

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ**



**УЛТРАСОНОГРАФСКИ ПРОМЕНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ
БУБРЕЖНИ НАРУШУВАЊА КАЈ АДУЛТНИ ПАЦИЕНТИ КОИ
ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ БИЛЕ ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ СО
ВЕЗИКОУРЕТЕРАЛЕН РЕФЛУКС (ВУР)**

-докторска дисертација-

Смиљана Бундовска - Коцев

Скопје, 2019

МЕНТОР:

Проф. д-р. Дафина Кузмановска

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

Проф. д-р Светлана Антевска-Грујоска

Проф. д-р Дафина Кузмановска

Проф, д-р Миодраг Врчаковски

Проф. д-р Даниела Поп Ѓорчева

Проф. д-р Ѓулшен Селим

Постојат мигови во животот кога средбите со луѓето стануваат наш предизвик, но и наша длабока, лична приказна. Тоа се оние средби во кои ги препознаваме искрените соработници, ментори, несебични учители и пред сè, пријатели. Ниту јас денес ќе бев ова што сум, ниту овој труд ќе беше ова што е, ако не постоеја тие неколку поединци кои несебично го дадоа својот максимум за да се создаде ова научно дело. Создавањето на овој труд, под нивно менторство, сугестии и помош, не беше само професионално усовршување туку и личен развој и учење, во поширока смисла.

Ја изразувам мојата благодарност до проф. Дафина Кузмановска од Универзитетската клиника за детски болести – ментор на овој труд, којашто посветено и одговорно го следеше секој чекор од неговото создавање. Нејзината почит и доверба беа мојата најголема поддршка во целиот процес на обликување на овој материјал.

Со искрена почит, се заблагодарувам и на проф. Д-р Љубица Георгиевска – Исмаил од Универзитетската клиника за кардиологија, без чиешто насоки и лична мотивација немаше да го препознаам патот на вистинското професионално созревање и конечната смисла и цел на мојот труд.

Проф. Д-р Ѓулшен Селим од Универзитетската клиника за нефрологија, беше третиот важен дел од овој процес. Нејзината професионална посветеност и знаење беа основа на којашто моите истражувања добија научна тежина и проверена вредност. Чест ми е и задоволство дел од овие редови да и ги посветам токму неа.

Во периодот кога започна создавањето на овој труд, непосредноста, ентузијазмот и отворената техничка помош на проф. Д-р Аспазија Софијанова од Клиниката за детски болести, беа мојата лична сигурност дека создавам автентична база на актуелни и релевантни сознанија. На овој начин, таа има посебен и почесен дел во ова научно дело.

Истовремено, изразувам посебна благодарност и до лабораторијата „Биотек“ и нејзиниот стручен тим, без чиешто услови и помош немаше да ги потврдам сите мои теориски сознанија и емпириски резултати.

Искрено верувам дека сознанијата, личното исуство и пред сè, научниот потенцијал на сите овие поединци ќе бидат основа за нови, заеднички научни истражувања коишто ќе ја збогатат нашата професионална мисија и медицинската наука, воопшто.

...И за крај, сакам да кажам нешто што мене особено ми значи.

Секој човек избира свои врвови што сака да ги освои. Свој предизвик за којшто се бори. Дава се од себе, за да успее.

Ова беше мојот предизвик, мојот освоен врв.

Јас денес успеав. Но оваа не беше само поради мене. Ова беше во името на целото мое семејство коешто беше со мене, во секој чекор од создавањето на овој труд. На секоја испишана страница.

И затоа, им го посветувам ним.

На моите родители, што беа и сè уште се мојата најсилна поддршка.

На мојот сопруг, којшто беше покрај мене и остана доследен во мотивацијата да издржам до крај.

И најмногу од сите и од сè – на мојата најголема гордост, инспирација и мотивација која упорно ме тера да продолжам да создавам и да не се предавам. Мојата Ј.

Ова е нејзино дело.

РЕЗИМЕ

Основи. Тријасот на везикоуретерален рефлукс (ВУР), уринарна инфекција (УТИ) и бубрежните лузни во детството би можел да предизвика потенцијално сериозни последици со појава на бубрежна дисфункција која ќе се манифестира во втората или третата декада од животот.

Цели. Да се утврди долгорочната прогноза на бубрежното оштетување кај пациенти со примарен ВУР дијагностициран во детството по период на следење од 12-20 год, како и да се идентификуваат предиктивните ризик фактори за бубрежна дисфункција кај адулти со примарен ВУР после долгогодишно следење.

Методи. Во оваа ретроспективно-проспективна студија беше евалуирана медицинската документација на 101 дете (94.1% женски, 5.9% машки) на средна возраст во просек од 5,3 години (1-12 години), кои имале УТИ и ВУР. Бубрежната сцинтиграфија со Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA скен) се користела за проценка на постоење на паренхимски лезии. Од медицинската документација на децата беа добиени следниве клинички варијабли: пол, возраст на која е дијагностициран примарниот ВУР (години), степенот на ВУР, унилатерален или билатерален ВУР, претходна ИУТ, присуство и локализираност на паренхимските оштетувања – лузните (уни- или билатерални), начин на третман (конзервативен, хируршки или ендоскопски). Пациентите беа интервјуирани после средно 21 година од правата епизода на ВУР (по минимум 8 до максимум 32 години). Во амбулантата беше земена анамнеза, беше правен физикален преглед со мерење на тежина и висина, а се мереше и крвниот притисок. Приказ на бубрезите/уринарниот тракт и проценка на големината на бубрезите и/или постоење на нарушувања се одредуваше со користење на ултрасонографија (Siemens Acuson X 300) на бубрезите и дисталниот уринарен тракт. Бубрежната функција беше детерминирана со гломеруларна филтрациона рата (ГФР).

Резултати. Степенот на ВУР бил во просек $2,89 \pm 0,80$ степени, односно минимум втори и максимум петти степен, но најчесто бил застапен третиот степен. Бубрежни лузни беа детектирани кај 68,3% од вкупно 82 пациенти, а лузни на обата бубрега се забележани кај 7.3% од пациентите. Долготрајното следење на овие пациенти покажа дека ултрасонографскиот наод бил нормален кај повеќето пациенти. Најчесто нотирани абнормалности беа: помал бубрег, нерамнинини на паренхимот на бубрегот, дилатација на каналниот систем. Ризикот од постоење бубрежни лузни на обата бубрега се зголемува за околу 4,7 пати за секоја единица зголемување на степенот на ВУР. ВУР од степен II до III со сензитивност од 83,3% и специфичност од 51,9% ќе предвиди постоење лузни на обата бубрега. Артериска хипертензија по долготрајно следење на пациентите со примарен ВУР во оваа студија беше утврдена само кај 1 испитаник. Протеинурија беше забележана кај 13,9% од испитаниците/пациенти. Зголемени вредности (≥ 20 mg/L) на албуминурија определени со deep-stick беа забележани кај 14,1% од испитаниците/пациентите, а зголемен албумин/креаинин однос во мочката беше најден кај 9,9% од испитаниците/пациентите. Компликации во бременоста (протеинурија и прееклампсија) се појавиле кај 16,7% од 30 реализирани

бремености, сигнификтно почесто кај оние со рефлуксна нефропатија. Линеарната регресиона анализа покажа дека протеинуријата ($B=-33,7$, $p=0.0001$), поголемиот број на години поминати од првата епизода на ВУР ($B=-1.6$, $p=0,002$) и постоењето на бубрежни лузни ($B=-14,8$, $p=0.005$) се јавија како независни предиктори за намалена ГФР определена според серум креатинин нивото (ГФРкреат). Истите варијабли плус микроалбуминуријата ($B=-1.0$, $p=0.012$) се јавија како независни предиктори за намалена ГФР определена според нивото на креатинин и цистатин во серум (ГФРкреат-цис). Постоењето на лузни на обата бубрега ($OR=25.5$, $p=0.003$) се јави како независен предиктор за зголемен ризик од хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) определена според ГФРкреат додека поголемиот број на години поминати од првата епизода на ВУР ($OR=1.7$, $p=0.092$), микроалбуминуријата ($OR=1.3$, $p=0.047$) и повторно, постоењето на лузни на обата бубрега ($OR=31.3$, $p=0.040$) се јавија како независни предиктори за ХБИ определена според ГФРкреат-цис. Утврдивме дека 21,5 години од појавата на ВУР претставува cut-off вредност со највисока сензитивност од 87,5% и специфичност од 57,5% за детектирање на бубрежна слабост доколку таа се определува со eGFRcreat-cys.

Заклучок. Идентификација на оние со зголемен ризик од прогресија на ХБИ би требало да биде основна цел за сите пациенти кои се дијагностицирани со ВУР во детската возраст. Потребен е континуитет и оптимална транзиција на пациентите од педијатриската кон адултната нефролошка грижа и следење.

Клучни зборови. Везикоуретерален рефлукс во детство, бубрежни лузни, бубрежна нефропатија, бубрежна дисфункција, предиктивни ризик фактори

SUMMARY

Background. Triad of childhood vesicoureteral reflux (VUR), urinary infection (UTI) and renal scarring might initiate potentially serious consequences that lead to renal dysfunction manifested at the second or third decade of life.

Objective. To identify the risk factors predictive for renal dysfunction in adults with primary VUR after long-term follow-up.

Methods. In this retrospective-prospective study we evaluated the records of 101 children (94.1% female, 5.9% male) at median age of 5.2 ± 2.3 years (1-12 years), suffering from UTI and VUR. To evaluate the presence of parenchymal lesions, renal scintigraphy with Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA scan) was used. The following medical variables from the children medical documentation were obtained: sex, age of primary VUR diagnosis, VUR grade, unilateral or bilateral VUR, previous UTI, presence and localization of renal scars (uni- or bilateral) and a method of treatment (conservative, surgical or endoscopic).

The patients were interviewed after mean of 21 years from the first episodes of VUR (from 8 to 32 years). The history and physical examination was done and included height and weight as well as blood pressure measurement. Images of kidneys/urinary tract and an estimate of kidney size and / or existence of disorders were determined using ultrasonography (Siemens Acuson X 300). Renal function was determined from the estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Results. The grade of the VUR was on average 2.89 ± 0.80 degrees, which is, a minimum of a second and a maximum of a fifth degree, but the third degree was most commonly reported. Renal scars were detected in 68.3% of the total of 82 patients, and scarring on both kidneys was observed in 7.3% of patients. Long-term follow-up of these patients showed that the ultrasonographic finding was normal in most patients. The most commonly reported abnormalities were: a smaller kidney, irregular contour of the kidney parenchyma, or dilatation of the channel system. The risk of renal scarring on both kidneys increases by about 4.7 times the grade of VUR. A grade II or III VUR was with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 51.9% in prediction of the presence of scarring on both kidneys. Arterial hypertension following long-term follow-up of patients with primary VUR in this study was established only in one patient. Proteinuria was observed in 13.9% of patients. Significant values (≥ 20 mg / L) of albuminuria determined by deep-stick were observed in 14.1% of the patients, and increased albumin/creatinine ratio in the urine was found in 9.9% of the patients.

Complications in pregnancy (proteinuria and preeclampsia) occurred in 16.7% of 30 realized pregnancies, significantly more often in those with reflux nephropathy. Linear regression analysis revealed that presence of proteinuria ($B=-33.7$, $p=0.0001$), the greater number of years from VUR diagnosis ($B=-1.6$, $p=0.002$) and renal scarring ($B=-14.8$, $p=0.005$) appeared as independent predictors of reduced global eGFR_{creat}. The same variables plus microalbuminuria ($B=-1.0$, $p=0.012$) appeared as independent predictors of reduced global eGFR_{creat-cys}. Bilateral scarring ($OR=25.5$, $p=0.003$) appeared as independent predictor of

greater risk for CKD assessed using eGFR_{creat} while greater number of years from VUR diagnosis (OR=1.7, p=0.092), microalbuminuria (OR=1.3, p=0.047) and again bilateral scarring (OR=31.3, p=0.040) appeared as predictors of risk for CKD assessed using eGFR_{creat-cys}.

Conclusion. Identification of those patients with increased risk of progression to CKD should be the goal in all patients with childhood VUR. Continuity and optimal transition of patients from pediatric to adult nephrological care and monitoring are required.

Keywords. Childhood vesicoureteral reflux, renal dysfunction, chronic renal failure, predictive risk factors

Содржина

1. Вовед	9
1.1. Историски аспекти	9
1.2. Етиологија и патофизиологија на примарен ВУР	10
1.3. Епидемиологија	11
1.4. Клиничка експресија	12
1.5. Терапија	18
1.6. Прогноза	20
2. Мотив	25
3. Цели	25
4. Материјал и методи	26
5. Статистичка анализа	28
6. Прилог 1	30
7. Резултати	31
8. Дискусија	68
9. Заклучоци	80
10. Референци	83
11. Скратеници употребени во текстот	87

ВОВЕД

Везикоуретералниот рефлукс (ВУР), унилатерален или билатерален, е најчеста конгенитална уролошка абнормалност кај деца која е поврзана со зголемен ризик од инфекции на уринарниот тракт и бубрежни лузни, односно рефлуксна нефропатија.

Во Водичот за векоуретерален рефлукс кај децата од 2012 година, издаден од Европското здружение за урологија (EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children) (1), ВУР се дефинира како проток на урината во обратна насока (ретроградно), од мочниот меур во уретерите и кон бубрезите, и претставува анатомско и/или функционално нарушување со потенцијално сериозни последици како што е формирање на бубрежни лузни, артериска хипертензија и бубрежна слабост. Пациентите со ВУР демонстрираат широка палета на изразеност, но важно е дека кај голем број од нив ВУР ќе се повлече без да предизвика какви било последици.

Се категоризира како примарен и секундарен (2, 3). *Примарниот* ВУР е најчест и е предизвикан од конгенитална абнормалност на уретералниот орифициум и уретеровезикалниот спој (УВС) кај инаку долен уринарен тракт којшто нормално функционира. Се наследува и во 30-50% од случаите може да се јави кај роднини од прво колено. Примарен ВУР е јавува кај 30-50% од децата со инфекција на уринарниот тракт (ИУТ), а кај околу 10% од пациентите кои се дијагностицирани пренатално со хидронефроза од втор/трет степен (4). *Секундарниот* ВУР, пак, е стекната состојба која се јавува со или е последица од опструкција или дисфункција на долниот уринарен тракт како што се состојби на: опструкција на излезиштето на мочниот меур, дисфункција на постериорната уретерална валвула и неврогена дисфункција на мочниот меур. И во обата случаја, УВС не функционира нормално како едностранна валвула, што овозможува бактериите од долниот уринарен тракт да се пробијат во горниот уринарен тракт, кој, пак, е по правило стерилна средина (2, 3).

Историски аспекти

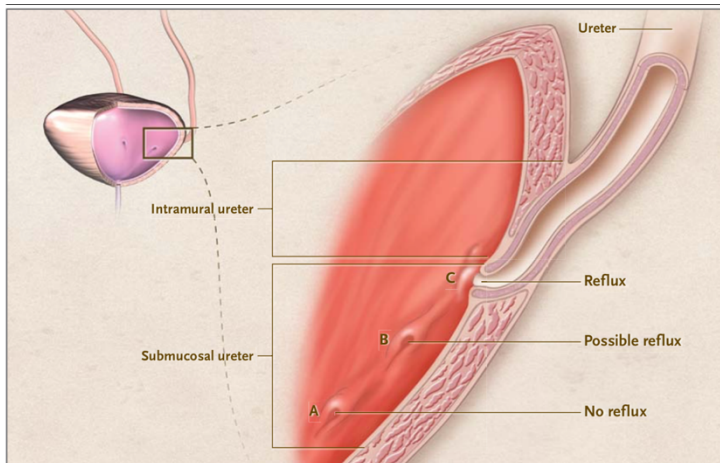
Уште Galen во првиот век од нашата ера ја опишал улогата на везикоуретералната валвула во обезбедување на едностранниот проток на мочката (5). Во почетокот на 20-от век повеќе научници се занимавале со утврдување на улогата на овој механизам на ниво на УВС, но д-р Hutch за прв пат во 1950 год. ја опишал поврзаноста помеѓу ВУР и појавата на пиелонефритис кај популација со повреда на 'рбетниот мозок и придружна параплегија, што претставува зачеток на интересот на

уролозите и педијатрите за ова нарушување (3, 5). Истиот автор, подоцна во 1959 год., укажал дека бубрежни паренхимски лузни се многу почести кај деца со ВУР и ИУТ. Понатаму, студијата на Tanagho од 1975 год., а потврдена и од Ransley и Ridson, ја покажала значајноста на ВУР со наод дека ВУР може да се предизвика експериментално кај животни (прасиња) со модификација на УВС. Тие истовремено покажале дека постои поврзаност меѓу рефлуксот, анатомијата на бубрежната папила, пиелонефритисот и бубрежната повреда. Во 1973 год. д-р Bailey за прв пат опишал „рефлуксна нефропатија“ како „бубрежни лузни кои се резултат од инфекција на уринарниот тракт во услови на постоење на ВУР“ (6).

По овие супстанцијални сознанија, ВУР станал едно од најмногу проучуваните нарушувања од страна на педијатриските уролози. Во осумдесеттите години на минатиот век се востановил и системот на градација, односно степени на заболувањето, а како предмет на испитувањата станале и низа третмани, антибиотски и/или интервентни, генетските основи на заболувањето, предиктивните фактори за прогнозата и друго, со што се востанови континуираниот интерес за ова заболување меѓу педијатриските уролози.

Етиологија и патофизиологија на примарен ВУР

Протокот на урината по правило е еднонасочен од бубрезите кон мочниот меур, што се обезбедува со нормалноста на УВС којшто превенира ретрограден проток на урината кон бубрезите, а функционира како клапа, односно валвуларен механизам. Во суштина тоа не е анатомска структура на валвула, туку механизмот се потпира на должината на уретерот во сидот и субмукозата на мочниот меур, т.н. „тунел“, неговата коса инсерција и поддршката од детрузор мускулот зад уретерот (слика 1) (5,7). Порастот на притисокот во меурот од мочката доведува до компресија на тунелот, односно уретерот ѝ оневозможува да дојде до ретрограден проток на урината кон бубрегот. Но, нарушувањето на развојот на УВС доведува до појава на абнормално скратување на овој тунел, што претставува основа за развој на примарен ВУР. Нормално односот на должината на интрамуралниот тунел и должината на уретерот треба да биде 5:1, што не е случај при ВУР кога односот е најчесто 1,4:1. Што значи дека кога тунелот е покус, веројатноста за појава на ВУР е поголема.



Слика 1. Анатомија на уретеровезикалниот спој (УВС). А- тунелот е со нормална должина и нема ВУР, В- тунелот е покус што би можело да биде поврзано со ВУР, С- постоење на кус тунел кој е поврзано со постоење на ВУР. (Преземено од *Diamond&Matteo*, 2012) (7)

Епидемиологија

Дијагнозата на ВУР вообичаено се востановува при постоење на симптоми на ИУТ така што точната преваленција не може со сигурност да се определи, но се смета дека кај деца кои немаат придружни нарушувања е околу 0,4-1,8%, а е многу повисока кај децата со ИУТ (15-70%, во зависност од возраста) (2,5). Дискрепанцата во реферираната преваленција главно се должи во неконзистентноста на објавените студии во однос на бројот на испитаниците, дизајнот на испитувањето, методот на дијагноза на ВУР, односно различната сензитивност и/или специфичност на употребениот метод за дијагноза, различната возраст на испитаниците, но и на фактот што болеста е асимптоматска и што постоењето се темели само врз фактот дали кај пациентите има симптоми за да се идентификува нејзино постоење или не (8, 9).

Се смета дека постои фамилијарна предиспозиција кон ВУР (5,8), која покажува дека во семејствата каде постои ВУР, преваленцијата на ВУР достигнува до 30%, а кај оние чии родители имале ВУР во детството може да се движи и до 66% (9). Во овој контекст најдено е дека преваленцијата на ВУР кај идентичните близнаци е 80%, а кај неидентичните близнаци до 35%. Фамилијарен ВУР се наоѓа кај две третини од потомците на родител со примарен ВУР, а помеѓу една третина и една половина од децата со брат или сестра кој/која има дијагностициран ВУР. Појава на ВУР конекција брат/сестра има тенденција да биде од понизок степен и едностран. Браќа и сестри кои имаат фебрилни ИУТ обично имаат високи оценки за постоење на ВУР, и до една четвртина имаат докази за рефлуксна нефропатија.

Но, и покрај јасните докази кои покажуваат фамилијарна предиспозиција, генетската основа и начинот на пренесување до денеска не е дефинитивно утврдено. ВУР

е опишан: како болест со автосомно доминантно наследување со непотполна пенетрација, или како автосомно рецесивно наследување, или врзано за X хромозом наследување, или дури и како полигенетско заболување (9).

Што се однесува до возраста, ВУР најчесто се јавува кај деца помлади од 1 година (до 70%), до возраст од 4 години постои кај околу 25% и прогресивно се намалува, така што до 12-годишна возраст присутен е кај околу 15% од пациентите (1, 2).

Во однос на полот, ВУР почесто се јавува кај деца на помала возраст кои се од машки пол, а се јавува на повисока возраст кај децата од женски пол. Исто така, кај оние од машки пол степенот на ВУР е повисок, но истовремено постојат поголеми шанси за негова спонтанa резолуција, што не е случај кај оние од женски пол (1, 2, 9).

Клиничка експресија

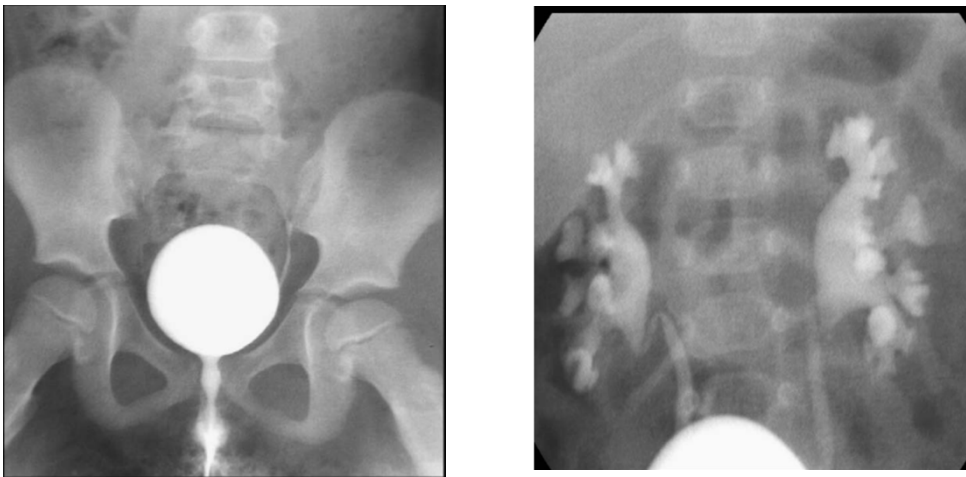
Клинички ВУР се манифестира или како асимптоматска хидронефроза дијагностицирана пренатално со ултразвук или како ИУТ манифестирана со рекурентни фебрилни епизоди (2,3). Но, уринарната инфекција кај деца до една година е релативно тешко да се индектификува поради постоењето на неспецифични симптоми и знаци: недоволен напредок со или без температура, повраќање, дијареа или летаргија. Кај постарите деца може да се јават чести нагони за мочање или зачестено мочање, потешкотии при мочање, инконтиненција, дизурија со температура или абдоминална непријатност или болка. Иако присуството на температура укажува на евентуална инфекција - пиелонефритис, сепак е недоволна да се востанови дијагнозата. Децата кај кои се јавила рефлуксна нефропатија може да се жалат на главоболка поради присутна артериска хипертензија, дури и да манифестираат симптоми на срцева слабост или уремични симптоми од бубрежна слабост. На преглед, може да бидат присутни палпабилна чувствителност на абдоменот и бубрежните ложи.

