индикаторами острой фазы воспаления [11, 12]. Изучение ингибиторов протеолитических ферментов показало, что при остром и хроническом пиелонефрите в

период обострения отмечается статистически достоверное снижение уровня α_2 -МГ соответственно на 22 и 26% (табл. 3), что обуславливает высокий уровень калликреина в плазме крови у детей раннего возраста с пиелонефритом. При инфекции мочевыводящих путей, остром и хроническом пиелонефрите существенных изменений в содержании α_1 -ПИ не отмечалось.

Таким образом, нами получены новые данные о состоянии калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем при пиелонефрите у детей раннего возраста, свидетельствующие о нарушении баланса в вазоактивных протеолитических системах. Это является реакцией на воспалительный процесс в почечной ткани и носит адаптационно-защитный характер.

Важнейшим направлением развития медицинской науки и практики в последние десятилетия стал поиск ранних маркеров поражения почечной паренхимы, к которым относят альбуминурию [17–19]. Вклад этого маркера поражения почечной паренхимы в раннем детском возрасте изучен недостаточно. У детей в остром периоде пиелонефрита и при обострении хронического пиелонефрита уровень альбумина в моче повышается (табл. 4). В период ремиссии микроальбуминурия сохранялась у 19% детей со вторичным пиелонефритом. Выявленные изменения отражают нарушение селективности базальной мембраны клубочков в период обострения и ремиссии заболевания. В старшем детском возрасте при хроническом пиелонефрите микроальбуминурия встречается у 9% больных в период ремиссии; отмечается также зависимость от активности АПФ и выраженности воспалительного процесса

Таблица 4. Частота микроальбуминурии у детей раннего возраста с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы

Показатели	Острый пиелонефрит, n = 20	Хронический пиелонефрит		Инфекция мочевых путей неуточненная, n = 11
		обострение, n = 22	ремиссия, n = 16	
Нормоальбуминурия (< 25 мг/л), абс. (%)	14 (70)	16 (73)	13 (81)	11 (100)
Микроальбуминурия (> 25 мг/л), абс. (%)	6 (30)	6 (27)	3 (19)	—

[20]. Назначение ингибиторов АПФ у детей старшего возраста при диабетической нефропатии и хроническом пиелонефрите приводит к снижению микроальбуминурии [12, 20].

В нашем исследовании установлена корреляция активности АПФ с содержанием альбумина в моче ($r = 0,583$; $p = 0,036$). Это свидетельствует о том, что дети раннего возраста с хроническим пиелонефритом и микроальбуминурией нуждаются в динамическом наблюдении и проведении лечебно-профилактических мероприятий (антиоксиданты, ренопротекторы, фитотерапия).

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют заключить, что у детей раннего возраста в структуре заболеваний органов мочевой системы преобладает хронический вторичный пиелонефрит, что обусловлено высокой частотой врожденных аномалий указанной системы. Дебют большинства случаев хронического вторичного пиелонефрита у детей наблюдается в течение первого года жизни. Особенностью нефропа-

тий микробно-воспалительного генеза у детей раннего возраста является отсутствие специфических клинических проявлений. Дети с немотивированной лихорадкой и бессимптомной лейкоцитурией нуждаются в нефроурологическом обследовании. Для микробно-воспалительного процесса в почках у детей раннего возраста характерно повышение активности калликреина и снижение калликреиногена, что отражает реакцию калликреин-кининовой системы на развитие воспалительного процесса в почечной ткани. При хроническом пиелонефрите у детей раннего возраста в период обострения отмечается повышение активности АПФ, что отражает транзитное повреждение гломерулярного аппарата почек. При пиелонефрите у детей раннего возраста повышается экскреция с мочой альбумина, что свидетельствует о тубулогломерулярном поражении почечной ткани. Детям с микроальбуминурией в период ремиссии заболевания необходимы динамическое наблюдение и пролонгированная ренопротективная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders // J. Pediatr. — 2001. — V. 138, № 1. — P. 30–39.
2. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий). — М: ДЭМИКОН, 1996. — С. 60.
3. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Особенности течения и лечения инфекционных заболеваний мочевой системы у детей раннего возраста // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2002. — № 4. — С. 47–51.
4. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В. и др. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 4–8.
5. Таболин В.А., Чугунова О.Л. Неонатальная нефрология в трудах кафедры детских болезней № 2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (к 75-летию факультета) // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2006. — № 1. — С. 47–52.
6. Студеникин М.Я., Наумова В.Н., Муртанидзе Д.Д. Классификация пиелонефрита у детей // Педиатрия. — 1982. — № 3. — С. 5–7.
7. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 1. — С. 11–13.
8. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Определение калликреина и калликреиногена в сыворотке крови упрощенным хроматографическим методом // Вопросы медицинской химии. — 1974. — № 20. — С. 630–635.
9. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина α_2 -макроглобулина в сыворотке крови человека // Вопросы медицинской химии. — 1979. — № 4. — С. 494–499.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — С. 59.
11. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 1. — С. 16–24.
12. Спирина Л.В. Роль протеолитических систем в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2003. — С. 22.
13. Елисеева Ю.Е. Ангиотензинпревращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 1. — С. 43–54.
14. Гомазков О.А. Роль ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента в развитии эндотелиальной дисфункции и апоптоза // Вопросы медицинской химии. — 2000. — № 5. — С. 10–15.
15. Альтшулер Б.Ю., Ройтман А.П., Долгов В.В. Методические аспекты определения ангиотензинпревращающего фермента // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 12. — С. 10–14.
16. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // РМЖ. — 2000. Т. 8, № 15–16. — С. 602–609.
17. Ливин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение // Consilium medicum. — 2001. — Т. 1, № 13. — С. 13.
18. Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия // Тер. арх. — 2004. — № 9. — С. 78–84.
19. Эмануэль В.Л. Клиническая интерпретация микроальбуминурии // Лаборатория. — 2005. — № 1. — С. 12–14.
20. Ваганова Т.В. Клинико-диагностическое значение вазоактивных систем при нефропатиях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — С. 22.