Дијагностичка обработка

Согласно Препораките на Европското здружение по урологија од 2012 год. (1) за ВУР кај деца, дијагностичката обработка подразбира евалуација на здравјето и развојот на детето, присуство на ИУТ, бубрежен статус, присуство на ВУР и функција на долен уринарен тракт. Притоа, најпрво се зема детална анамнеза (вклучително семејна анамнеза и скрининг за дисфункција на долен уринарен тракт), физикален преглед вклучително мерење на притисок, анализа на мочка (протеинурија),

уринокултура, ако е индицирана, и мерење на креатинин во серум кај пациенти со бубрежни паренхимски абнормалности на обата бубрега.

Стандардните методи за дијагноза и одлука за терапевтски третман се: методите на визуелизација кои вклучуваат ултрасонографија на бубрези и мочен меур, микциона цистоуретерографија - МЦУГ (voiding cystourethrography, VCUG) и радионуклидни испитувања – директна радиоизотопска микциона цистоуретерографија со ^{99m}Tc -сулфур колоид (ДРИМЦУГ), како и бубрежен скен со ^{99m}Tc -димеркаптосукцинилна киселина (DMSA скен). Стандардниот критериум за дијагноза на ВУР е негова детекција на МЦГУ, која овозможува да се добијат анатомски детали и да се градира ВУР (слика 2) (11).



Слика 2. Радиографско степенување на ВУР: степен 1 (лево) и степен 3 (десно).

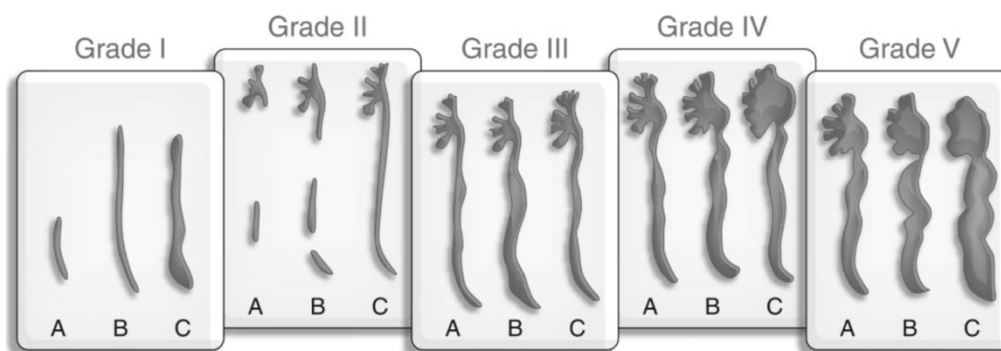
Во Препораките (1) се советува клиничарите да го користат востановениот систем за степенување на ВУР воведен од страна на International Reflux Study Committee (табела 1, слика 3) со цел да се избегнат интеробсервер варијациите (10). Иако златен стандард за дијагноза на ВУР, овој метод останува да биде прилично агресивен поради пункцијата на мочниот меур и да го изложува детето на зрачење, а што е уште поважно со овој метод се идентификува популација со клинички незначаен ВУР, кој можеби никогаш не би претставувал клинички проблем така што создава услови за непотребен третман (1, 5, 11, 12).

Во поново време се нудат параметри кои би биле предиктивни за спонтанна резолуција на ВУР, односно за ризик од рекурентна фебрилна ИУТ што вклучува калкулација на дијаметарот на уретерот и волуменот на мочниот меур (како процент на предиктивен капацитет) при почеток на рефлуксот. Се покажува дека овие

параметри се повеќе предиктивни од градијацијата на рефлуксот која главно се користи. Овој компјутеризиран модел заедно со некои клинички параметри има 75% предиктивна моќ во предвидувањето на фебрилна ИУТ (13-16). Она што не смее да се заборави е фактот што ВУР задолжително не предизвикува оштетување на бубрежниот паренхим по фебрилна ИУТ (16, 17). Истовремено, една третина од новородените и околу 37% од децата на возраст од 1-5 години може да имаат бубрежна повреда во отсуство на ВУР (16, 17). ВУР може спонтано да се повлече и секој ВУР и фебрилна ИУТ не доведува до појава на лузни. Земајќи го ова предвид, методот на МЦГУ не може комплетно да дефинира која популација ќе биде изложена на ризик од компликации.

Табела 1. Систем на градијација за ВУР со користење на МЦГУ, според International Reflux Study Committee (11).

Степен 1	Рефлуксот не го зафаќа пиелонот; различни степени на дилатација на уретерите
Степен 2	Рефлуксот го зафаќа пиелонот; нема дилатација на пиелокаликсниот систем; нормални чашки
Степен 3	Блага или умерена дилатација на уретерот, со или без кинкинг; умерена дилатација на пиелокаликсниот систем; нормални или минимално деформирани чашки
Степен 4	Умерена дилатација на уретерот, со или без кинкинг; умерена дилатација на пиелокаликсниот систем; затапени чашки, но папиларна импресија е сè уште видлива
Степен 5	Изразена дилатација и кинкинг на уретерот, изразена дилатација на пиелокаликсниот систем; исчезнување на папиларната импресија; и постоење на рефлукс во интрапаренхимското ткиво



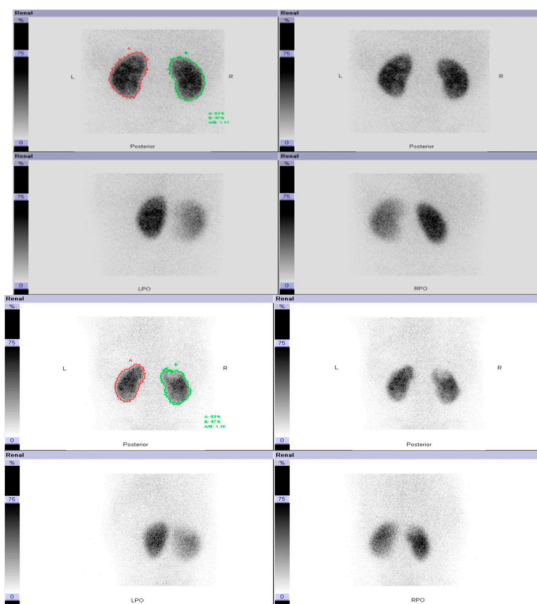
Слика 3. Графички приказ на степените на ВУР (8).

Директната радионуклидна микциона цистоурографија (со ^{99m}Tc - сулфур колоид како радиотрасер) има повеќе предности: применлива е на која било возраст, не го

изложува детето на големо зрачење, а можноста за континуирано снимање на фазите на полнење и микција обезбедува висока сензитивност за детекција на ВУР (11, 12). Но, не смее да се заборави инвазивната природа на испитувањето (потреба од катетеризација) и неможноста да се визуелизираат евентуалните морфолошки промени на бубрезите и мочниот систем, односно уретрата. Затоа вообичаено не се препорачува во иницијалната обработка на машки деца каде уретералната патологија е сигнификантна за разлика од девојчињата каде се применува и во иницијалната обработка (17a).

Во последниве години се развива и нов метод за проценка на ВУР и уретрата кај децата (машки и девојчиња). Тоа е контрастна ултразвучна цистографија со второгенерациски ултразвучен контраст (17б).

Користењето на радиотрасерот Technetium-99m dimercaptosuccinic acid или ^{99m}Tc DMSA при бубрежна скинтиграфија обезбедува можности за визуелизација на кортикалното ткиво и неговите повреди, односно за идентификација и мониторирање на бубрежните лузни што претставува клучна точка во третманот на ВУР (1, 12, 16-20). Радиотрасерот се аплицира интравенски по што настанува негово активно преземање од страна на проксималните тубули на бубрезите. Тоа овозможува, со користење на гама камера да се прикажат бубрезите и идентификуваат детално дури и мали површини на ограничено - намалено преземање на радиотрасерот во бубрежниот кортекс, што претставува бубрежна повреда - лузна (слика 4) (18).



Слика 4А. Нормален DMSA скен (Преземено од: Zhang и соп.) (18).

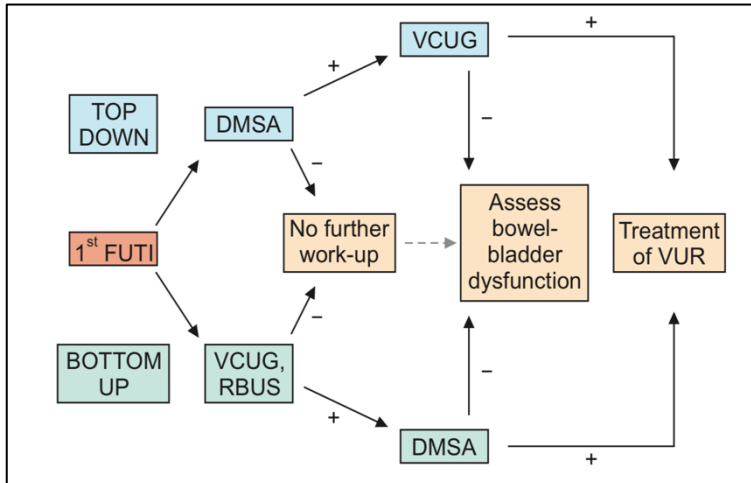
Слика 4Б. DMSA скен со бубрежна лузна на горниот пол на десниот бубрег (Преземено од: Zhang и соп.) (18).

DMSA скенот е најдобро да се изведе 6 месеци по ИУТ со оглед на тоа што само тогаш може реално да бидат дијагностицирани губитокот на бубрежната функција,

истенчувањето на кортексот и формирањето на лузните. Се смета дека отсуство на преземање на радиотрасерот на површина од околу 50% за време на ИУТ доведува до трајно оштетување на бубрежниот паренхим (12). Присуство на абнормален DMSA скен кај децата со фебрилна ИУТ силно корелира со ВУР (18-20).

Ултрасонографија (УС) на бубрезите и мочниот меур е стандардна процедура кај деца со пренатална дијагноза на хидронефроза. Процедурата е неинвазивна и дава реална проценка на големината и структурата на бубрезите, задебелувањето на паренхимот и дилатацијата на каликсите и пиелонот (1). УС е умно да се изведува најмалку 48 часа по раѓање поради дехидратацијата и исцрпеноста која постои кај новороденото што евентуално би можело да даде лажно негативни резултати. Степенот на дилатацијата на собирниот систем (каликси, пиелон) или уретерот идентификуван со УС се смета за сигнификантна информација во корист на присуство на ВУР. Иако хидронефрозата не е патогномоничен знак за постоење на ВУР, наодот, пак, на нерегуларности на кортексот, негово истенчување и зголемена ехогеност, намалена димензија на бубрезите и/или дисплазија како и задебелување на пиелонот или сидот на уретерот веќе зборуваат за можен ВУР и бараат користење на повеќе сензитивни техники за негово докажување (1, 11, 12). Објавените студии укажуваат дека сензитивноста во откривањето на ВУР со УС се движи од 25-45%, а специфичноста од 76% (11, 16), што има ограничувачки карактеристики. Земајќи ги предвид резултатите од повеќе студии (16), „нормален“ УС не исклучува постоење на значаен степен на ВУР, исто како и „позитивен“ наод не е предиктивен за нарушување, што укажува на потреба од примена на двата метода (УС+МЦУГ).

Меѓутоа, мора на крајот да се спомене дека сè уште не постои консензус кој од методите за дијагностика најпрво треба да се примени кај деца кои имаат фебрилна ИУТ. Така, постојат два приода: “bottom-up” и “top-down” (слика 5) (16). Приодот “bottom-up” подразбира изведување на МЦГУ (VCUG) за да се определи дали постои ВУР или друга аномалија на долниот уринарен тракт заедно со УС на бубрези и мочниот меур со цел да се детектираат бубрежни паренхимски дефекти или дилатација која ќе сугерира опструкција. Ако ВУР се дијагностицира, особено од повисок степен или ако УС наод покаже евентуален абнормален бубрежен паренхим, натамошната евалуација подразбира изведување на DMSA скен. Скенот може да се изведе и со цел да се имаат базални резултати за натамошно следење, особено ако постојат ризици за потенцијални пиелонефритични консеквенци во иднина (1, 16). Овој приод особено се употребува кај деца од 0-2 години (1).



Слика 5. Графичка презентација на двата приода во дијагноза на фебрилна инфекција на уринарниот тракт (15).

FUTI=febrile urinary tract infection;
 RBUS=renal-bladder ultrasound;
 VCUG=voiding cystourethrogram
 VUR=vesicoureteral reflux
 “+”- значи дека студијата била сигнификантна
 “-”- значи дека студијата била нормална

Приодот “top-down” подразбира изведување најпрво на DMSA скен набрзо по појава на фебрилна ИУТ за да се утврди присуство на кортикални дефекти или површини на намалено преземање на радиотрасерот во прилог на присутно воспаление. Се препорачува кај овие пациенти потоа да се изведе МЦГУ (VCUG) за да се потврди постоење на ВУР. Изведување на DMSA скен >6-12 месеци од фебрилна ИУТ може да утврди постоење на перманентна бубрежна повреда (16). Овој приод овозможува пациентите кои имаат уреден скен да немаат потреба од натамошно инвазивно испитување. Нормалниот DMSA скен нема да дијагностицира ВУР само во 5-27% од случаите, и тоа оној ВУР кој и не бил многу изразен (1).

Низ годините, препораките од професионалните здруженија и институции (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, American Academy of Pediatrics Guidelines, European Association of Urology - EAU и други) му даваа предност на едниот во однос на другиот пристап, поткрепувајќи го со поддржани образложенија за користење на едниот во однос на другиот метод, а се со цел да постои можност за дефинирање на клинички значајна аномалија која ќе го измени начинот на третман и евентуално ќе ја подобри прогнозата (16, 20). Но, на жалост, до денеска не се постигна консензус и ниеден протокол не е универзално прифатен, така што институциите се оставени, согласно условите, да применуваат најдостапен (технички, финансиски, логистички) и безбеден метод.

Во поново време се споменува употребата на магнетната резонанца во изведување на урографија или микциона цистографија, но сè уште методите се во фаза на истражување (16).

И на крајот, иако биохемиските маркери (серум креатинин, кретинин клиренс, цистатин Ц, прокалцитозин, разни цитокини и др.) се испитувани кај ВУР со цел да се утврди евентуалната предиспозиција кон ИУТ, поврзаноста на ВУР и бубрежни лузни, како и утврдување на евентуални маркери на акутна бубрежна повреда, до денеска не покажаа некои значајни резултати.

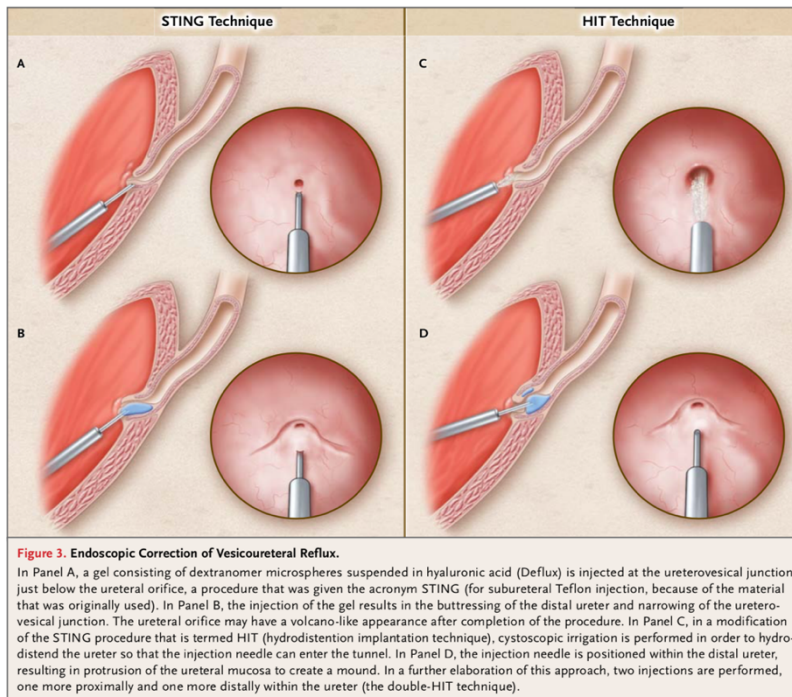
Терапија

Во однос на третманот, главно постојат два приода: конзервативен и хируршки (1).

Конзервативен. Овој тип на третман се темели врз фактот што доказите покажуваат дека ВУР може спонтано да помине кај помладите кои имаат полесен степен на ВУР, така што третманот има за цел превенција од појава или повторна појава на фебрилна ИУТ. Вклучува внимателно следење (на 6-12 месеци) со визуелизациони методи (УС на бубрези, МЦУГ- радиоизотопска МЦУГ или DMSA бубрежен скен, нуклеарна цистографија или DMSA скенирање), интермитентна антибиотска профилакса или континуирана антибиотска профилакса (1, 21, 22). Циркумцизија може да се спроведе кај новородените и се смета како дел од конзервативниот третман со оглед на тоа што се покажало дека е ефикасна во намалувањето на ризикот од инфекција кај деца без аномалии (23).

И додека користа од континуирана антибиотска профилакса кај низок степен на ВУР не може да се потврди, резултатите на многу студии потврдуваат дека овој третман ефикасно го превенира натамошното оштетување на бубрезите, особено кај пациенти со ВУР од трет или повисок степен (1, 2, 5). Прашањето за коешто сè уште нема прецизен одговор е кај кого и колку долго овој третман треба да се применува.

Хируршки. Од методите се користат ендоскопски техники со инјекција на агенци за корекција на ВУР од II-IV степен и уретерална реимплантација. Успешноста на ендоскопската интервенција вообичаено е висока (60-90%) и главно зависи од изразеноста на степенот на ВУР (1, 2, 5, 7, 24). Постојат 2 типа на техники: STING и HIT (слика 6). Техниката STING се состои во апликација на субуретерална тefлонска инјекција, но овој материјал повеќе не се користи заради несаканите ефекти и на негово место се аплицира друг агенс одобрен за употреба (dextranomer hyaluronic acid copolymer). Модификацијата на оваа техника се нарекува HIT техника и постојат докази за нејзина уште поголема успешност (5).



Слика 6. Ендоскопска корекција на ВУР (7).

Отворената неоуретероцистостома или уретерална реимплантација претставува „златен стандард“ за хируршка корекција на ВУР, со успешност од 95% без оглед за кој степен на ВУР се работи. Се работи за востановување на механизам кој ќе ја коригира несоодветната должина на уретералниот канал, одговорна за појава на ВУР. Постојат голем број варијации на оваа техника, како и употреба на класична хируршка интервенција или лапароскопска техника, но сите имаат релативно висок процент на успех (1, 5, 24).

Според EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children, објавени 2012 год. (1), на сите пациенти со ВУР без оглед на степенот на изразеност, присуството на бубрежни лузни или симптоми во првата година од животот треба да се даде континуирана антибиотска терапија. Хируршка корекција треба да се има предвид при постоење на висок степен на ВУР (степен IV/V), но за времето кога треба да се изведе и за типот на интервенција сè уште нема консензус, иако за понизок степен на изразеност на ВУР ендоскопските техники се преферираат. Како и да е, изборот на третманот зависи од: присуството на бубрежни лузни, кортикални абнормалности, клиничкиот тек, степенот на ВУР, зафаќањето на обата бубрега и функцијата на мочниот меур.

Прогноза

Спонтано повлекување. Кога се зборува за прогноза кај пациентите кои имале ВУР во детството, најпрво треба да се нагласи дека кај многу од нив настанува спонтано повлекување на болеста најверојатно поради зголемување на интрамуралната должина на уретерот предизвикана со нормално растење на децата (25). Но, степенот на ВУР е многу важен за тоа дали кај некое дете ќе настане спонтано повлекување. Така, објавената честота на спонтано повлекување презентирани во литературата варира, најверојатно поради различниот дизајн и квалитет на студиите. Главно се смета дека кај 80% од I и II степен на ВУР настанува негово спонтано повлекување со честота од 10%-25% годишно (6, 25-26). Третиот степен на ВУР спонтано се повлекува кај околу 50%, степенот IV кај околу 30%, додека степенот V речиси и да не се повлекува (25). Многу од објавените студии покажуваат дека ВУР спонтано се повлекува побрзо кај деца на возраст под една година, кај оние кај кои се јавува само на едниот бубрег и кај оние кај кои не постојат лузни или дисфункција на мочниот меур (25).

Рефлуксна нефропатија и бубрежни лузни

ВУР кој нема спонтано да се повлече може да доведе до несакани ефекти врз бубрегот и бубрежната функција. Земајќи го ова предвид, воведен е називот рефлуксна нефропатија (6, 28). Ransley и Ridson во 1979 год. ја утврдиле и патофизиологијата на овој тип нефропатија која подразбира поврзаност на ВУР со ИУТ, хроничен пиелонефритис и појава на бубрежни лузни (29).

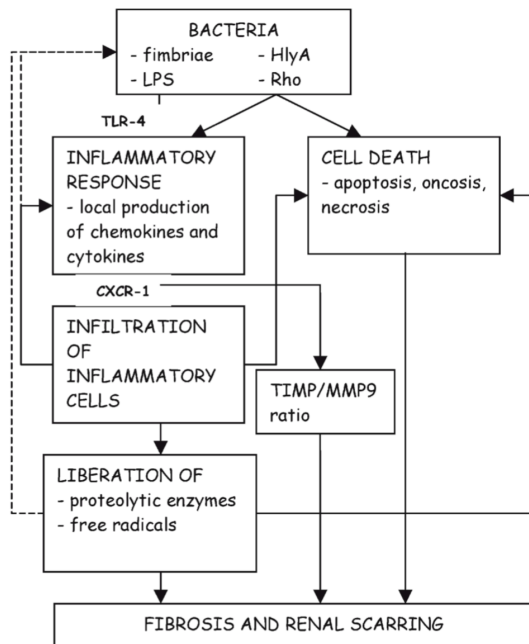
Во осумдесеттите години од минатиот век биле објавени многу студии кои покажале поврзаност на ВУР и ИУТ со појава на бубрежни лузни. Jodal (30) објавил дека постои зголемен ризик од појава на лузни со зголемување на бројот на ИУТ, односно дека пациенти со висок степен на ВУР имаат 4-6 пати поголема веројатност да имаат лузни во однос на оние со понизок степен на ВУР и 8-10 пати поголема веројатност во однос на оние кои немаат ВУР. Поврзаноста помеѓу ВУР и ИУТ со потенцијално сериозни последици, кои најпосле ќе доведат до рефлуксна нефропатија и бубрежна дисфункција и/или бубрежна слабост со текот на годините, е многу добро документирана со резултати од низа клинички и експериментални студии (6, 25, 26, 29-31). Понатаму, поврзаноста на ВУР и појавата на бубрежни лузни е потврдена во низа објавени студии, а идентификувани се и предиктивните ризик-фактори за нивна појава (6, 25, 32-43). Lahdes-Vasama и сор. (36) во студија спроведена кај 127 пациенти лекувани од ВУР во детството, објавиле дека лузни на еден бубрег постоеле кај 35%, а

на обата бубрега кај 24%, додека отсуство на лузни имало кај 42% од испитаниците на просечно 41-годишна возраст проценувани со УС. Притоа, бубрежната функција била лесно намалена кај повеќе од половина од испитаниците (кај 83% со лузни на обата бубрега и кај 62% од останатите испитаници). Smellie и сор. (32) евалуирале 226 адулти (37 машки) на средна возраст од 27 години по 10-35 години од првата појава на ВУР (средно 20,4 години) и откриле дека само кај 7,5% од нив била нарушена бубрежната функција или имале хипертензија. Во мета-анализата на Shaikh и сор. (38) преваленцијата на бубрежните лузни била 2,6 пати повисока кај децата со ВУР (41% vs. 17%; $P < 001$). Ова е потврдено и во мета-анализата на 27 студии спроведена од Faust и сор. (39), кои покажале зголемен ризик од здобиени бубрежни лузни кај деца со ВУР во однос на оние без ВУР (OR 2,8 и 3,7, последователно). Swerkeresson и сор. (41) во нивната ретроспективна анализа на 303 деца помлади од 2 години со неопструктивна верифицирана со култура ИУТ и постоење на ВУР кај 22% од момчињата, односно 31% од девојчињата, покажале постоење на перманентно бубрежно оштетување кај 26% од пациентите според наодот од DMSA скинтиграфија.

Неодамна, кај 41,2% од вкупно 958 пациенти, испитувани од Madani и сор. (43), DMSA скинтиграфијата покажала постоење на бубрежно оштетување. Речиси сите објавени резултати нашле силна и значајна поврзаност помеѓу изразеноста на ВУР и постоењето на бубрежни лузни. Проспективните клинички студии покажаа дека ризикот од бубрежни лузни по акутни абнормалности детектирани со DMSA, односно по акутна фебрилна УТИ е значајно повисок кај пациенти со повисок степен на ВУР, така што тие се присутни кај 89% од оние со IV-V степен на ВУР (41-45). Во литературата, од другите ризик-фактори за развој на лузните се споменуваат: машкиот пол, постарата возраст кога е дијагностициран ВУР, задоцнетиот третман и повисокиот број на ИУТ (35, 46).

Испитувањата со користење на DMSA покажаа дека бубрежниот паренхим е зафатен кај околу 55%-75% од децата со фебрилна ИУТ (46-48). Кај околу 20-40% од овие деца ќе дојде до развој на лузни (46). Мета-анализата на Skoog и сор. (49) покажала дека бубрежните абнормалности се јавуваат во просек кај 6,2% од оние со ВУР стадиум од I-III и кај 47,9% од оние со степен IV и V.

Од патофизиолошки аспект, се смета дека лузните настануваат во т.н. парадоксален одбранбен механизам на ткивото кон бактеријата (слика 7), но и како резултат на клеточната смрт предизвикана од токсичноста на самата бактерија (најчесто се споменува *Escherichia coli*) (46).



Слика 7. Атхеренцијата на бактериите врз уроепителот и ослободување на токсини со локално ослободување на инфламаторни маркери кои ултимативно водат до клеточна смрт преку апоптоза, онкоза и некроза со појава на бубрежна фиброза и бубрежни лузни (46).

Значи, продолжетоците (во форма на влакненца) на површината на бактериите (fimbriae) имаат способност за меѓусебно дејство со рецепторите на епителните клетки на уринарниот тракт со што се зголемува бактериската атхезија за уротелиумот. Ендотоксинот е способен за инхибиција на уретералната перисталтика со што придонесува кон екстензија на инфекцијата во горниот уринарен тракт, дури и во отсуство на ВУР. Преодот на бактериите во бубрежниот паренхим предизвикува акутен воспалителен одговор што доведува до ослободување на воспалителни медијатори во околотото ткиво. Акутниот воспалителен одговор (ослободување на протеолитички ензими, слободни радикали и други цитокини), кој е всушност реакција на присуството на бактериите, е одговорен за последователната бубрежна паренхимска повреда. Можно, е исто така, имуните комплекси, бактериските фрагменти и ендотоксинот од инфекцијата да предизвикаат и гломерулопатија.

Дури и во отсуство на инфекција на уринарниот тракт, ВУР придружен со зголемен притисок во мочниот меур е во состојба да доведе до создавање на бубрежни паренхимски лузни кон кои бубрезите кај малите деца се полесно подложни. Дистензијата на бубрежните тубули, која се јавува како резултат од зголемениот интрапелвичен притисок, може да го повреди самиот тубуларен епител, односно да предизвика компресија на околните перитубуларни крвни садови и капилари што крајно доведува до исхемија. За време на актот на мочање, зголемениот притисок во мочниот меур се пренесува на бубрежните чашки и бубрежните тубули што може да

доведе до кинење на тубулите со екстравазација на мочката во околниот паренхим, а што на крајот води до имуно-посредуван интерстицијален нефритис и понатаму до бубрежна повреда - лузна.

Редукцијата на функционалната бубрежна маса предизвикана од интеракцијата на патогените фактори, споменати во претходниот текст, предизвикува компензаторни хемодинамски промени во протокот низ бубрезите и гломерулофилтрационата рата. Со тек на време, овие компензаторни промени стануваат несоодветни, односно добиваат несакани карактеристики така што можат да предизвикаат хиперфилтрација и гломерулосклероза којашто може да премине во бубрежна слабост.

Бубрежна дисфункција и бубрежна слабост

Се поставува прашање: колку примарниот ВУР, односно лузните создадени од него придонесуваат за бубрежна дисфункција? Резултатите од повеќето студии кои се фокусирале на ризик-факторите за развој на бубрежна дисфункција и/или хронична бубрежна инсуфициенција кај пациентите со ВУР дијагностициран во детството (35, 36, 50-56), ги идентификуваа следниве: протеинурија, зголемена концентрација на креатинин во плазма, постоење лузни на обата бубрега, машки пол, артериска хипертензија и ниска ГФР. Исто така, Silva и сор. (54) утврдиле дека возраста > 24 месеци кога е дијагностициран ВУР, петтиот степен на ВУР, лузни на обата бубрега и забавување на дијагнозата на ВУР од > 12 месеци по ИУТ, претставуваат независни предиктори за хронична бубрежна болест (ХББ). Понатаму, Novak и сор. (55), користејќи ги податоците од NAPRTCS Регистарот, сугерирале дека постарата возраст, повисокиот стадиум на ХББ и анамнезата за ИУТ се значајни ризик-фактори за прогресија на ХББ кај пациенти кои имале ВУР во детството. Caionei и сор. (56) следеле од 1 до 16 години 50 пациенти со ВУР на обата бубрега и нашле постоење на ХББ кај 54% од нив, а со значаен ризик за нејзин развој кај оние со висок стадиум на ВУР на обата бубрега и серум креатинин ниво од >6.0 mg/L во првата година од животот.

Хипертензија. Се јавува кај адулти како компликација на ВУР во детската возраст, поточно на рефлуксната нефропатија (25, 33). Се смета дека се јавува во просек кај 10% од адултите. Во студијата на Lahdes-Vasama и сор. (36) хипертензијата била дијагностицирана кај 11% од пациентите со наод дека дијастолниот крвен притисок бил значајно повисок кај оие со бубрежни лузни во однос на оние кои немале лузни. Во студијата, пак, на Smellie и сор. (32) хипертензија која барала третман била присутна кај 7,5% од вкупно 226 адулти со ВУР во детството и тоа главно кај оние со

присутни бубрежни лузни. И резултатите на други студии покажаа дека хипертензијата се јавува кај пациенти кои како резултат на ВУР во детството имаат екстензивни површини со бубрежни лузни, како и лузни на обата бубрега (25, 57). Кај повеќето адулти со хипертензија се покажува дека во детството веќе имале бубрежна дисфункција и/или покачен крвен притисок (25, 32).

Компликации при бременост. Веќе е добро познато дека пациентки кои имале ВУР во детството се изложени на зголемена честота на ИУТ за време на бременост (33, 58, 59) во споредба со оние без ВУР (средна инциденција е 38% vs. 6%). Оваа честота е особено изразена кај оние кои имале лузни на бубрезите, односно кои развиле рефлуксна нефропатија (33, 59). Истовремено појава на хипертензија и прееклампсија за време на бременост се значајно почести кај жени чишто ВУР бил поврзан со бубрежни лузни (32, 33, 58, 60, 61). Во студијата на El-Khatibi и сор. (60) изведена врз 137 жени со 345 бремености, компликации за време на бременост се појавиле кај 39% од 40% од жените кои имале ВУР во детството. Компликациите вклучувале уринарни инфекции, хипертензија, протеинурија, едем, влошување на бубрежна функција, хематурија и бубрежни камчиња. Овие компликации биле значајно почести кај оние со лузни на обата бубрега или кај оние со веќе нарушена бубрежна функција при забременување. Во студијата на Jungers и сор. (61) спроведена кај 58 жени со 375 бремености, ИУТ како компликација за време на бременост се појавила кај 22,3% од нив, прееклампсија кај 10,4%, смрт на плодот кај 10,2%, хипертензија кај 4,3% и предвремено раѓање кај 24,2%.

МОТИВ

ВУР е релативно често нарушување коешто се јавува во детството и може да биде поврзано со појава на рефлуксна нефропатија и нарушување на бубрежната функција, што, пак, може да доведе до компликации и нарушување на бубрежната функција од различен степен.

Но, и покрај напредокот во разбирањето на ВУР во детската возраст, неговата поврзаност со ИУТ, прогнозата и изборот на третман направен последниве декади, сепак, сè уште постојат конфликтни резултати во врска со ризик-факторите за влошување на бубрежната функција кај адултни пациенти кои се третирани за ВУР во детската возраст. Затоа, мотивот за изработка на оваа студија е по долг период (long-term follow up) да се утврди постоењето на бубрежно оштетување како и евентуалните доцни компликации кај пациенти со примарен ВУР дијагностициран во детството по период на следење од 12-20 год., а сè со цел да се изнајде модел за безбеден трансфер од детската во адултната возраст и нивно поефикасно следење.

ЦЕЛИ

Примарна цел

- Да се утврди долгорочната прогноза на бубрежното оштетување кај пациенти со примарен ВУР дијагностициран во детството по период на следење од 12-20 год.

Секундарни цели

- Со ултрасонографија да се процени бубрежната морфологија и евентуалното присуство на лузни/рефлуксна нефропатија.
- Со лабораториски тестови да се евалуира бубрежната функција, и тоа гломерулофилтрационата рата преку калкулиран креатинин клиренс и цистатин Ц, како и протеинуријата.
- Да се утврди дали пациентите развиле хипертензија или компликации во бременоста.
- Наодите да се корелираат во однос на присуство/отсуство на рефлуксна нефропатија.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Трудот претставува ретроспективно-проспективна студија, одобрена од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицински факултет во Скопје.

Во студијата беа анализирани 101 пациент на кои во детската возраст им бил дијагностициран примарен ВУР. Дијагностицирањето на примарниот ВУР било изведена на возраст во просек од 5,3 години, односно на минимум една до максимум 12 години. Од нив 95/94,1% биле од женски пол и 6/5,9% од машки пол.

Повторната евалуација на пациентите/испитаници со примарен ВУР беше изведена во текот на 2016 година кај оние испитаници кои позитивно одговорија на повикот во писмена форма за учество во студијата, за потоа да бидат контактирани и по телефон.

Испитаниците/пациентите кои се согласија да учествуваат во студијата беа на возраст од 17 – 36 години од двата пола на кои во детската возраст помеѓу една и 12 години им бил дијагностициран примарен ВУР.

Од методите за дијагноза на ВУР, кај 100/99% од испитаниците/пациентите бил применет методот на директна радиоизотопска микциона цистоуретерографија со ^{99m}Tc сулфур колоид, на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина во Скопје, во присуство на педијатриски нефролог и специјализирана медицинска сестра од Универзитетската клиника за детски болести во Скопје, додека само кај една пациентка на 2-годишна возраст била применета микциона цистоурографија (МЦУГ).

Пациентите со ВУР како резултат на други вродени аномалии или опструктивни уропатии под мочниот меур беа исклучени од студијата.

На пациентите кои се согласија да учествуваат во студијата најпрво им беше даван прашалник (даден во прилог), кој се состоеше од прашања за бројот на рекурентни уринарни инфекции, дали биле проследени со фебрилност, начинот на лекување на ВУР, дали имале и со каков тек била бременоста, фамилијарна историја за постоење на хипертензија, како и дали пациентот има хипертензија. Телефонското интервју се состоеше во поставување слични прашања на оние содржани во прашалникот кој им беше даден.

Пациентите беа интервјуирани по $20,75 \pm 6,46$ години од првата епизода на ВУР (по минимум 8 до максимум 32 години).

Од медицинската документација на децата беа добиени следниве клинички варијабли: пол, возраст на која е дијагностициран примарниот ВУР (години), степенот

на ВУР, унилатерален или билатерален ВУР, претходна ИУТ, присуство и локализираност на паренхимските оштетувања – лузните (уни- или билатерални), начин на третман (конзервативен, хируршки или ендоскопски).

ВУР беше градиран согласно Интернационалниот комитет за рефлуксна болест (International Reflux Study Committee) во пет стадиуми (1,11).

Бубрежните лузни беа детектирани со бубрежна сцинтиграфија со Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA скен), која беше изведена во рамки на 6 месеци од УТИ (1, 16-20, 62).

Бубрежната сцинтиграфија со Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA скен) е дијагностички метод на визуелизација при кој димеркаптосукцинилна киселина врзана со ^{99m}Tc, а со афинитет за акумулирање во кортикалните тубули, се користи за добивање бубрежни слики, што овозможува проценка на реналната морфологија и интактноста на бубрежниот кортекс. Оттаму, методот е од извонредна корист за откривање на паренхимските лузни предизвикани од чести ИУТ. Бубрежниот паренхим кој има добро очувана перфузија и екстракционен капацитет на тубулските клетки покажува хомоген и висок степен на акумулација на радиофармацевтикот. Спротивно, во зоните на бубрежните паренхимски лузни, каде што постои губиток на кортикални нефрони и нивна лоша функција, нема да постои акумулирање на дадениот радиофармацевтик, па на тоа место при прикажување на бубрегот ќе постои „ладен“ акумулациски дефект.

Во амбулантата беше земена анамнеза, беше правен физикален преглед со мерење на тежина и висина, а се мереше и крвниот притисок (систолен и дијастолен). Постоене на артериска хипертензија беше дефинирано како систолен и дијастолен крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg.

Приказ на бубрезите/уринарниот тракт и проценка на големината на бубрезите и/или постоење на нарушувања се одредуваше со користење на ултрасонографија (Siemens Acuson X 300) на бубрезите и дисталниот уринарен тракт.

Во лабораторија беше земена крв и мочка за натамошна анализа: концентрација на креатинин и цистатин Ц во серум, албумин во мочка и претеинурија со dipstick.

Креатинин клиренсот (КрКл) беше калкулиран според формулата на Cockcroft-Gault (63). Според Препораките на Националната фондација за бубрези (National Kidney Foundation-KDGO) (64) бубрежната функција беше одредувана според проценетата гломерулофилтрациона рата (ГФР) со користење на формулата СКД-ЕП

creatinine (2009) за ГФР креатинин, а формулата CKD-EPI creatinine–cystatin C (2012) за ГФР креатинин-цистатин (слика 9) со користење на компјутерски калкулатор од интернет страницата на ова професионално здружение (65). Истовремено ГФР ја одредуваме и по формулата на MDRD студијата користејќи го истиот калкулатор (65) (слика 8).

CKD-EPI Creatinine(2009)	CKD-EPI creatinine–cystatin C(2012)	MDRD study
eGFR =	eGFR =	eGFR =
141 x min(S _{Cr} /κ, 1) ^α x	135 x min(S _{Cr} /κ, 1) ^α x	175 x (S _{Cr}) ^{-1.154} x
max(S _{Cr} /κ, 1) ^{-1.209} x	max(S _{Cr} /κ, 1) ^{-0.601} x	(age) ^{-0.203} x
0.993 ^{Age} x	min(S _{cys} /0.8, 1) ^{-0.375} x	0.742 [if female] x
1.018 [if female] x	max(S _{cys} /0.8, 1) ^{-0.711} x	1.212 [if Black]
1.159 [if Black]	0.995 ^{Age} x	
	0.969 [if female] x	
	1.08 [if black]	

Слика 8. Формули за пресметување на гломерулофилтрационата рата (65).

Согласно овие Препораки (64) ГФР беше стратификувана во 5 стадиуми: стадиум 1 - нормална или висока (≥ 90 ml/min/1,73 m²), стадиум 2 - лесно намалена (60-89 ml/min/1,73 m²), стадиум 3а - лесно до умерено намалена (45-59 ml/min/1,73 m²), стадиум 3б - умерена до изразено намалена (30-44 ml/min/1.73 m²), стадиум 4 -изразено намалена (15-29 ml/min/1,73 m²) и стадиум 5 - бубрежна инсуфициенција (< 15 ml/min/1,73 m²). Така, пациентите според овие стадиуми беа поделени на групи. Хронична бубрежна болест (ХББ) беше потврдена ако ГФРкреат и/или ГФРкреат-цис беше < 60 ml/min/1,73 m² (64).

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Категориските обележја беа претставувани во проценти, а континуираните со средна вредност \pm стандардна девијација (SD). Споредбата помеѓу две групи на категоријските параметри се изведуваше со помош на Pearson Chi-square тест, а за континуирани параметри беше правена со Student-t тест и/или со анализа на варијанса (ANOVA) и *post-hoc* Bonferroni корекција. Поврзаноста меѓу параметрите и нивната вредност беа испитувани со Pearson-овата корелација. Мултиплина линеарна и логистичка регресиона анализа беа изведени за определување на независни предиктори за редуцираната ГФР и/или постоење на ХББ. Беше направена ROC (Reciever

Operating Characteristic) анализа на криви со определување на AUC (area under the curve), односно сензитивност, специфичност и точност на параметрите во предикција и беше определена нивната cut-off вредност. Анализите беа правени со користење на статистичката програма SPSS, верзија 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, Illinois), а за сите тестови вредноста на $p < 0.05$ се сметаше за статистички значајна.

Прилог 1

ПРАШАЛНИК

За долгорочно следење на пациенти со ВУР дијагноза, утврдена во детска возраст

Име и презиме: Возраст:.....год.

Тежина:.....кг, Висина:.....см, Крвен притисок С/Д:...../.....mmHg

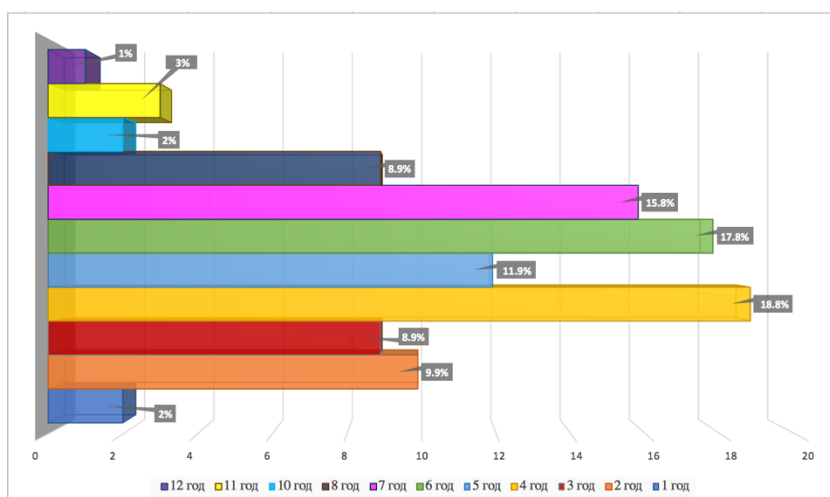
1. Број на рекурентни уринарни инфекции?
.....
2. Број на рекурентни фебрилни уринарни инфекции?
.....
3. Дали пациентот бил подложен на третман на ВУР?
Конзервативен.....
Оперативен
4. Фамилијарна историја за хипертензија.
.....
5. Историја за хипертензија на пациентот:
.....
6. Дали пациентот правел редовна контрола на урина?
7. Дали пациентот бил подложен на некоја хируршка интервенција, ако ДА, на каква:
.....
8. Дали пациентот бил подложен на други видови испитувања по првичните испитувања?
.....
9. Дали била бремена до сега? ДА НЕ
10. Каква била бременоста?
.....
11. Во тек на бременоста дали пациентката имала хипертензија и протеини во урина?
.....
12. Какво било породувањето?
.....
13. Дали породените деца биле подложени на испитување за ВУР?
.....

РЕЗУЛТАТИ

Базални вредности на испитуваните параметри

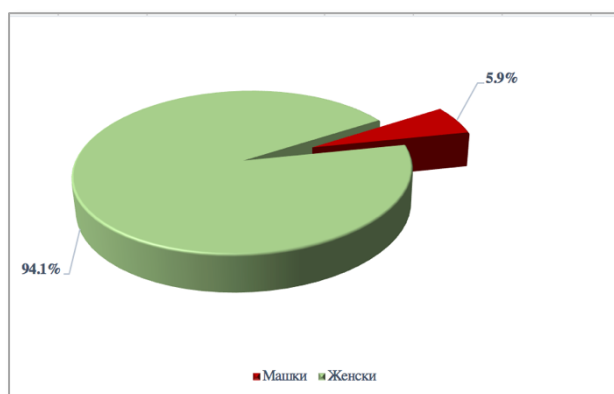
Предмет на нашето испитување беа 101 испитаник кои во одредено време во детството биле дијагностицирани со везикоуретерален рефлукс (ВУР).

Везикоуретералниот рефлукс (ВУР) бил дијагностициран во просек на $5,27 \pm 2,32$ години, односно на минимум една година до максимум 12 години. Притоа, ВУР бил дијагностициран на една година кај 2/2,0% пациенти, на 2 години кај 10/9,9% пациенти, на 3 години кај 9/8,9% пациенти, на 4 години кај 19/18,8% пациенти, на 5 години кај 12/11,9% пациенти, на 6 години кај 18/17,8% пациенти, на 7 години кај 16/15,8% пациенти, на 8 години кај 9/8,9% пациенти, на 10 години кај 2/2,0% пациенти, на 11 години кај 3/3,0% пациенти, на 12 години кај еден пациент, односно кај 1% од испитаниците/пациенти (графикон 1).



Графикон 1.
Процентуална распределеност на возраста на која е дијагностициран ВУР.

Притоа, ВУР е дијагностициран кај 95/94,1% пациенти од женски пол и 6/5,9% пациенти од машки пол (графикон 2).



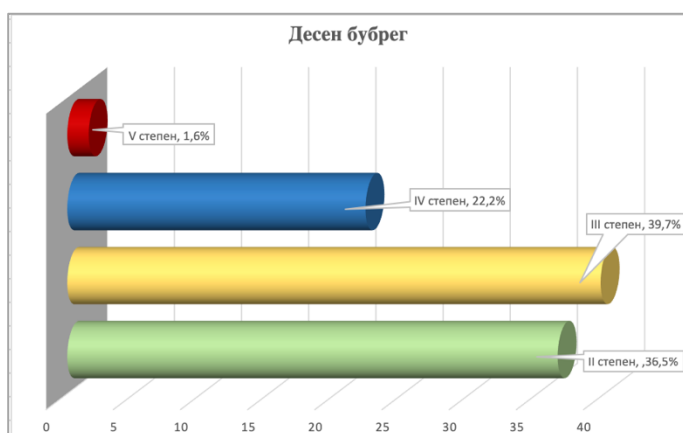
Графикон 2. Дистрибуција на пациентите со примарен ВУР според пол (n=101).

При дијагностицирањето на ВУР фебрилност била присутна кај сите 101 испитаници/пациенти (100%).

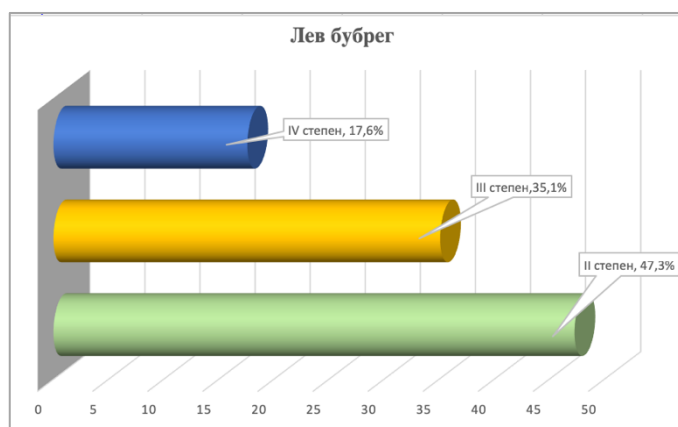
Испитувањето на ВУР и неговата категоризација по степени покажа (табела 2, графикони 3 и 4) дека ВУР на десен бубрег постоел кај 63 испитаници/пациенти, а неговата изразеност по степени во просек била $2,89 \pm 0,80$ степени, односно со минимум втори и максимум петти степен, но најчесто бил застапен третиот степен. ВУР на левиот бубрег постоел кај 27 испитаници/пациенти, а неговата изразеност по степени во просек била $2,70 \pm 0,75$ степен, односно со минимум втори и максимум четврти степен, но најчесто бил застапен вториот степен.

Табела 2. Степени на ВУР во испитуваната популација.

	Десен бубрег (n=63)	Лев бубрег (n=74)
ВУР ст. Просек	$2,89 \pm 0,80$	$2,70 \pm 0,75$
II степен (n/%)	23/36,5	35/47,3
III степен (n/%)	25/39,7	26/35,1
IV степен (n/%)	14/22,2	13/17,6
V степен (n/%)	1/1,6	-

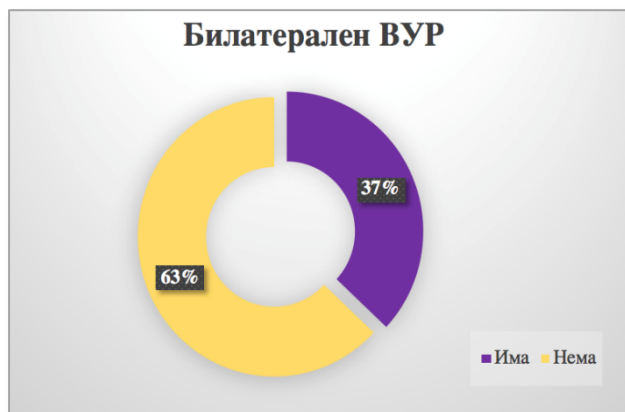


Графикон 3. Процентуална застапеност на степените на ВУР на десен бубрег кај 63 пациенти.



Графикон 4. Процентуална застапеност на степените на ВУР на лев бубрег кај 27 пациенти.

На обата бубрега, од 100 испитаници/пациенти (за една пациентка не можеше да се добие податок поради несоработка) ВУР бил дијагностициран кај 37/37% од нив (графикон 5).

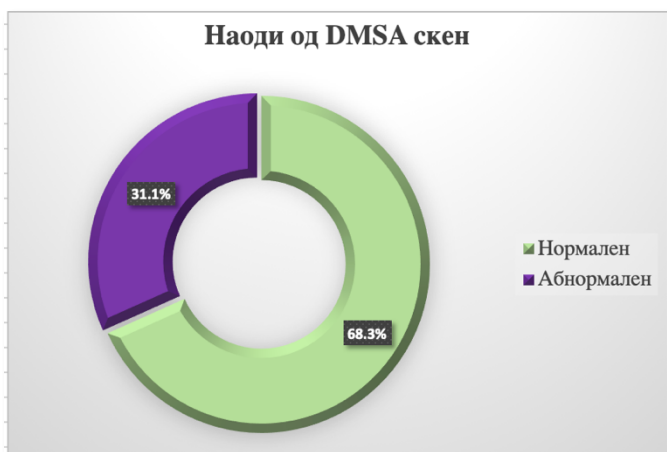


Графикон 5. Процентуална застапеност на билатерален ВУР кај 100 испитаници/пациенти.

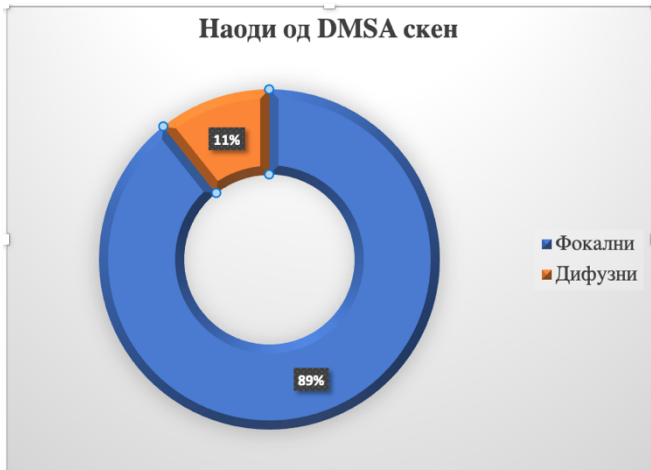
Од вкупно 82 пациенти кај кои иницијално бил направен DMSA скен, кај 26/31,7% наодот бил нормален, додека кај 56/68,3% бил абнормален (графикон 6).

Фокални дефекти беа присутни кај 50/89,3% 82 испитаници/пациенти, а дифузни паренхимски промени (лузни) кај 6/10,7% испитаници/пациенти (графикон 7), од кои кај два пациента/испитаника биле на обата бубрега -билатерално.

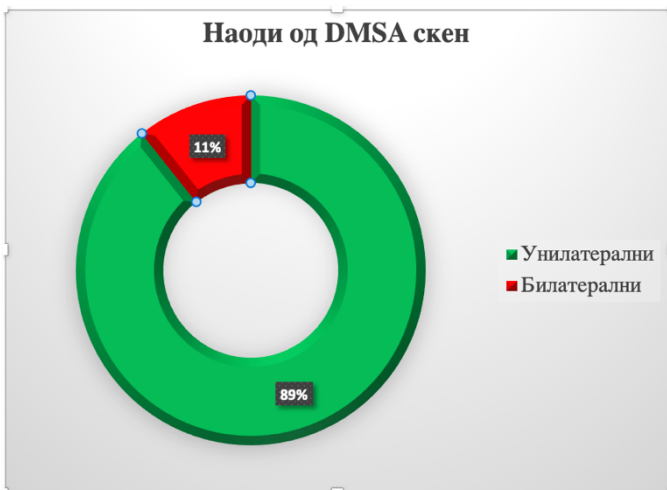
Лузните на бубрезите беа билатерални кај 6/10,7% испитаници/пациенти од вкупно 82 кај кои бил направен DMSA скен (графикон 8).



Графикон 6. Процентуална застапеност на нормален/абнормален DMSA скен кај 82 испитаници/пациенти.

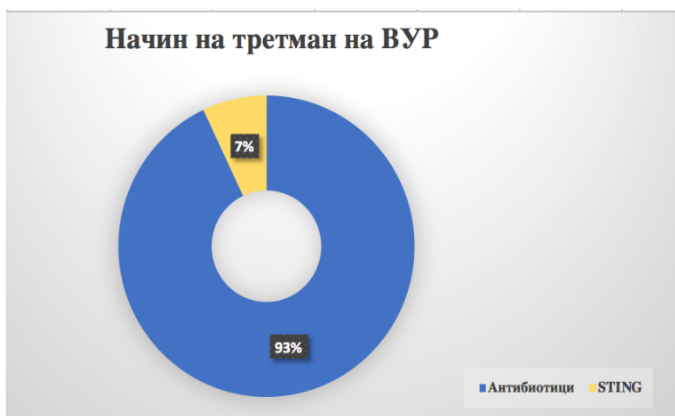


Графикон 7. Процентуална застапеност на типот на паренхимски промени - лузни на DMSA скенот кај 82 испитаници/пациенти.



Графикон 8. Процентуална застапеност на зафатеноста на еден или обата бубрега со паренхимски промени-лузни на DMSA скенот кај 82 испитаници/пациенти.

Во однос на третманот на ВУР, конзервативен профилатички третман со антибиотици бил применет кај 94/94% од 101 пациент, додека само 7/7% биле третирани со методот на субуретерална тefлон инјекција (STING) (графикон 9).



Графикон 9. Процентуална застапеност на начинот на третман на ВУР кај 100 испитаници/пациенти.

Во пополнување на прашалникот и земање на анамнезата на пациентите на кои во детството им бил дијагностициран ВУР учествуваа 101 пациент, но само кај 100 пациенти беа направени дијагностичките ултразвучни и лабораториски испитувања.

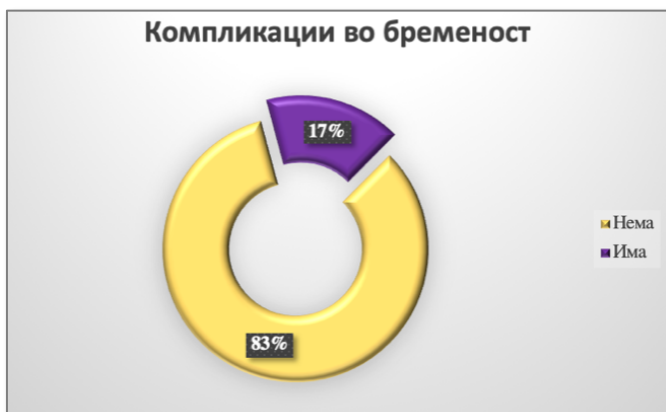
Испитувањата беа направени по средно $20,75 \pm 6,46$ години од првата епизода на ВУР, односно по минимум 8 и максимум 32 години.

Возраста на која се изведуваа испитувањата кај испитаниците/пациентите со претходен ВУР беше во просек $26,10 \pm 4,91$ години, односно минимум на 17 и максимум на 36-годишна возраст.

Во анамнезата постоење на артериска хипертензија беше забележано само кај 1/1% испитаник/пациент.

Пред ултразвучниот преглед на пациентите им беше мерен крвен притисок во систола, кој во просек изнесуваше $116,01 \pm 9,16$ mmHg, со максимални вредности од 137 mmHg и минимални од 90 mmHg, додека крвниот притисок во дијастола во просек изнесуваше $77,17 \pm 5,51$ mmHg, со максимални вредности од 89 mmHg и минимални од 60 mmHg.

Од 95 испитаници/пациенти од женски пол, бременост била реализирана кај 30 од нив, од кои без компликации кај 25/83,3%, додека преекламсија како компликација се појавила кај 4/16,7% од нив (графикон 10).



Графикон 10. Процентуална застапеност на бременост со и без компликации кај 30 испитаници/пациенти од женски пол.

Наодите од ултразвучното испитување на бубрезите и лабораториските анализи реализирани кај 100 испитаници/пациенти прикажани се во табела 2. Средните должини на обата бубрега беа под границата за нормални вредности за нашата популација.

По Cockcroft-Gault формула беше изведена вредноста за креатинин клиренс (ml/min), а беше пресметана и вредноста на гломерулофилтрационата рата - GFR

(ml/min/1,73m²), и тоа земајќи го предвид само креатининот во серум (eGFR_{creat}), заедно со цистатинот (eGFR_{creat-cys}), односно пресметана по формулата на MDRD студијата. Резултатите се прикажани во табела 3.

Табела 3. Наоди од ултразвучно и лабораториско испитување и нивни изведени вредности кај 100 испитаници/пациенти кои во детството имале ВУР.

Должина на десен бубрег (mm) * Минимум/максимум	85,84 ±14,38 50,6-112,1
Должина на лев бубрег (mm) Минимум/максимум	84,67 ±15,71 43,3–123,2
Креатинин во серум (µmol/L) Минимум/максимум	75,34 ±22,65 39 -170
Цистатин во серум (g/L) Минимум/максимум	1,01 ±0,34 0,7 – 2,8
Креатинин клиренс (ml/min) Минимум/максимум	103,31 ±32,01 39– 226
eGFR_{creat} (ml/min/1,73 m²) Минимум/максимум	99,60 ±24,68 35 – 140
eGFR_{creat-cys} (ml/min/1,73 m²) Минимум/максимум	94,09 ±21,74 26– 131
eGFR MDRD (ml/min/1,73 m²) Минимум/максимум	89,82 ±26,82 31– 167
Албумин во урина (mg/L) Минимум/максимум	12,09 ±4,88 8-35
Креатинин во урина (µmol/L) Минимум/максимум	11,39 ±5,81 0,73-22,05
Албумин/креатинин во урина (mg/µmol) Минимум/максимум	1,79 ±2,30 0,47-13,60

*=се однесува само на 99 испитаници поради тоа што кај една е извршена нефректомија на десен бубрег.

eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум;

eGFR_{creat-cys} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во серум;

eGFR MDRD = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на MDRD студија.

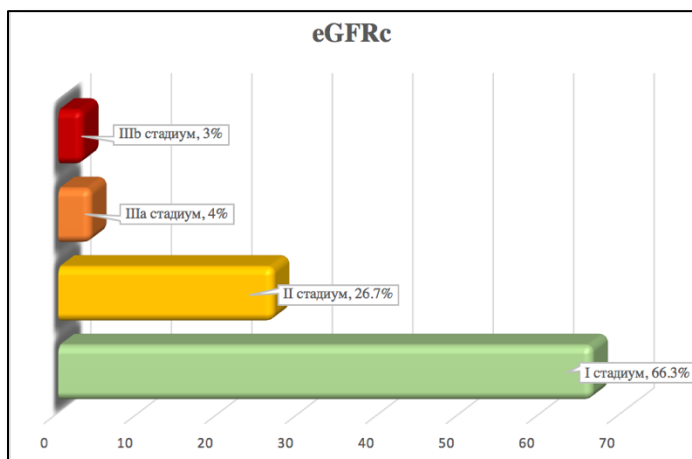
Врз основа на резултатите од пресметаната eGFR, и тоа земајќи го предвид креатининот во серум посебно, односно заедно со цистатинот, испитаниците/пациенти (n=100) ги поделивме на стадиуми согласно стадиумите на хронична бубрежна болест дадени како Препорака од професионалното нефролошко здружение (KDGO) од 2014 год. (слика 9).

Согласно eGFR определена преку нивото на креатинин во серум (eGFR_{creat}), во прв стадиум со eGFR од ≥ 90 ml/min/1,73 m² беа 67/66,3% испитаници/пациенти, во втор

стадиум со eGFR од 60-89 ml/min/1,73 m² беа 27/26,7%, а во трет стадиум со eGFR од 30-59 ml/min/1,73 m² беа 7/7,0% испитаници/пациенти, односно во 3а стадиум со eGFR од 45-59 ml/min/1,73 m² беа 4/4,0% и во 3б стадиум со eGFR од 30-44 ml/min/1,73 m² беа 3/3,0% испитаници/пациенти (графикон 11). Во четврти стадиум со eGFR од 15-29 ml/min/1,73 m², како и во последниот петти стадиум на евентуалната болест со eGFR од < 15ml/min/1,73 m² немаше ниту еден испитаник/пациент.

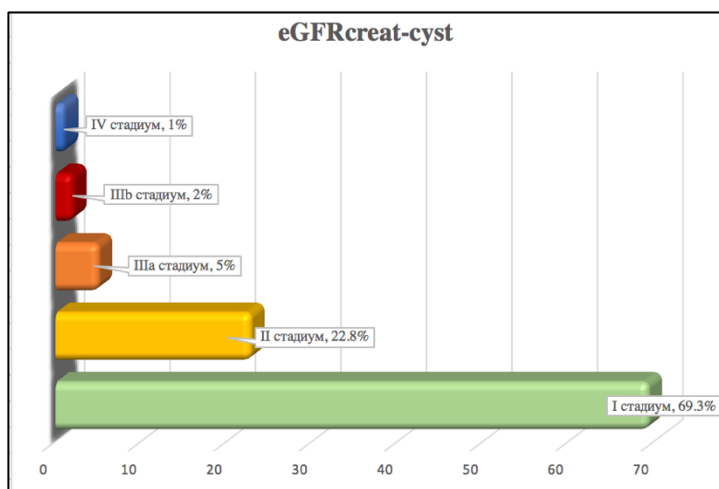
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Слика 9. Стадиуми на хронична бубрежна болест согласно големината на гломерулофилтрационата рата.



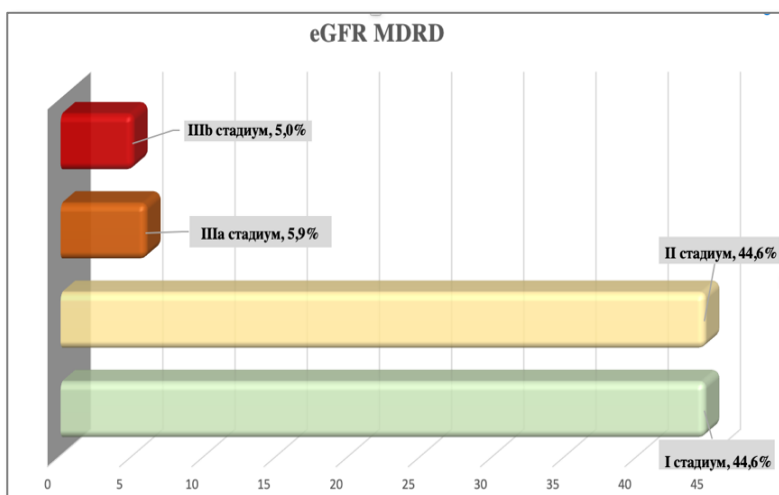
Графикон 11. Процентуална застапеност на стадиумите на хронична бубрежна болест врз основа на големината на eGFR (ml/min/1,73m²) определена според креатининот во серум.

Кога eGFR ја определевме преку нивото на кретинин и цистатин во серум (eGFR_{creat-cys}), во првиот стадиум со eGFR од ≥ 90 ml/min/1,73m² добивме повеќе испитаници во однос на ратата определена со кретинин, но добивме и пациент во четврти стадиум. Така, во прв стадиум беа 70/69,3% испитаници/пациенти, во втор стадиум со eGFR од 60-89 ml/min/1,73 m² беа 23/22,8%, во трет стадиум со eGFR од 30-59 ml/min/1,73 m² беа 7/7,0% испитаници/пациенти, односно во 3а стадиум со eGFR од 45-59 ml/min/1,73 m² беа 5/5,0% и во 3б стадиум со eGFR од 30-44 ml/min/1,73 m² беа 2/2,0% испитаници/пациенти (графикон 12). Во четвртиот стадиум со eGFR од 15-29 ml/min/1,73 m² беше само 1/1% испитаник/пациент.



Графикон 12. Процентуална застапеност на стадиумите на хронична бубрежна болест врз основа на големината на eGFR (ml/min/1,73m²) определена според креатининот и цистатинот во серум.

Кога eGFR_{MDRD} ја определивме преку формулата на MDRD студијата, добивме еднаков број испитаници/пациенти во првиот и вториот стадиум, односно бројот на испитаници во првиот стадиум на болеста се намали за сметка на оние во вториот. Истовремено, се зголеми бројот на испитаници/пациенти во третиот стадиум. Така, во прв стадиум со eGFR од ≥ 90 ml/min/1,73 m² беа 45/44,6% испитаници/пациенти, во втор стадиум со eGFR од 60-89 ml/min/1,73 m² беа исто така 45/44,6%, во трет стадиум со eGFR од 30-59 ml/min/1,73 m² беа 11/10,8% испитаници/пациенти, односно во 3а стадиум со eGFR од 45-59 ml/min/1,73 m² беа 6/5,9% и во 3б стадиум со eGFR од 30-44 ml/min/1,73 m² беа 5/5,0% испитаници/пациенти (графикон 13).



Графикон 13. Процентуална застапеност на стадиумите на хронична бубрежна болест врз основа на големината на eGFR (ml/min/1,73m²) пресметана по формулата на MDRD студијата.

Пациенти/испитаници немаше во последниот петти стадиум на евентуалната болест со eGFR од < 15 ml/min/1,73 m².

Протеинурија беше забележана кај 14/13,9% испитаници/пациенти. Албуминуријата во просек беше во референтните граници (табела 3), но зголемени вредности (≥ 20 mg/L) определени со deep-stick беа забележани кај 7 испитаници/пациенти од вкупно 99 кај кои беше проверено (14,1%).

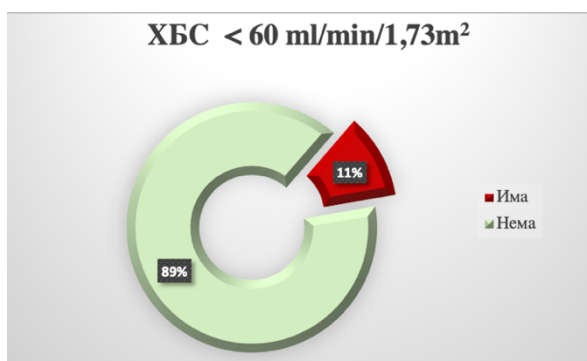
Односот на албумин и креатинин во мочка (според Класификацијата од професионалното нефролошко здружение - KDGO дадена на слика 10), албумин/креатинин односот (albumin/creatinin ratio, ACR) во просек кај нашите испитаници беше класифициран во стадиум A1/нормален до лесно зголемен. Зголемен ACR имаа само 10/9,9% од вкупно 99 испитаници/пациенти и нивниот однос се движеше од 3,35-13,60 mg/mmol.

A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

Слика 10. Стадиуми на албумин/креатинин однос.

Анализата на пациентите/испитаници според нивото на ACR не покажа значајни разлики помеѓу оние од стадиуми A1 и A2 во однос на постоењето на лузни (A1 vs. A2, 68,1% vs. 66,7%, $p=0,601$). Иако лузните кај пациентите/испитаници во A2 стадиумот беа процентуално почесто застапени билатерално, сепак отсутствуваше значајна разлика (A1 vs. A2, 6,7% vs. 11,1%, $p=0,505$), што беше речиси идентично и за постоењето на дифузни промени (A1 vs. A2, 6,9% vs. 11,1%, $p=0,519$).

Согласно Препораките од професионалното нефролошко здружение - KDGO од 2014 год., кое за постоење на хронична бубрежна болест (ХББ) ја зема $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², анализата со користење на MDRD формулата за $eGFR$, постоење на ХББ беше забележано кај 12/10,9% испитаници/пациенти (графикон 14).



Графикон 14. Процентуална застапеност на хронична бубрежна слабост определена согласно вредноста на $eGFR$ според формулата на MDRD кај 101 испитаник/пациент.

Споредби на испитуваните параметри согласно стадиумите на хронична бубрежна болест определени според големината на eGFR

Резултатите од споредбите на испитуваните параметри кај пациентите/испитаници поделени во три стадиуми според проценетата гломерулофилтрациона рата во која беше земено нивото на креатинин во серум (eGFR_{creat}), дадени се во табелите 4а и 4б. Поради малиот број испитаници, третиот стадиум го разгледувавме како единствен, не поделен на а и б подгрупи.

Табела 4а. Споредба на испитуваните параметри кај 101 испитаник/пациент поделени согласно eGFR_{creat} на три стадиуми на бубрежна функција.

Параметри	eGFR _{creat} (ml/min/1.73 m ²)			P
	1 ст. = ≥ 90 (n=67)	2 ст. = 60-89 (n=27)	3 ст. = 30-59 (n=7)	
Возраст (години)	24,8±5,0	28,5±3,5	29,0±4,3	0,001 1 vs.2 p=0,002
ИТМ (kg/m ²)	22,3 ± 3,5	21,8 ± 2,1	22,6 ± 2,7	0,724
Пол (%)				
мажи	6/9,0	0	0	p=0,197
жени	61/91,0	27/100	7/100	
Возраст на ВУР дијагноза (години)	5,1±2,4	5,8 ±2,2	4,5 ±1,4	0,293
Време од прва епизода на ВУР (години)	19,6 ± 4,5	22,6 ± 4,0	24,4 ±3,6	0,001 1 vs.3p=0,019
ВУР степен десен бубрег	(n=40) 2,7±0,7	(n=17) 3,1±0,9	(n=6) 3,0 ± 0,8	0,324
ВУР степен лев бубрег	(n=48) 2,5±0,6	(n=21) 2,9 ±0,8	(n=5) 3,4±0,8	0,008 1 vs.3 p=0,032
ВУР билатерален (n/%)				
нема	44/66,7	16/59,3	3/42,9	0,415
има	22/33,3	11/40,7	4/57,1	
Третман (%)				
Антибиотици	64/95,5	23/85,2	7/100	0,173
STING	3/4,5	4/14,8	0	

eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум; ст = стадиум; ИТМ = индекс на телесна маса; ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тefлон инјекција.

Резултатите покажаа дека испитаниците/пациенти во времето на проценката на бубрежната функција беа статистички значајно помлади во стадиумот со нормална бубрежна функција (GFR_{creat} ≥ 90ml/min/1,73m²) во споредба со оние со лесно бубрежна функција (GFR_{creat} = 60-89 ml/min/1,73 m²) изразена бубрежна слабост.

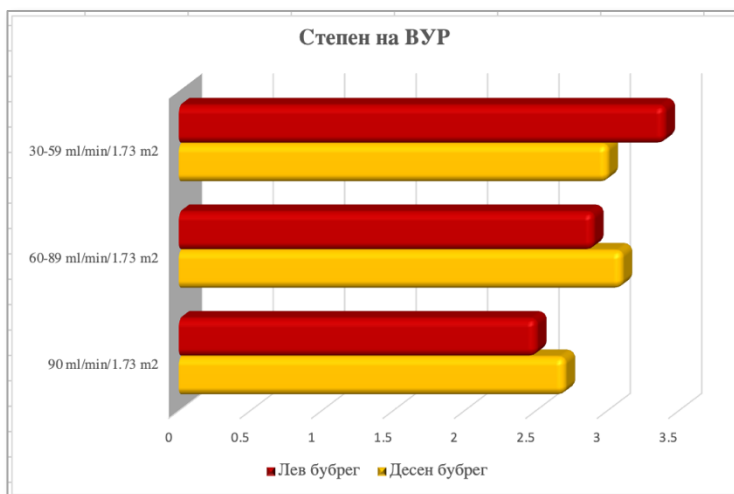
Разлики во индексот на телесната маса (ИМТ) на испитаниците/пациенти поделени според стадиумите на бубрежната функција не беа најдени ($p=0,724$).

Испитаниците/пациентите од машки пол беа исклучиво со нормална бубрежна функција, додека, пак, оние од женски пол беа распределени во сите три стадиуми на бубрежна функција, така што споредбата покажа отсуство на статистичка значајност (табела 4а).

Дијагнозата на ВУР кај испитаниците/пациентите била востановена на 5-годишна возраст, односно најниска на 4,5 години кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција (табела 4а).

Во моментот на проценка на бубрежната функција, времето поминато од првата епизода на ВУР изразено во години покажа дека е статистички значајно најкусо кај пациентите/испитаниците со нормална бубрежна функција во однос на оние со умерено ($p=0,019$) намалена бубрежна функција (табела 4а).

Анализирајќи ги степените на ВУР на десен и лев бубрег и нивната споредба согласно стадиумите на бубрежна функција, најдовме дека степенот на ВУР на десниот бубрег е незначајно највисок кај испитаниците/пациентите со лесно нарушена бубрежна функција ($p=0,324$), додека на левиот бубрег постоеше статистички значајна разлика во степените ($p=0,008$), со повисок степен забележан кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција за разлика од оние со нормална функција ($p=0,023$) (табела 4а, графикон 15).



Графикон 15. Графички приказ на степените на ВУР кај испитаниците/пациенти поделени според големината на $eGFR_{creat}$.

Постоењето на билатерален ВУР не покажа статистички значајни разлики со оглед на тоа што речиси идентично беше распределен кај испитаниците/пациентите со

лесно и умерено намалена бубрежна функција, иако повеќе отсутствуваше кај оние со нормална функција (табела 4а).

Во однос на начинот на третман на ВУР во детството, не постоеше статистички значајна разлика кај пациентите поделени на различни стадиуми на бубрежна функција. Испитаниците/пациентите третирани со методот на STING речиси идентично процентуално беа распределени во сите три стадиуми (табела 4а).

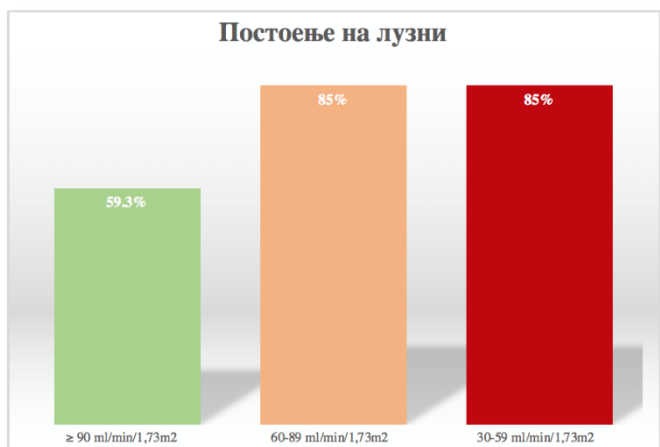
Табела 4б. Споредба на испитуваните параметри кај 101 испитаник/пациент поделени согласно eGFR_{creat} на три стадиуми на бубрежна функција.

Параметри	eGFR _{creat} (ml/min/1.73 m ²)			P
	1 ст. = ≥ 90 (n=67)	2 ст. = 60-89 (n=27)	3 ст. = 30-59 (n=7)	
Лузни (%) (n=82) нема има	22/40,7 32/59,3	3/14,3 18/85,7	1/14,3 6/85,7	0,051
Лузни на обата бубрега (%) (n=82) нема има	51/94,4 1/50,0	21/100 0	4/57,1 3/42,9	0,001
КПс (mmHg)	115,9 ± 9,4	116,6 ± 8,1	113,8 ± 11,6	0,772
КПд (mmHg)	76,9 ± 6,0	77,7 ± 4,5	77,8 ± 4,0	0,765
Должина десен бубрег (mm)	84,5 ± 14,4	91,3 ± 11,9	76,4 ± 16,3	0,022 2 vs.3 p=0,040
Должина лев бубрег (mm)	84,0 ± 16,2	89,4 ± 13,0	72,1 ± 14,2	0,027 2 vs.3 p=0,027
Креатинин клиренс (ml/min)	118,9 ± 26,9	77,9 ± 12,6	55,2 ± 14,4	0,0001 1 vs.2, p=0,0001 1 vs.3, p=0,0001
Протеинурија (n/%) нема има	64/95,5 3/4,5	23/85,2 4/14,8	0 7/100	0,0001
Албуминурија (mg/L)	11,2 ± 4,2	13,6 ± 6,2	14,4 ± 1,5	0,038
Бременост (%) n=29 Да, без компликации Да, со компликации	12/85,7 2/14,3	10/90,9 1/9,1	3/75,0 1/25,0	0,172

eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум;
ст = стадиум; КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

На направените испитувања во детството кај 82 од испитаниците/пациентите, лузни со гранична статистичка значајност (p=0,051) почесто беа регистрирани кај оние кои како адулти покажаа намалена бубрежна функција (табела 4б, графикон 16). Лузни

на обата бубрега статистички значајно отсуствуваа ($p=0,001$) кај пациентите со нормална бубрежна функција (табела 4б).



Графикон 16. Процентуална застапеност на лузни кај пациенти поделени според големината на eGFR_{creat}.

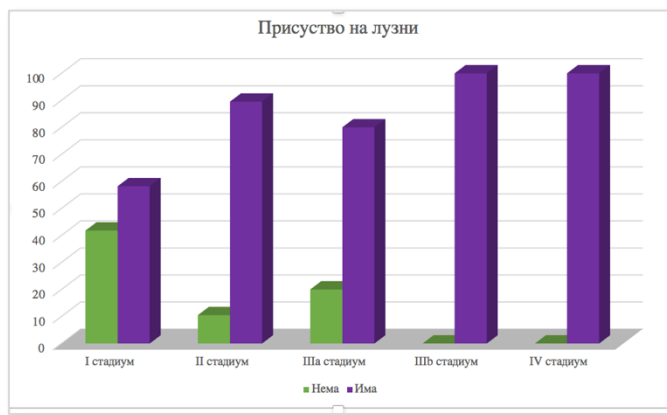
Кај испитаниците/пациентите во адултна возраст во моментот на утврдување на бубрежната функција им беше измерен крвниот притисок и направена ултразвучна проценка на големината на обата бубрега (со исклучок на еден пациент кој имаше нефректомија на едниот бубрег). Измерениот крвен притисок во систола и дијастола не покажа статистички значајни разлики кај испитаниците/пациентите поделени според стадиумите на бубрежна функција (табела 4б).

Анализата, пак, на големината на бубрезите проценета со ултразвук покажа дека испитаниците/пациентите со умерено намалена функција во однос на оние со нормална или лесно намалена бубрежна функција (табела 4б) имаа статистички значајно најмали вредности како за десниот бубрег ($p=0,022$), така и за левиот бубрег ($p=0,027$).

Како што и се очекуваше, протеинуријата беше статистички значајно почеста кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција ($p=0,0001$; табела 2б); нивото на креатинин клиренс беше статистички значајно најниско кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција во однос на оние со лесно намалена, односно оние со нормална бубрежна функција ($p=0,0001$; табела 4б), како што беше случајот и во однос на нивото на албуминуријата ($p=0,038$).

Од вкупно 94 испитаници/пациенти од женски пол со ВУР во детството, 29 биле бремени (табела 4б, графикон 8). Споредбата на присуство на компликации и нивно отсуство за време на бременоста покажа отсуство на постоење на статистички значајна разлика меѓу стадиумите на бубрежна функција, но поизразеното нарушување на бубрежната функција значеше и почеста појава на компликации при бременост (25%).

Кога направивме споредба на сите гореспоменати параметри дадени во табелите 4а и 4б кај пациентите/испитаниците поделени во стадиуми според проценетата гломерулофилтрациона рата во која беше земено нивото на креатинин и цистатин во серум (eGFR_{creat-cys}), добивме речиси идентични резултати. Тука постоеше само и четврти стадиум (графикон 12), но во него влезе само една пациентка на возраст од 33 години на која ВУР ѝ бил дијагностициран на 4-годишна возраст, со крвен притисок во периодот на дијагностицирање од 130/80 mmHg, со присутен билатерален ВУР кој на десниот бубрег бил оценет како трет степен, а на левиот четврти степен и со присутни лузни. Била третирана со антибиотици. Во бременоста имала компликации, односно развила прееклампија. Проценетиот креатинин клиренс бил 51 ml/min, а проценетата eGFR_{creat} изнесувала 39 ml/min/1,73 m², односно eGFR_{creat-cys} 27ml/min/1,73 m². Мора да се напомене и дека сите пациенти со умерено до изразена (IIIb стадиум) и изразено нарушена (IV стадиум) бубрежна функција имаа присутни лузни на бубрезите (графикон 17). Билатерални лузни беа присутни кај 3/5,5% од испитаниците/пациентите со нормална бубрежна функција, а отсутствуваа во стадиумите на лесна бубрежна дисфункција, за кај 2/100% испитаници/пациенти да бидат во стадиум на изразена (IIIb стадиум) и кај 1/100% испитаник/пациент во стадиум на изразено нарушена (IV стадиум) бубрежна функција (p=0,0001).



Графикон 17. Процентуална застапеност на лузни кај испитаници/пациенти поделени според степенот на бубрежното нарушување определено согласно eGFR_{creat-cys}.

Кога, пак, направивме споредба на сите параметри дадени на табелите 4а и 4б кај пациентите/испитаниците поделени во стадиуми според проценетата гломерулофилтрациона рата преку формулата на MDRD студијата (eGFR_{MDRD}), добивме слични резултати (табели 5а и 5б).

Пациентите со нарушена функција беа значајно на повисока возраст и доминантно од женски пол, односно тие со најмногу нарушена функција беа и највозрасни и исклучиво од женски пол (табела 5а).

Дијагнозата на ВУР беше востановена на статистички незначајно помала возраст кај испитаниците/пациентите со нарушена бубрежна функција, односно беше најниска, во просек од 4,7 години кај оние со умерено до изразено намалена бубрежна функција (стадиум IIIb) (табела 5а, графикон 18). Така, времето поминато од првата епизода на ВУР изразено во години беше најдолго кај оние со најмногу нарушена функција ($p=0,014$).

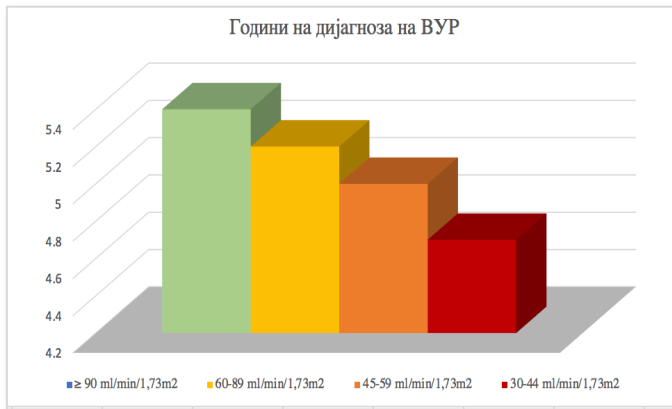
Табела 5а. Споредба на испитуваните параметри кај 101 испитаник/пациент поделени согласно $eGFR_{MDRD}$ на четири стадиуми на бубрежна функција.

Параметри	$eGFR_{MDRD}$ (ml/min/1.73 m ²)				P
	≥ 90 (n=45)	60-89 (n=45)	45-59 (n=6)	30-44 (n=5)	
Возраст (години)	24,9 ± 5,1	26,3 ± 4,4	29,0 ± 4,7	30,0 ± 2,1	0,024
ИТМ (kg/m ²)	22,3 ± 3,3	21,9 ± 2,9	22,8 ± 3,1	23,2 ± 3,1	0,772
Пол (%)					
мажи	5/11,1	1/22,0	0	0	0,226
жени	40/88,9	44/97,8	6/100	5/100	
Возраст ВУР дијагноза (години)	5,4 ± 2,4	5,2 ± 2,3	5,0 ± 2,2	4,7 ± 0,9	0,788
Време од прва епизода на ВУР (години)	19,4 ± 4,4	21,0 ± 4,5	23,8 ± 3,8	26,0 ± 2,5	0,004 1 vs. 4p=0,014
ВУР степен десен бубрег	(n=30) 2,8 ± 0,8	(n=26) 2,9 ± 0,8	(n=2) 3,5 ± 0,7	(n=5) 2,8 ± 0,8	0,628
ВУР степен лев бубрег	(n=29) 2,5 ± 0,7	(n=37) 2,7 ± 0,6	(n=4) 3,2 ± 0,9	(n=4) 3,2 ± 0,9	0,108
ВУР билатерален (%)					
нема	29/65,9	27/60,0	6/100	1/20,0	0,050
има	15/34,1	18/40,0	0	4/80,0	
Третман (%)					
Антибиотици	43/95,6	40/88,9	6/100	5/100	0,481
STING	2/4,4	5/11,1	0	0	

$eGFR_{MDRD}$ = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на MDRD студијата;
ИТМ = индекс на телесна маса; ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тефлон инјекција; КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

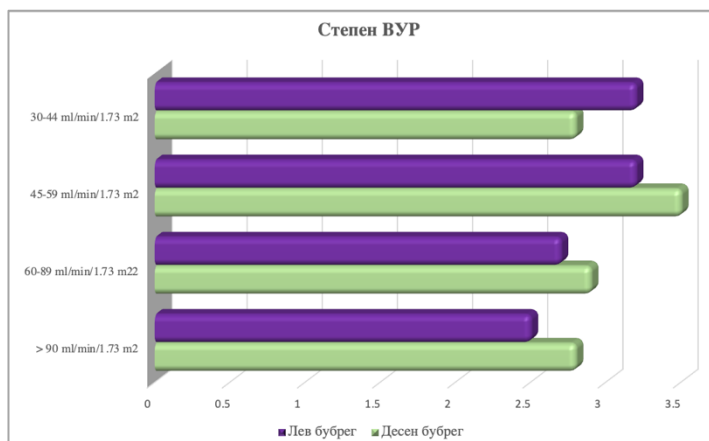
Анализирајќи ги степените на ВУР на десниот и левиот бубрег и нивната споредба согласно стадиумите на бубрежна функција, најдовме дека степенот на ВУР на десниот бубрег беше незначајно највисок кај испитаниците/пациентите со лесно до умерено нарушена бубрежна функција ($p=0,628$), односно кога ги споивме двата стадиума на умерено изразено намалување на бубрежната функција (IIIa и IIIb),

добивме незначително ($p=0,708$) највисок степен на ВУР кај испитаниците/пациентите со умерено нарушена функција ($3,0\pm 0,8$).



Графикон 18. Графички приказ на возраста на која е востановена дијагнозата на ВУР кај испитаниците/пациентите поделени според големината на eGFR_{MDRD}.

Во однос на левиот бубрег, испитаниците/пациентите во двата стадиума на намалување на бубрежната функција имаа идентично најмногу изразен ВУР (табела 5а) во однос на оние со нормална и лесно намалена бубрежна функција (графикон 19), а кога ги споивме двата стадиума на умерено изразено намалување на бубрежната функција (Ша и Шб), добивме значајно највисок степен кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција ($3,2\pm 0,8$) за разлика од оние со нормална функција ($p=0,043$) (табела 5а).

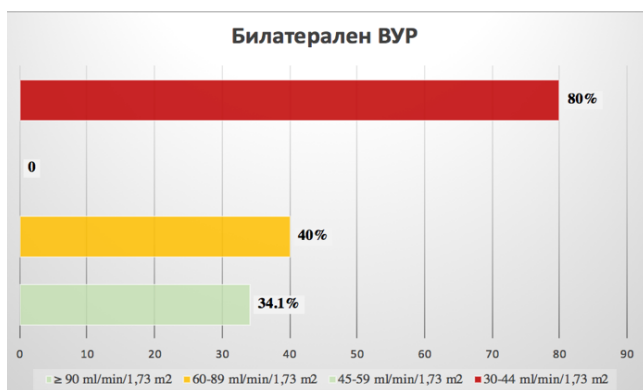


Графикон 19. Графички приказ на степените на ВУР кај испитаниците/пациентите поделени според големината на eGFR_{MDRD}.

Постоењето на билатерален ВУР покажа статистички значајни разлики со тоа што беше значајно почесто присутен кај испитаниците/пациентите со умерено до изразено намалена бубрежна функција (табела 5а, графикон 20).

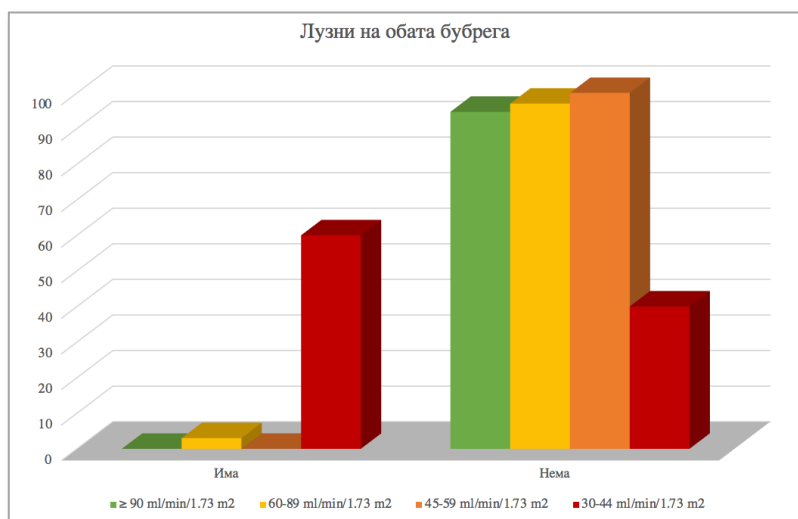
Во однос на начинот на третман на ВУР во детството, не постоеше статистички значајна разлика кај пациентите поделени на различни стадиуми на бубрежна функција.

Испитаниците/пациентите третирани со методот на STING беа само во групата со нормална и лесно намалена бубрежна функција (табела 5а).



Графикон 20. Графички приказ на процентуалната застапеност на билатерален ВУР кај испитаниците/пациентите поделени според големината на eGFR_{MDRD}.

Иако кај 82 испитаници/пациенти на направените испитувања во детството лузни биле најдени најчесто кај оние со нарушена бубрежна функција, сепак отсутствуваше статистички значајна разлика во однос на оние со нормална функција ($p=0,242$) со оглед на тоа што и во оваа група беше забележан повисок процент на присуство на лузни (табела 5б). Но, кога ја погледнавме процентуалната застапеност на лузните на обата бубрега, со статистички значајност беа присутни кај испитаниците/пациентите со нарушена бубрежна функција (табела 5б, графикон 21).



Графикон 21. Процентуална застапеност на лузни на обата бубрега кај испитаниците/пациентите поделени според големината на eGFR_{MDRD}.

И при проценка на бубрежната функција со користење на формулата на студијата MDRD, измерениот крвен притисок во систола и дијастола не покажа статистички значајни разлики кај испитаниците/пациентите поделени според стадиумите на бубрежна функција (табела 5б).

Табела 5б. Споредба на испитуваните параметри кај 101 испитаник/пациент поделени согласно eGFR_{MDRD} на четири стадиуми на бубрежна функција.

Параметри	eGFR _{MDRD} (ml/min/1.73 m ²)				P
	≥ 90 (n=45)	60-89 (n=45)	45-59 (n=6)	30-44 (n=5)	
Лузни (%) (n=82)					
нема	15/39,5	10/30,3	0	1/20,0	0,242
има	23/60,5	23/69,7	6/100	4/80,0	
Лузни на обата бубрега (%) (n=82)					
нема	36/94,7	32/97,0	6/100	2/40	0,0001 4 vs.1, 2 и 3 p=0,0001
има	2/5,3	1/3,0	0	3/60	
КПс (mmHg)	115,9 ± 9,6	115,3 ± 7,9	122,8 ± 9,7	114,6 ± 14,1	0,331
КПд (mmHg)	76,3 ± 6,5	77,3 ± 4,3	82,1 ± 3,1	77,4 ± 4,7	0,111
Должина десен бубрег (mm)	84,2 ± 13,2	87,9 ± 14,6	88,9 ± 15,2	77,4 ± 19,7	0,328
Должина лев бубрег (mm)	83,9 ± 14,9	86,8 ± 16,4	84,8 ± 10,9	71,2 ± 17,0	0,203
Креатинин клиренс (ml/min)	125,7 ± 28,2	90,7 ± 19,4	72,1 ± 12,8	51,6 ± 15,7	0,0001 1 vs.2, 3 и 4, p=0,0001 2 vs.4, p=0,004
Протеинурија (n/%)					
нема	43/95,6	43/95,6	1/16,7	0	0,0001
има	2/4,4	2/4,4	5/83,3	5/100	
Албуминурија (mg/L)	11,2 ± 4,2	11,9 ± 4,6	17,8 ± 8,4	14,2 ± 1,7	0,012 1 vs.3 p=0,010 2 vs.3 p=0,027
Бременост (%) n=29					
Да, без компликации	10/90,9	10/90,9	3/75,0	2/66,7	0,616
Да, со компликации	1/9,1	1/9,1	1/25,0	1/33,3	

eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на MDRD студијата;
КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

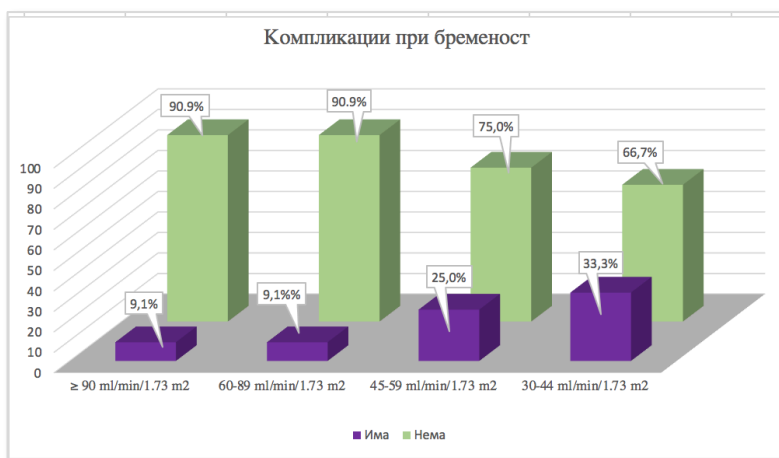
Анализата, пак, на големината на бубрежите проценета со ултразвук покажа дека испитаниците/пациентите со умерено намалена функција во однос на оние со нормална или лесно намалена бубрежна функција (табела 5б) имаа статистички

незначајно најмали вредности за десниот бубрег ($p=0,328$), односно левиот бубрег ($p=0,203$).

Како што и се очекуваше, нивото на креатинин клиренс беше статистички значајно најниско кај испитаниците/пациентите со умерено до изразено намалена бубрежна функција, односно оние со нормална бубрежна функција имаа значајно повисок креатинин клиренс во однос на сите други (табела 5б).

Протеинуријата беше значајно почеста кај испитаниците/пациентите со лесно до умерено и умерено кон изразено намалена бубрежна функција ($p=0,0001$; табела 5б) во однос на оние со нормална или малку намалена функција. Албуминурија изразена како средна вредност беше статистички значајно повисока, иако сè уште во референтни граници кај испитаниците/пациентите со лесно до умерено намалена бубрежна функција во однос на оние со нормална и само лесно намалена функција ($p=0,012$; табела 5б). Кога ги споивме двата стадиума на умерено изразено намалување на бубрежната функција (IIIа и IIIб), добивме ниво на албуминурија кое беше значајно највисоко ($p=0,009$) кај испитаниците/пациентите со умерено намалена бубрежна функција ($16,1\pm 6,4$) за разлика од оние со нормална и лесно намалена функција чиешто ниво речиси не се разликуваше ($11,2\pm 4,2$; $11,9\pm 4,6$; последователно) (табела 5б).

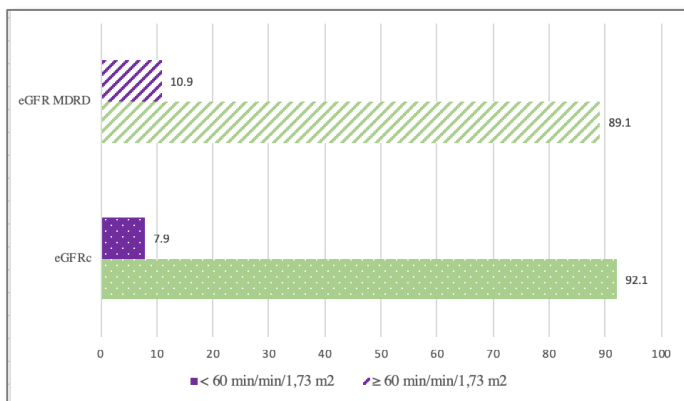
Од вкупно 94 испитаници/пациенти од женски пол со ВУР во детството, 29 биле бремени (табела 5б, графикон 10). Споредбата на присуство на компликации и нивно отсуство за време на бременоста покажа отсуство на постоење статистички значајна разлика меѓу стадиумите на бубрежна функција ($p=0,616$), но поизразеното нарушување на бубрежната функција значеше и почеста појава на компликации при бременост (графикон 22).



Графикон 22. Графички приказ на процентуалната застапеност на компликации при бременост кај 29 испитаници/пациенти поделени според големината на eGFR_{MDRD}.

Сакајќи да видиме дали идентични трендови се добиваат, направивме споредба на истите параметри од табелите 4а и 4б кај пациентите/испитаниците со $eGFR_c < 60$ ml/min/1,73 m², што се смета за бубрежна слабост, и оние со фактички сочувана бубрежна функција (табели 6а и 6б, 7а и 7б и 8а и 8б). Притоа забележавме дека поделбата на пациентите со користење на $eGFR_{creat}$ и $eGFR_{creat-cys}$ беше идентична, односно од 100 испитаници/пациенти, 93/92,1% беа со нормална функција и само 8/7,9% со нарушена (графикон 23), но важно е да се каже дека нарушена бубрежна функција не се појавуваше и кај истите испитаници поради што споредбите ги правевме посебно. Кога ја користевме пресметката на $eGFR$ според формулата на студијата MDRD, 90/89,1% испитаници/пациенти беа со нормална функција и 11/10,9% со нарушена (графикон 23).

Резултатите на споредбата помеѓу испитаниците/пациентите со нарушена и сочувана бубрежна функција во однос на испитуваните параметри прикажани на табелите 6 (а, б), 7 (а, б) и 8 (а, б), покажаа отсуство на значајни разлики во добиените резултати, без оглед со кој метод се проценуваше бубрежната функција. Некаде резултатите покажуваа статистички значајни, а некаде незначајни разлики, но трендовите остануваа речиси идентични.



Графикон 23. Процентуална застапеност на присуство на сочувана/нарушена бубрежна функција кај 100 испитаници/пациенти согласно различните методи за пресметување на $eGFR$.

Табела 6а. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно $eGFR_{creat}$ на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	$eGFR_{creat}$ (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥ 60 (n=94)	< 60 (n=7)	
Возраст (год)	25,8±4,9	29,0±4,3	0,107
Пол (%)			
мажи	6/5,9	0	p=0,642
жени	88/93,6	7/100	

Време од прва епизода на ВУР (години)	20,4 ± 4,6	24,4 ± 3,6	0,029
Возраст ВУР дијагноза	5,3 ± 2,3	4,5 ± 1,4	0,363
ВУР степен десен бубрег	(n=56) 2,8 ± 0,8	(n=7) 3,0 ± 0,8	0,726
ВУР степен лев бубрег	(n=68) 2,6 ± 0,7	(n=6) 3,4 ± 0,8	0,031
ВУР билатерален нема има	60/64,5 33/35,5	3/42,9 4/57,1	0,227
Третман (%) Антибиотици STING	87/92,6 7/6,9	7/100 0	0,595

eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум;
ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тефлон инјекција.

Табела 66. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно eGFR_{creat} на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	eGFR _{creat} (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥ 60 (n=94)	< 60 (n=7)	
Лузни (%) (n=82) нема има	25/33,3 50/66,2	1/14,3 6/85,7	0,283
Лузни на обата бубрега (%) (n=82) нема има	72/96,0 3/4,0	4/57,1 3/42,9	0,007
КПс (mmHg)	116,1 ± 9,0	113,8 ± 11,6	0,522
КПд (mmHg)	77,1 ± 5,6	77,8 ± 4,0	0,734
Должина десен бубрег (mm)	86,5 ± 14,0	76,4 ± 16,3	0,071
Должина лев бубрег (mm)	85,6 ± 15,4	72,1 ± 14,2	0,028
Креатинин клиренс (ml/min)	106,8 ± 30,0	55,2 ± 14,4	0,0001
Протеинурија (n/%) нема има	87/92,6 7/7,4	0 7/100	0,0001
Албуминурија (mg/L)	11,9 ± 5,0	14,4 ± 1,5	0,004
Бременост (%) n=29 Да, без компликации Да, со компликации	22/88,0 3/12,0	3/75,0 1/25,0	0,467

eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум;
КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

Табела 7а. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно eGFRcreat-cys на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	eGFRcreat-cys (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥60 (n=93)	< 60 (n=8)	
Возраст (год)	25,7 ± 4,9	30,6±2,0	0,006
Пол (%)			p=0,459
мажи жени	6/6,5 87/93,5	0 8/100	
Време од прва епизода на ВУР (години)	20,3± 4,5	25,1±2,8	0,005
Возраст ВУР дијагноза	5,2±2,3	5,4± 1,4	0,835
ВУР степен десен бубрег	(n=56) 2,8 ±0,7	(n=7) 3,1 ±0,9	0,381
ВУР степен лев бубрег	(n=69) 2,6 ±0,7	(n=5) 3,2±0,8	0,127
ВУР билатерален нема има	59/64,1 33/35,9	4/50,0 4/50,0	0,427
Третман (%) Антибиотици STING	86/92,5 7/7,0	8/100 0	0,421

eGFRcreat-cys = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во серум; ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тефлон инјекција.

Табела 7б. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно eGFRcreat-cys на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	eGFRcreat-cys (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥60 (n=93)	< 60 (n=8)	
Лузни (%) (n=82) нема има	25/33,8 49/66,2	1/12,5 7/87,5	0,219
Лузни на обата бубрега (%) (n=82) нема има	71/95,9 3/4,1	5/62,5 3/37,5	0,001
КПс (mmHg)	115,7± 8,7	118,8± 13,6	0,360
КПд (mmHg)	76,9±5,5	79,6±4,9	0,191
Должина десен бубрег (mm)	86,4±14,0	79,1±17,0	0,173
Должина лев бубрег (mm)	85,5 ± 15,5	74,6 ± 15,0	0,059
Креатинин клиренс (ml/min)	106,5 ± 30,5	65,6 ± 24,8	0,0001
Протеинурија (n/%) нема има	87/93,5 6/6,5	0 8/100	0,0001
Албуминурија (mg/L)	11,7 ± 4,4	16,3 ± 7,8	0,009

Бременост (%) n=29			
Да, без компликации	22/91,7	3/60,0	0,062
Да, со компликации	2/8,3	2/40,0	

eGFR_{creat-cys} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во серум; КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

Табела 8а. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно eGFR_{MDRD} на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	eGFR _{MDRD} (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥60 (n=90)	< 60 (n=11)	
Возраст (год)	20,2± 4,5	24,8±3,4	0,007
Пол (%)			p=0,377
мажи	6/6,7	0	
жени	84/93,3	11/100	
Време од прва епизода на ВУР (години)	20,2± 4,5	24,8±3,3	0,002
Возраст ВУР дијагноза	5,3±2,3	4,9± 1,6	0,586
ВУР степен десен бубрег	(n=56) 2,8 ±0,8	(n=7) 3,0±0,8	0,702
ВУР степен лев бубрег	(n=66) 2,6 ±0,7	(n=8) 3,2±0,8	0,029
ВУР билатерален			0,963
нема	56/62,9	7/63,6	
има	33/37,1	4/36,4	
Третман(%)			0,338
Антибиотици	83/92,2	1/100	
STING	7/7,8	0	

eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на студијата MDRD; ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тефлон инјекција.

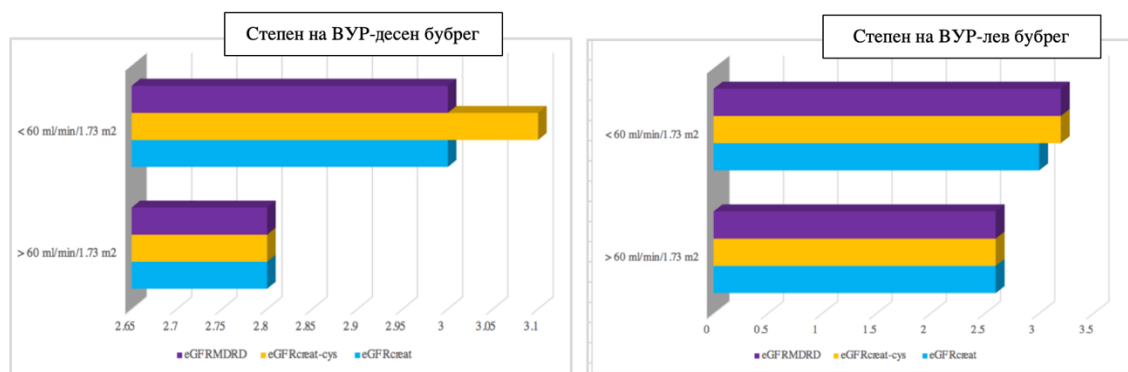
Табела 8б. Споредба на испитуваните параметри кај 100 испитаници/пациенти поделени согласно eGFR_{MDRD} на оние со хронична бубрежна болест и без неа.

Параметри	eGFR _{MDRD} (ml/min/1.73 m ²)		P
	≥60 (n=90)	< 60 (n=11)	
Лузни (%) (n=82)			0,083
нема	25/35,2	1/9,3	
има	46/64,8	10/90,9	
Лузни на обата бубрега (%) (n=82)			0,006
нема	68/95,8	8/72,7	
има	3/4,2	3/27,3	
КПс (mmHg)	115,6 ± 8,7	119,0 ± 12,0	0,240
КПд (mmHg)	76,8 ± 5,5	80,0 ± 4,5	0,071
Должина десен бубрег (mm)	86,1±14,0	83,6±17,5	0,601
Должина лев бубрег (mm)	85,4 ± 15,7	78,6 ± 15,0	0,180
Креатинин клиренс (ml/min)	108,0 ± 29,8	62,8 ± 3,7	0,0001

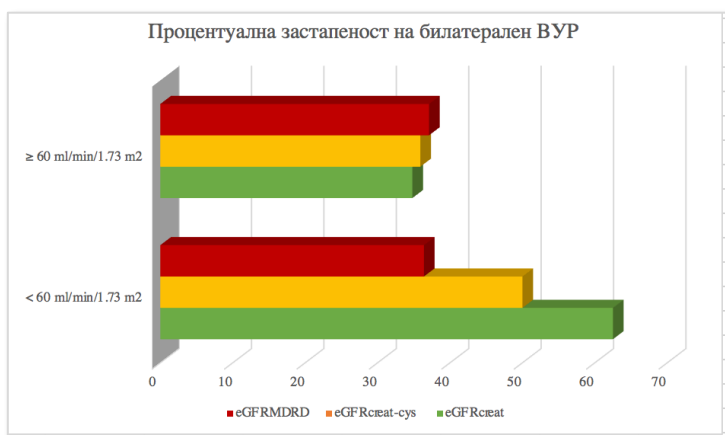
Протеинурија (n/%) нема има	86/95,6 4/4,4	1/9,1 10/90,9	0,0001
Албуминурија (mg/L)	11,5 ± 4,4	16,1 ± 6,4	0,001
Бременост (%) n=29 Да, без компликации Да, со компликации	20/90,9 2/9,1	5/71,4 2/28,6	0,193

eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на студијата MDRD; КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола.

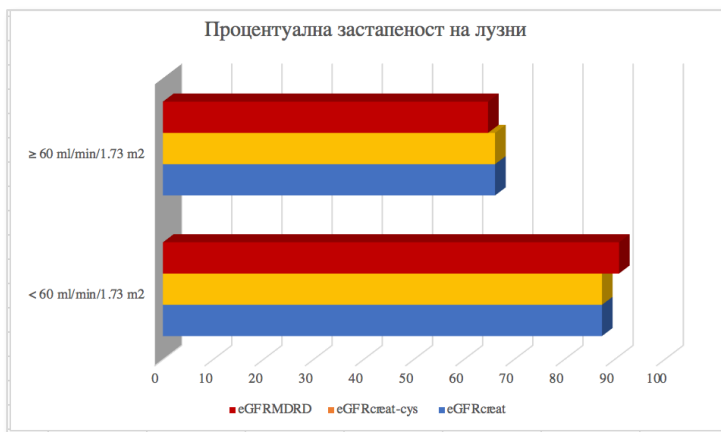
Така, споредбите на испитаниците/пациентите со сочувана или нарушена бубрежна функција, поточно бубрежна слабост, покажаа дека оние со нарушена бубрежна функција имаа значајно повисока возраст и години поминати од првата епизода на ВУР, повисок степен на ВУР особено на левиот бубрег (графикон 24), почесто билатерален ВУР (графикон 25) и значајно почесто детектирани лузни на бубрезите, особено на обата бубрега (графикон 26). Во однос на компликациите при бременост, доколку ги имаше, тие незначајно повеќе се јавуваа кај оние со нарушена бубрежна функција без оглед со кој метод таа се проценуваше (графикон 27).



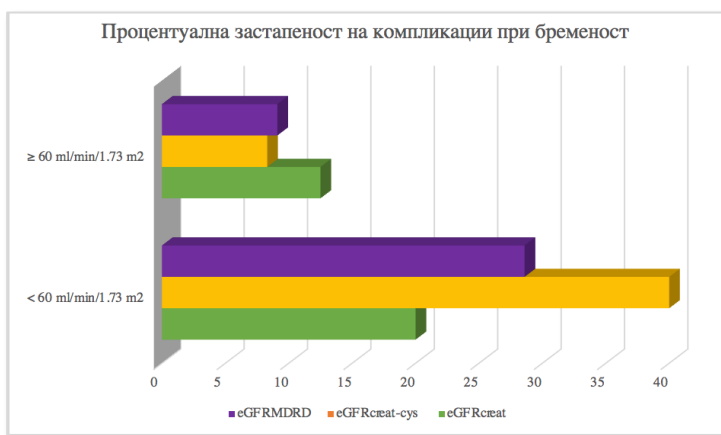
Графикон 24. Графички приказ на степените на ВУР кај 100 испитаници/пациенти поделени според нарушена и сочувана бубрежна функција согласно проценетата eGFR_{creat}, eGFR_{creat-cys} и eGFR_{MDRD}.



Графикон 25. Графички приказ на процентуалната застапеност на билатерален ВУР кај 100 испитаници/пациенти поделени според нарушена и сочувана бубрежна функција согласно проценетата eGFR_{creat}, eGFR_{creat-cys} и eGFR_{MDRD}.



Графикон 26. Графички приказ на процентуалната застапеност на лузни на бубрезите кај 100 испитаници/пациенти поделени според нарушена и сочувана бубрежна функција согласно проценетата eGFR_{creat}, eGFR_{creat-cys} и eGFR_{MDRD}.



Графикон 27. Графички приказ на процентуалната застапеност на компликации при бременост кај 100 испитаници/пациенти поделени според нарушена и сочувана бубрежна функција согласно проценетата eGFR_{creat}, eGFR_{creat-cys} и eGFR_{MDRD}.

И другите испитувани параметри во адултната возраст главно статистички значајно не се разликуваа помеѓу испитаниците/пациентите проценувани според бубрежната функција без оглед кој метод беше употребен.

Понатаму, направивме анализа кај 82 испитаници/пациенти за кои имавме податоци од сцинтиграфските анализи со цел да утврдиме дали постои разлика помеѓу оние кои имаа и оние кои немаа бубрежни лузни.

Резултатите покажаа (табела 9а и 9б) дека испитаниците/пациентите со присутни бубрежни лузни имаа повисок степен на ВУР на обата бубрега; имаа значајно почесто билатерален ВУР; значајно повисок систолен КП; значајно повисоки вредности на креатинин и цистатин во серум; незначајно почесто протеинурија; повисоки вредности на албуминурија и понизок креатинин клиренс; значајно повеќе нарушена бубрежна функција, особено ако гломерулофилтрационата рата се определува со користење и на цистатин, односно формулата на MDRD (табела 9а и 9б).

Табела 9а. Споредба на испитуваните параметри кај 82 испитаници/пациенти поделени според присуство/отсуство на лузни.

Параметри	Има лузни (n=56)	Нема лузни (n=26)	р
Возраст (год)	26,4±5,1	26,0±4,7	0,709
Пол (%) мажи жени	3/5,4 53/94,6	1/3,8 25/96,2	p=0,768
Време од прва епизода на ВУР (години)	21,0± 4,8	20,9±4,0	0,908
Возраст ВУР дијагноза	5,3 ±2,1	5,0±2,5	0,579
ВУР степен десен бубрег	(n=40) 2,9±0,7	(n=12) 2,3±0,6	0,017
ВУР степен лев бубрег	(n=41) 2,9±0,8	(n=19) 2,2±0,4	0,002
ВУР билатерален нема има	31/55,4 25/44,6	21/80,8 5/19,2	0,026
Третман (%) Антибиотици STING	50/89,3 6/10,7	26/100 0	0,083

ВУР = везикоуретерален рефлукс; STING = субуретерална тефлон инјекција.

Истовремено, резултатите покажаа (табела 7б) дека испитаниците/пациентите од женски пол кои биле бремени имаа и значајно почесто компликации доколку биле присутни бубрежни лузни.

Кога, пак, пациентите ги поделивме според присуство/отсуство на компликации при бременост, констатиравме дека пациентките со компликации при бременост имаа значајно почесто протеинурија (p=0,025).

Табела 9б. Споредба на испитуваните параметри кај 82 испитаници/пациенти поделени според присуство/отсуство на лузни.

Параметри	Има лузни (n=56)	Нема лузни (n=26)	р
КПс (mmHg)	118,8± 8,5	112,6±7,9	0,002
КПд (mmHg)	77,9± 5,7	76,3±3,9	0,192
Должина десен бубрег (mm)	86,1± 13,6	83,9±14,8	0,523
Должина лев бубрег (mm)	85,4 ± 15,6	83,2± 15,4	0,570
Креатинин во серум (mmol/L)	79,2±26,8	67,8±17,2	0,052
Цистатин во серум (mg/L)	1,1±0,4	0,9±0,2	0,030
Креатинин клиренс (ml/min)	100,2±35,8	109,8 ±23,6	0,219
Протеинурија (n/%) нема има	45/80,4 11/19,6	24/92,3 2/7,7	0,168
Албуминурија (mg/L)	12,6±5,3	11,4±4,0	0,321

eGFRcreat (ml/min/1.73 m²)	95,0±26,9	108,3±16,6	0,029
eGFRcreat-cys (ml/min/1.73 m²)	88,2±23,8	103,2±16,6	0,005
eGFR_{MDRD} (ml/min/1.73 m²)	85,8±28,9	97,6±24,6	0,062
Бременост (%) n=26			
Да, без компликации	17/81,0	5/100	0,026
Да, со компликации	4/19,0	0	

КПс = крвен притисок во систола; КПд = крвен притисок во дијастола; eGFRcreat = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум; eGFRcreat-cys = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во серум; eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на студијата MDRD.

Корелации на испитуваните параметри согласно стадиумите на хронична бубрежна болест определени според големината на eGRF

Направената анализа на корелациите на бубрежна функција според проценетата гломерулофилтрациона рата со сите следени параметри се дадени во табелите 4а и 4б, а добиените статистички значајни корелации ги претставивме во табела 10.

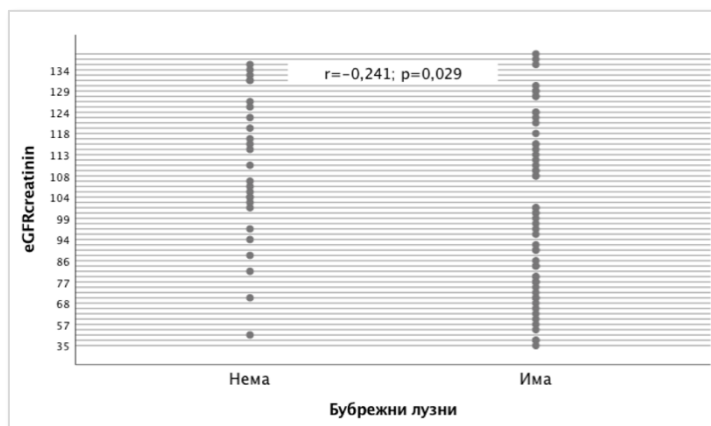
Табела 10. Статистички значајни и гранично значајни корелации помеѓу нивото на eGFRcreat, односно eGFRcreat-cys и одредени параметри кај 100 испитаници/пациенти со ВУР во детството.

Параметри	eGFRcreat (ml/min/1.73 m²)	eGFRcreat-cys (ml/min/1.73 m²)	eGFR_{MDRD} (ml/min/1.73 m²)
Возраст (год.)	r=-0,440; p=0,0001	r=-0,458; p=0,0001	r=-0,398; p=0,0001
Пол (%)	r=-0,253; p=0,011	r=-0,235; p=0,018	r=-0,215; p=0,031
Години од I епиз. на ВУР	r=-0,450; p=0,0001	r=-0,445; p=0,0001	r=-0,392; p=0,0001
Ст. ВУР-лев бубрег	r=-0,352; p=0,002	r=-0,324; p=0,005	r=-0,325; p=0,005
Присуство на лузни (%)	r=-0,244; p=0,027	r=-0,294; p=0,007	r=-0,223; p=0,044
Присуство на лузни на обата бубрега (%)	r=-0,307; p=0,005	r=-0,329; p=0,003	r=-0,227; p=0,040
Протеинурија (%)	r=-0,486; p=0,0001	r=-0,689; p=0,0001	r=-0,463; p=0,0001
Албуминурија(mg/L)	r=-0,251; p=0,012	r=-0,307; p=0,002	r=-0,209; p=0,038
КПд (mmHg)	-	-	r=-0,272; p=0,006
Компл. при бременост (%)	-	r=-0,359; p=0,056	-

eGFRcreat = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во серум.
eGFRcreat-cys = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во серум; eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на студијата MDRD; Ст.= степен; ВУР = везикоуретерален рефлукс; КПд = дијастолен крвен притисок.

Резултатите покажаа дека постоеше статистички значајна поврзаност на повисокиот стадиум на бубрежна дисфункција проценет преку гломерулофилтрационата рата и повисоката возраст при проценка на нивната функција, женскиот пол, подолгото време поминато од првата епизода на ВУР, односно

повисокиот степен на ВУР на левиот бубрег. Присуството на лузни беше статистички значајно поврзано со поизразена бубрежна слабост без оглед со кој метод беше проценувана гломерулофилтрационата рата (графикон 28).



Графикон 28. Графички приказ на корелацијата помеѓу процентуалната застапеност на бубрежни лузни и нивото на eGFRcreat.

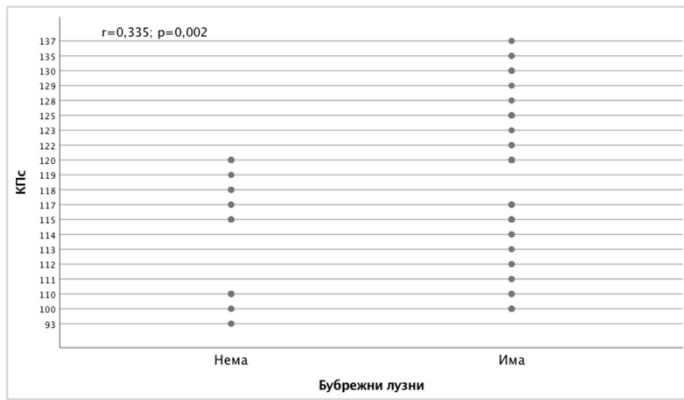
Кога присуството на лузни го зедеме предвид утврдивме дека, покрај претходно утврденото постоење на значајни корелации со нарушената бубрежна функција изразена преку големината на филтрационата рата (табела 9б), постоење на значајни корелации утврдивме и со зголемениот систолен (графикон 29) и дијастолен крвен притисок, повисоките степени на ВУР на левиот и десниот бубрег, како и со присуството на билатерален ВУР, како и со повисоките нивоа на креатинин и цистатин во серум (графикон 30), односно со намалениот креатинин клиренс (табела 11). Присуството на лузни на обата бубрега беше статистички значајно поврзано со повисокиот степен на ВУР на левиот бубрег и присуството на билатерален ВУР, повисоките нивоа на креатинин и цистатин во серум, постоењето на протеинурија и повисокото ниво на албумин во урина, и со нарушената бубрежна функција изразена преку големината на филтрационата рата определена со која било од трите методи (табела 11).

Табела 11. Статистички значајни и гранично значајни корелации помеѓу процентуалната застапеност на бубрежни лузни и одредени параметри кај 100 испитаници/пациенти со ВУР во детството.

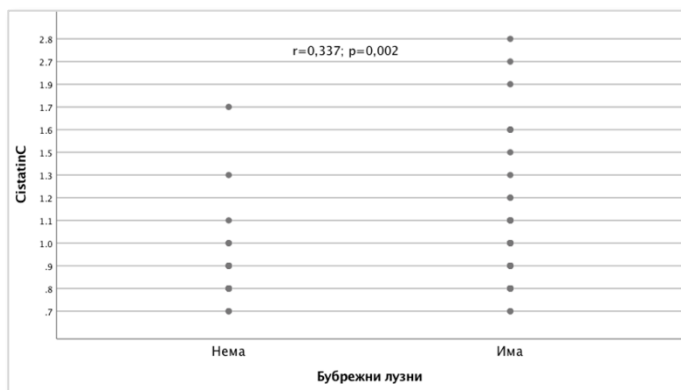
Параметри	Има бубрежни лузни (%)	Има бубрежни лузни на обата бубрега (%)
КПс (mmHg)	r=0,335; p=0,002	-
КПд (mmHg)	r=0,222; p=0,045	-
Ст. ВУР - десен бубрег	r=0,331; p=0,017	-

Ст. ВУР - лев бубрег	r=0,392; p=0,002	r=0,336; p=0,009
Билатерален ВУР (%)	r=0,246; p=0,026	r=0,370; p=0,001
Креатинин во serum ($\mu\text{mol/L}$)	r=0,245; p=0,027	r=0,471; p=0,0001
Цистатин во serum (g/L)	r=0,337; p=0,002	r=0,305; p=0,001
Креатинин клиренс (ml/min)	r= -0,197; p=0,076	r= -0,247; p=0,026
Протеинурија (%)	-	r=0,263; p=0,017
Албуминурија (mg/L)	-	r=0,218; p=0,050
eGFR_{creat} (ml/min/1.73 m²)	r=-0,244; p=0,027	r= -0,197; p=0,076
eGFR_{creat-cys} (ml/min/1.73 m²)	r=-0,294; p=0,007	r=-0,329; p=0,003
eGFR_{MDRD} (ml/min/1.73 m²)	r=-0,223; p=0,044	r=-0,227; p=0,040

КПС = крвен притисок во систола; КПд = дијастолен крвен притисок; ВУР = везикоуретерален рефлукс; eGFR_{creat} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот во serum; eGFR_{creat-cys} = гломерулофилтрациона рата определена согласно нивото на креатининот и цистатинот во serum; eGFR_{MDRD} = гломерулофилтрациона рата определена согласно формулата на студијата MDRD; Ст. = степен.



Графикон 29. Графички приказ на корелацијата помеѓу процентуалната застапеност на бубрежни лузни и нивото на систолен крвен притисок.



Графикон 30. Графички приказ на корелацијата помеѓу процентуалната застапеност на бубрежни лузни и нивото на цистатин во serum.

Определување на независни предиктори на нарушена бубрежна функција

Предиктори за нарушена бубрежна функција

Со цел да утврдиме дали постои независен предиктор за појава на нарушена бубрежна функција изразена во редуцирана гломерулофилтрациона рата, изведовме

линеарна повеќекратна регресиона анализа во која како зависна варијабла беше ратата определена според една од трите методи, а како независни варијабли ги внесовме параметрите кои евентуално би влијаеле, односно за кои постоеше претходно значајна корелација како: возраста на која ВУР е дијагностициран, степенот на ВУР, билатералноста на ВУР и постоењето на лузни.

Анализата покажа (табела 12, графикон 31) дека лузните, протеинуријата и годините од првата епизода на ВУР се јавуваат како независни предиктори за намалена гломерулофилтрациона рата определена според нивото на креатинин во серум (eGFRcreat), односно со појава на бубрежна дисфункција.

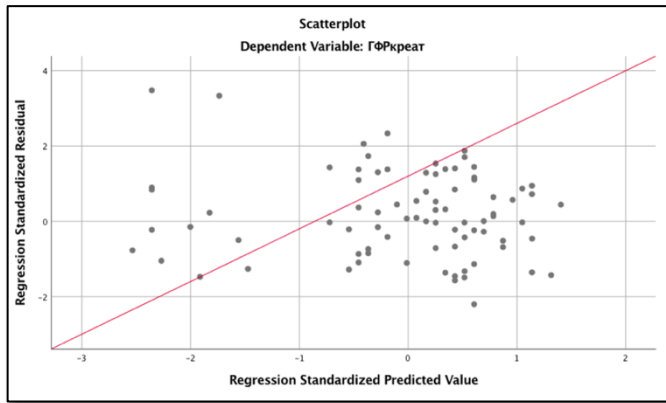
Притоа, за секоја единица присуство на протеинурија eGFRcreat се намалува за 33,7 пати (95%CI -47,387-(-20,178); p=0,0001); за секоја година помината од првата епизода на ВУР eGFRcreat се намалува за 1,6 ml/min/1.73m² (95%CI -2,675-(-0,628); p=0,002), односно за секоја единица присуство на бубрежна лузна eGFRcreat се намалува за 14,8 пати (95%CI -24,973-(-4,697); p=0.005).

Табела 12. Повеќекратна постепена регресиона анализа на гломерулофилтрациона рата (eGFRcreat) како зависна варијабла и ехокардиографските параметри како независни предиктивни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	103.520	2.874		36.015	.000	97.764	109.276
	Протеинурија	-42.964	7.359	-.612	-5.838	.000	-57.702	-28.227
2	(Constant)	136.891	11.275		12.141	.000	114.304	159.478
	Протеинурија	-37.451	7.111	-.533	-5.267	.000	-51.695	-23.206
	ГодОд1епиз	-1.659	.544	-.309	-3.047	.004	-2.749	-.568
3	(Constant)	146.237	11.050		13.234	.000	124.093	168.382
	Протеинурија	-33.783	6.789	-.481	-4.976	.000	-47.387	-20.178
	ГодОд1епиз	-1.651	.511	-.307	-3.233	.002	-2.675	-.628
	Лузни	-14.835	5.059	-.274	-2.932	.005	-24.973	-4.697

a. Dependent Variable: ГФРкреат

Проценката на предиктивната вредност на варијаблиите вклучени во моделот, направена со Dubin-Watson-овиот тест, покажа вредност од 1,627, што потврди дека варијаблиите се навистина независни предиктори.



Графикон 31. Графички приказ на поврзаноста на моделот со намалувањето на eGFRcreat.

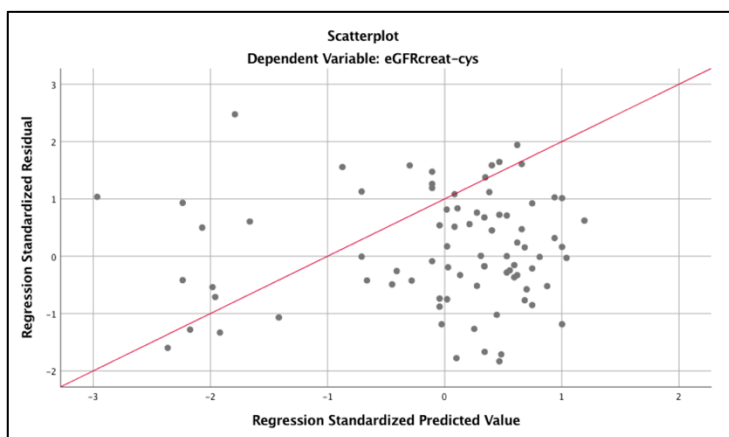
Кога, пак, како предиктивна варијабла ја внесовме гломерулофилтрационата рата определена согласно нивото на креатинин и цистатин во серум (eGFRcreat-cys), лузните повторно ја потврдија независната предиктивна вредност, а во моделот влегоа уште годините од првата епизода на ВУР, протеинуријата и албуминуријата. Притоа, за секоја единица присуство на протеинурија eGFRcreat се намалува за 33 пати (95%CI -44,540-(-21,521); p=0.0001); за секоја единица присуство на бубрежна лузна eGFRcreat се намалува за 9,9 пати (95%CI -18,032-(-1,744); p=0,018); за секоја година помината од првата епизода на ВУР eGFRcreat се намалува за 1,2 ml/min/1.73m² (95%CI -1,991-(-0,233); p=0,005), односно за секој еден милилитар на микроалбуминурија eGFRcreat се намалува за 1 ml/min/1.73m² (95%CI -1,821-(-0,233); p=0,012) (табела 13, графикон 32).

Табела 13. Повеќекратна постепена регресиона анализа на гломерулофилтрациона рата (eGFRcreat-cys) како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

		Coefficients ^a					95.0% Confidence Interval for B	
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
		B	Std. Error	Beta				
1	(Constant)	99.040	2.310		42.883	.000	94.415	103.665
	Протеинурија	-44.818	5.913	-.708	-7.579	.000	-56.659	-32.977
2	(Constant)	106.573	3.572		29.832	.000	99.417	113.729
	Протеинурија	-41.888	5.724	-.662	-7.318	.000	-53.355	-30.421
	Лузни	-11.770	4.405	-.242	-2.672	.010	-20.594	-2.947
3	(Constant)	128.288	9.182		13.972	.000	109.887	146.689
	Протеинурија	-38.308	5.641	-.606	-6.791	.000	-49.612	-27.003
	Лузни	-11.718	4.204	-.241	-2.788	.007	-20.142	-3.293
	ГодОд1епиз	-1.081	.424	-.223	-2.547	.014	-1.931	-.230
4	(Constant)	140.993	10.017		14.076	.000	120.910	161.075
	Протеинурија	-33.031	5.741	-.522	-5.754	.000	-44.540	-21.521
	Лузни	-9.888	4.062	-.203	-2.434	.018	-18.032	-1.744
	ГодОд1епиз	-1.177	.406	-.243	-2.903	.005	-1.991	-.364
	Микроалбумин	-1.027	.396	-.230	-2.594	.012	-1.821	-.233

a. Dependent Variable: ГФРкреатцис

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson тест покажа вредност од 1,562 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори.



Графикон 32. Графички приказ на поврзаноста на моделот со намалувањето на eGFRcreat-cys.

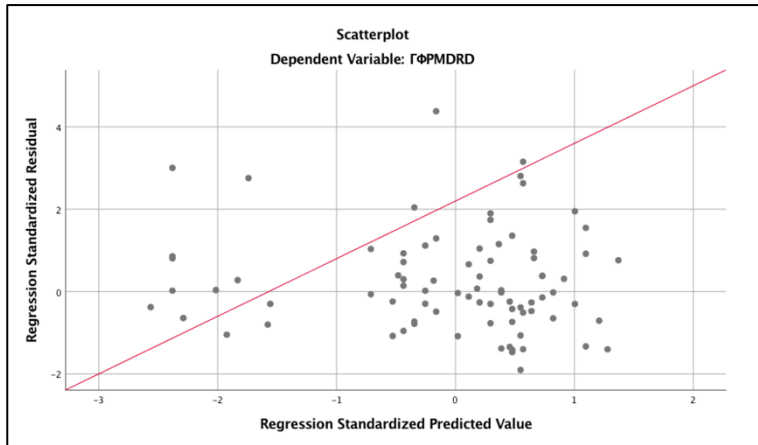
Кога, пак, како предиктивна варијабла ја внесовме гломерулофилтрационата рата определена според формулата на студијата MDRD добивме резултати речиси идентични како дадената проценка на ратата со помош на креатинин (табела 14, графикон 33), каде повторно лузните се покажаа како независен предиктор за намалување на бубрежната функција.

Табела 14. Повеќекратна постепена регресиона анализа на гломерулофилтрационата рата (eGFR_{MDRD}) како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

		Coefficients ^a					95.0% Confidence Interval for B	
Model		Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	
	B	Std. Error	Beta					
1	(Constant)	92.840	3.000	30.950	.000	86.833	98.847	
	Протеинурија	-42.840	7.680	-.594	-5.578	.000	-58.220	-27.460
2	(Constant)	126.751	11.817	10.726	.000	103.078	150.424	
	Протеинурија	-37.237	7.453	-.517	-4.997	.000	-52.166	-22.308
	ГодОдлепиз	-1.685	.570	-.305	-2.955	.005	-2.828	-.543
3	(Constant)	134.969	11.846	11.393	.000	111.229	158.710	
	Протеинурија	-34.012	7.278	-.472	-4.673	.000	-48.597	-19.427
	ГодОдлепиз	-1.679	.548	-.304	-3.066	.003	-2.776	-.582
	Лузни	-13.044	5.424	-.235	-2.405	.020	-23.913	-2.175

a. Dependent Variable: ГФПМДРД

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот, направена со Dubin-Watson-овиот тест, покажа вредност од 1,767, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори.



Графикон 33. Графички приказ на поврзаноста на моделот со намалувањето на $eGFR_{MDRD}$.

Истовремено, сакавме да направиме анализа за улогата на одредени параметри во појавата на бубрежна слабост ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) кај испитаниците/пациентите кои во детството имале ВУР. Притоа, анализата покажа дека постоењето на лузни на обата бубрега се јавува како независен предиктор на бубрежната слабост определена според креатинин гломерулофилтрационата рата ($eGFR_{creat}$) (табела 15).

Табела 15. Повеќекратна постепена логистичка регресиона анализа на гломерулофилтрационата рата $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ определена според креатининот и цистатинот во серум ($eGFR_{creat}$) како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

Classification Table^a

Observed		Predicted		Percentage Correct	
		CKDc			
		Нема $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$	Има $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$		
Step 1	CKDc	Нема $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$	51	3	94,4
		Има $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$	2	3	60,0
Overall Percentage					91,5

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

Step 1 ^a	Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
	Лузнибил	3,239	1,089	8,842	1	,003	25,500	3,016	215,594
	Constant	-3,239)	,721	20,186	1	,000	,039		

a. Variable(s) entered on step 1: Лузнибил.

Резултатите покажаа дека ризикот за постоење на бубрежна слабост се зголемува за 25,5 пати при постоење лузни на обата бубрега ($OR=25,500$; $95\%CI$ 3,016-215,594; $p=0,003$)(табела 13). Моделот покажа пониска сензитивност од 60%, со висока

специфичност од 94,4%, пониска позитивна предиктивна вредност од 50,0% и повисока негативна предиктивна вредност од 96,2%.

Кога, пак, истата анализа ја направивме во однос на гломерулофилтрационата рата определена според креатинин и цистатин во серум (eGFR_{creat-cyst}), анализата покажа дека годините поминати од првата епизода на ВУР, постоењето микроалбуминурија и лузни на обата бубрега се независни предиктори на бубрежната слабост (табела 16).

Притоа, ризикот за постоење на бубрежна слабост се зголемува за околу 1,8 пати за секоја година помината од првата епизода на ВУР (OR=1,769; 95%CI 0,911-3,436; p=0,092), за 1,3 пати при постоење на микроалбуминурија (OR=1,333; 95%CI 1,004-1,771; p=0,047) и за 31 пат при постоење лузни на обата бубрега (OR=31,304; 95%CI 1,177-832,313; p=0,040) (табела 16). Моделот покажа пониска сензитивност од 60%, со висока специфичност од 98,1%, позитивна предиктивна вредност од 75,0% и висока негативна предиктивна вредност од 96,4%.

Табела 16. Повеќекратна постепена логистичка регресиона анализа на гломерулофилтрационата рата <60 ml/min/1,73 m² определена според креатининот и цистатинот во серум (eGFR_{creat-cys}) како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

Classification Table^a

Observed	Predicted	CKDcc		Percentage Correct	
		0	1		
Step 1	CKDcc	0	51	3	94,4
		1	2	3	60,0
Overall Percentage					91,5
Step 2	CKDcc	0	53	1	98,1
		1	5	0	,0
Overall Percentage					89,8
Step 3	CKDcc	0	53	1	98,1
		1	2	3	60,0
Overall Percentage					94,9

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Лузнил	3,239	1,089	8,842	1	,003	25,500	3,016	215,594
	Constant	-3,239)	,721	20,186	1	,000	,039		
Step 2 ^b	Микроалбумин	,147	,074	3,998	1	,046	1,159	1,003	1,339
	Лузнил	3,140	1,200	6,851	1	,009	23,112	2,201	242,718
	Constant	-5,388)	1,518	12,597	1	,000	,005		
Step 3 ^c	ГодОдлениз	,570	,339	2,834	1	,092	1,769	,911	3,436
	Микроалбумин	,288	,145	3,946	1	,047	1,333	1,004	1,771
	Лузнил	3,444	1,674	4,233	1	,040	31,304	1,177	832,313
	Constant	-21,542)	11,127	3,748	1	,053	,000		

a. Variable(s) entered on step 1: Лузнил.

b. Variable(s) entered on step 2: Микроалбумин.

c. Variable(s) entered on step 3: ГодОдлениз.

И најпосле, кога ја користевме формулата на студијата MDRD за определување на филтрационата рата во анализата на ризикот за појавата на бубрежна слабост ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ($eGFR_{MDRD}$), резултатите покажаа дека лузните го губат своето значење и дека само годините од појавата на првата епизода на ВУР ($OR=1,377$; $95\%CI$ $1,075-1,764$; $p=0,011$) и микроалбуминуријата ($OR=1,212$; $95\%CI$ $1,046-1,404$; $p=0,010$) се јавуваат како независни предиктори на бубрежна слабост (табела 17). Моделот покажа многу ниска сензитивност од 25% , со повисока специфичност од $96,1\%$ и со тоа пониска позитивна предиктивна вредност од $50,0\%$, односно повисока негативна предиктивна вредност од $89,0\%$.

Табела 17. Повеќекратна постепена логистичка регресиона анализа на гломерулофилтрационата рата $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ определена според креатининот и цистатинот во серум ($eGFR_{creat-cys}$) како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

Classification Table^a

Observed	MDRDCKD	Predicted		Percentage Correct
		≥ 60	1	
Step 1	≥ 60	49	2	96,1
	1	7	1	12,5
Overall Percentage				84,7
Step 2	≥ 60	49	2	96,1
	1	6	2	25,0
Overall Percentage				86,4

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Микроалбумин	,139	,061	5,207	1	,022	1,149	1,020	1,294
	Constant	-3,741	,959	15,209	1	,000	,024		
Step 2 ^b	ГодОд1епиз	,320	,126	6,419	1	,011	1,377	1,075	1,764
	Микроалбумин	,192	,075	6,575	1	,010	1,212	1,046	1,404
	Constant	-11,836	3,769	9,865	1	,002	,000		

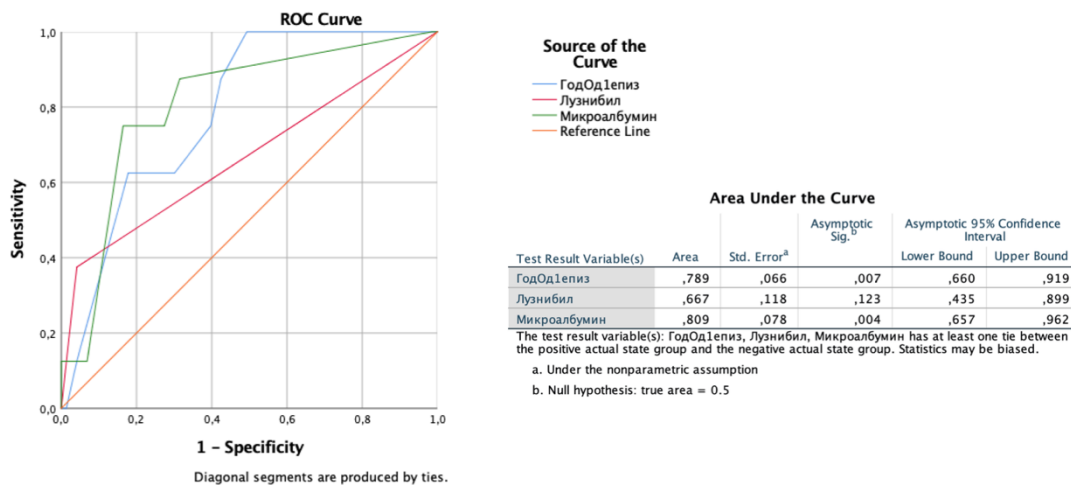
a. Variable(s) entered on step 1: Микроалбумин.

b. Variable(s) entered on step 2: ГодОд1епиз.

Со цел да ја утврдиме дополнителната улога на предиктивните варијабли изведовме и ROC (Receiver Operating Characteristics) крива (графикон 34) за бубрежна слабост определена со $eGFR_{creat-cys}$, и притоа добивме дека AUC (area under the curve) за присуство на лузни на обата бубрега е $0,667$, што значи дека во речиси 67% од случаите оваа варијабла ќе го предвиди постоењето на бубрежна слабост. AUC за годините од првата епизода на ВУР беше $0,789$, што значи дека со додавка на оваа варијабла моделот во $78,9\%$ од случаите ќе го предвиди постоењето на бубрежна слабост, а со додавка на микроалбуминурија AUC достигна $0,809\%$, што значи дека

сите три варијабли ќе ја предвидат бубрежната слабост во речиси 80% од случаите. Притоа, од кривата се доби оптимална сензитивност на постоењето на лузни на обата бубрега од речиси 40%, но со многу висока специфичност од 95%.

Од кривата, исто така, **21,5 години** од појавата на ВУР се утврдија како cut-off вредност, со највисока сензитивност од 87,5% и специфичност од 57,5% за утврдување на постоење на бубрежна слабост доколку таа се определува со eGFRcreat-cys.



Графикон 34. ROC крива за моделот за постоење бубрежна слабост определена со eGFRcreat-cys.

Предиктори за бубрежни лузни

Анализата за улогата на одредени параметри во присуството на бубрежни лузни кај испитаниците/пациентите кои во детството имале ВУР, покажа постоење на статистички независни предиктори само кога беше во прашање постоењето на лузни на обата бубрега. Притоа, анализата покажа дека во постоењето на лузни на обата бубрега како независен предиктор се јавува степенот на ВУР на левиот бубрег (табела 18). Ризикот за постоење бубрежни лузни на обата бубрега се зголемува за околу 4,7 пати за секоја единица на степен на ВУР на левиот бубрег (OR=4,720; 95%CI 1,194-18,657; p=0,027). Моделот покажа сензитивност од 66,7%, со специфичност од 87,5%, позитивна предиктивна вредност од 42,8% и висока негативна предиктивна вредност од 91,3%.

Изведовме и ROC (Receiver Operating Characteristics) крива (графикон 35) со лузните на обата бубрега како предиктивна варијабла, и притоа добивме дека AUC (area under the curve) за степенот на ВУР на левиот бубрег е 0,775, што значи дека во речиси 78% од случаите оваа варијабла ќе го предвиди постоењето на бубрежни лузни. Притоа од кривата се доби оптимална **сензитивност од 63% и специфичност од (1-0,15) 85% за овој модел.**

Табела 18. Повеќекратна постепена логистичка регресиона анализа на лузни на обата бубрега како зависна варијабла и параметрите кои би имале евентуално влијание како независни предиктивни варијабли.

Classification Table^a

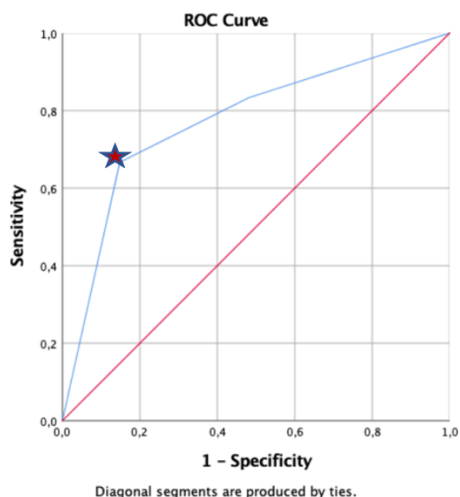
Observed		Predicted		Percentage Correct
		Лузнибил 0	1	
Step 1	Лузнибил 0	21	3	87,5
	1	2	4	66,7
Overall Percentage				83,3

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
Step 1 ^a	ВУРстЛев	1,552	,701	4,897	1	,027	4,720	1,194	18,657
	Constant	-6,119	2,371	6,660	1	,010	,002		

a. Variable(s) entered on step 1: ВУРстЛев.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): ВУРстЛев

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,775	,111	,028	,557	,992

The test result variable(s): ВУРстЛев has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Графикон 35. ROC крива за моделот каде ВУР степенот на левиот бубрег се јавува како значаен независен предиктор за постоење лузни на обата бубрега.

Од кривата се определи cut-off вредност од II до III степен на унилатерален ВУР кој со сензитивност од 83,3% и специфичност од 51,9% ќе предвиди постоење лузни на обата бубрега.

ДИСКУСИЈА

Во нашата студија везикоуретерален рефлукс (ВУР) бил дијагностициран во просек на $5,27 \pm 2,32$ години, односно на минимум една година до максимум 12 години. Од литературата е познато дека ВУР е најчест кај деца помлади од 1 година (до 70%), до возраст од 4 години се јавува кај околу 25% и прогресивно се намалува, така што до 12-годишна возраст присутен е кај околу 15% од пациентите (1, 2). Во нашата студија ВУР бил дијагностициран релативно доцна, што најверојатно се должи на селекцијата на пациентите.

Инциденцијата на ВУР е тешко да се утврди, но се смета дека околу 1-2% од децата се зафатени, а е многу поголема меѓу децата со УТИ (15-70%, во зависност од возраста (2).

Во однос на полот, ВУР во нашата студија беше дијагностициран кај 95/94,1% испитаници/пациенти од женски пол и 6/5,9% пациенти од машки пол, но поради малиот број машки пациенти не можевме да го потврдиме фактот дека ВУР почесто се јавува кај деца на помала возраст кои се од машки пол, а се јавува на повисока возраст кај деца од женски пол (1, 2, 9).

Кај нашите испитаници во 99% од случаите (кај 100 испитаници) за дијагноза на ВУР беше користена директна радиоизотопска микциона цистоуретерографија со ^{99m}Tc сулфур колоид. Во времето кога испитаниците биле регрутирани (пред 10-20 години), тоа било метод на избор во уролошката обработка на женските деца со уринарни инфекции, и затоа во нашата студија преобладава женскиот пол (94%). Бидејќи ДРЦГ не се користи во анализата на доенчињата, во студијата преобладава постарата возраст (над една година). Познато е од податоците во литературата дека ДРЦГ е високосензитивна за дијагноза на ВУР (1, 12, 16-20). Исто така, со DMSA скен кој не бил користен кај сите, но кај поголемиот дел од пациентите (82 пациенти) се обезбеди кај нив да се визуелизира кортикалното бубрежно ткиво, односно да се идентификуваат бубрежни лузни.

Бубрежни лузни (рефлуксна нефропатија)

Податоци за евентуално постоење лузни на бубрезите детектирани со сцинтиграфски испитувања во детството при утврдување на постоење на ВУР, во нашата студија имаше само за 82 испитаници/пациенти, при што лузни на еден и/или на

обата бубрега биле забележани кај 56/68,3%, од кои на обата бубрега беа детектирани кај 6/7,3% испитаници/пациенти.

Од вкупно 82 пациенти, кај кои иницијално бил направен DMSA скен, кај 26/31,7% наодот бил нормален, додека кај 56/68,3% бил абнормален. Фокални дефекти беа присутни кај 50/89,3% 82 испитаници/пациенти, а дифузни паренхимски промени (лузни) кај 6/10,7% испитаници/пациенти, од кои кај два пациента/испитаника беа на обата бубрега - билатерално.

Иако ВУР како можна причина за бубрежна инфекција е за прв пат спомената на почетокот од минатиот век, дури во 1960 год. од страна на Hodson и Edwards за прв пат е демонстрирана неговата поврзаност со појавата на бубрежни лузни (28, 66). Потоа таа е докажана во многу студии, поради што Bailly го предложил терминот *рефлуксна нефропатија* (6), што денеска е општоприфатен термин за оваа состојба. Веќе во 1979 год. Ransley и Ridson ја утврдиле и патофизиологијата на овој тип нефропатија (29), а потоа таа е потврдена и во низа студии и мета-анализи (30, 36, 38, 39). Како што уште во воведот од овој труд е нагласено, од патофизиолошки аспект се смета дека лузните настануваат во т.н. парадоксален одбранбен механизам на ткивото кон бактеријата (ослободување на оксидативни супстанции, токсини и други воспалителни медијатори, слика 8), но и како резултат на клеточната смрт предизвикана од токсичноста на самата бактерија (најчесто се споменува *Escherichia coli*) (46). Лузните може да настанат од само една епизода на ИУТ, што Ransley и Ridson ја нарекле “big bang” ефект (2) и која најчесто се случува кај многу млади пациенти, иако Jodal (30) објавил дека постои зголемен ризик од појава на лузни со зголемување на бројот на ИУТ. Испитувањата со користење на DMSA покажаа дека бубрежниот паренхим е зафатен кај околу 55%-75% од деца со фебрилна ИУТ (46-48), од кои кај 20-40% ќе дојде до развој на лузни (46).

Причината зошто бубрезите кај децата се толку изложени на повреда не е доволно јасна, но се смета дека кај нив е ниско нивото на антиоксиданси (superoxide dismutase, SOD) (2). Секако, не смее да се отфрли ниту хипотезата за генетските фактори кои може да бидат инволвирани во создавањето на бубрежните лузни, што е докажано во студии кои утврдиле поврзаност на генетски полиморфизам (тумор-некротизирачки фактор, ангиотензин-конвертирачки ензим) и појавата на лузни, односно ткивна фиброза која води до појава на лузни (39).

Појавата на лузни по ИУТ се споменува и во отсуство на ВУР (кој можеби и постоел, но спонтано се повлекол притоа оставајќи лузни), но во многу студии и мета-

анализи покажано е дека нивната преваленција, сепак е многу поголема кај пациентите со ВУР отколку кај оние без ВУР.

Така, Bailey и сор. (67) по 24 години следење на 31 пациент со изразен ВУР утврдиле дека само 19% од нив имале нормални бубрези.

Olbing и сор. (68) во нивната проспективна студија со вклучени 223 пациенти со изразен ВУР кои биле следени 10 год. покажале отсуство на лузни на урографија само кај 38% од испитаниците.

И од литературата најчесто цитираните студии на Swerkeresson и сор. (41), Lahdes-Vasama и сор. (36) и Madani и сор. (43), покажале дека честотата на појава на лузни кај деца лекувани од ВУР во детството се движела од 26% до 41,2%.

Lee и сор. (40) во нивната студија со вкупно 213 деца на возраст до една година утврдиле дека лузни значајно почесто се појавиле кај пациентите со ВУР отколку кај оние без него по ИУТ (39,4% vs. 7,5%, $p < 0,001$) и дека ВУР претставува единствен независен предиктивен фактор за развој на лузни по инфекција.

И мета-анализите, односно систематичните прегледи ја потврдиле поврзаноста на ИУТ, ВУР и бубрежните лузни. Така, мета-анализата на Shaikh и сор. (38) опфатила 33 студии кои го користеле DMSA скен во идентификацијата на постоењето на лузни по иницијална ИУТ кај деца од 0-18 години. Меѓу овие деца, 57% имале промени кои одговарале на акутен пиелонефритис и 15% имале докази за присуство на бубрежни лузни. Децата со ВУР биле со 2,6 пати поголем ризик од појава на лузни во споредба со оние без ВУР (41% vs. 17%; $p < 0,001$).

Понатаму, во мета-анализата на 27 студии спроведена од Faust и сор. (39), покажан е зголемен ризик од бубрежни лузни кај деца со ВУР во споредба со оние без ВУР (OR 2,8 и 3,7.).

Значи, објавената преваленција на бубрежните лузни во литературата се движи од 15-62% (2, 6, 28, 30-41, 43, 46-48, 66-68), и оваа вредност се разликува од вредноста добиена во нашата студија. Од друга страна, пак, и Abeysekara и сор. (69), како и Macedo и сор. (70) детектирале бубрежни лузни кај пациенти со примарен ВУР во повисоки проценти од 55,3% и 55,2%, последователно.

Повисоките проценти на лузни најверојатно се должат на неефикасниот третман на ИУТ и ВУР во оној период кога бил дијагностициран ВУР, како и можноста пациентите да имале репетитивна фебрилна ИУТ пред првата цистографија. Понатаму, повисокиот процент бубрежни лузни може се најде кога се употребува DMSA скинтиграфија наместо ултрасонографија или интравенска урографија за утврдување

на нивното постоење, земајќи предвид, на пример, дека лузни се најдени кај 5-20% деца евалуирани со интравенска урографија, односно кај 40% кога истите се евалуирани со DMSA скен (34).

Сепак, се поставува прашањето кои би биле предиктивните фактори за појавата на лузни. Проспективните клинички студии покажале дека ризикот од бубрежни лузни по акутна фебрилна ИУТ, која создава акутни абнормалности детектирани со DMSA, е значајно повисок кај пациенти со повисок стадиум на ВУР, опфаќајќи до 89% од оние со степен IV-V на ВУР (41, 44, 45).

Jodal (30) објавил дека постои зголемен ризик од појава на лузни со зголемување на бројот на ИУТ, односно дека пациенти со висок степен на ВУР се со 4-6 пати поголема веројатност да имаат лузни во однос на оние со понизок степен на ВУР и 8-10 пати поголема веројатност во однос на оние кои немаат ВУР.

Chen и сор. (35) регрутирале вкупно 173 пациенти со примарен ВУР и нашле дека постарата возраст на дијагноза на ВУР (≥ 5 години *vs.* < 1 година), повисокиот стадиум на ВУР и повисокиот број ИУТ се ризик-фактори за појава на бубрежни лузни.

Orellana и сор. (42) склоноста кон создавање лузни, покрај постоење на самиот ВУР, ја лоцирале и во репетитивноста на ИУТ како и повисоката возраст кога се појавила инфекцијата.

Мета-анализата на Skoog и сор. (49) покажала дека бубрежните абнормалности се јавуваат во просек кај 6,2% од оние со ВУР стадиум од I-III и кај 47,9% кај оние со степен IV и V.

И додека речиси сите објавени резултати нашле силна и значајна поврзаност помеѓу изразеноста на ВУР и/или појавата на ВУР на обата бубрега и постоењето на бубрежни лузни (6, 28, 30-41, 43-48, 72), во однос на возраста на дијагноза на ВУР при ИУТ, полот, висината и траењето на температурата за време на ИУТ, бројот на епизоди на ВУР, концентрацијата на CRP и леукоцитозата, видот на бактеријата предизвикувач и задоцнетиот третман како ризик-фактори за појава на лузни, до денес нема консензус за нивната предиктивна улога, така што многу од студиите имаат спротивставени наоди (35, 40, 46, 70, 71, 73, 74).

Во нашата студија, анализата на 82 испитаници/пациенти ги потврди наодите од литературата и покажа дека испитаниците/пациенти со присутни бубрежни лузни имаат повисок степен на ВУР како на левиот, така и на десниот бубрег, а имаат и значајно почесто билатерален ВУР. Од пациентите со ВУР на едниот бубрег, 76,2%

имаа низок степен на ВУР (I и III) на десниот бубрег и 82,4% на левиот бубрег, додека висок стадиум на ВУР (IV и V) беше присутен кај 23,8% од пациентите на десниот бубрег и кај 17,6% на левиот бубрег. Од оние со ВУР на обата бубрега, 37 имаа низок степен на ВУР, додека 49 од нив имаа висок степен на ВУР. Присуството на лузни значајно корелираше со повисоките степени на ВУР на левиот ($r=0,392$; $p=0,002$) и десниот бубрег ($r=0,331$; $p=0,017$), како и присуството на билатерален ВУР ($r=0,246$; $p=0,026$), а присуството на лузни на обата бубрега беше статистички значајно поврзано со повисокиот степен на ВУР на левиот бубрег ($r=0,336$; $p=0,009$) и присуството на билатерален ВУР ($r=0,370$; $p=0,001$).

Анализата за улогата на одредени параметри во присуството на бубрежни лузни кај испитаниците/пациентите кои во детството имале ВУР покажа дека ризикот за постоење бубрежни лузни на обата бубрега се зголемува за околу 4,7 пати за секоја единица зголемување на степенот на ВУР на еден бубрег (OR=4,720; 95%CI 1,194-18,657; $p=0,027$). Степенот на ВУР на едниот бубрег во речиси 78% од случаите ќе го предвиди постоењето на бубрежни лузни со оптимална сензитивност од 63% и специфичност од 85%. ВУР од степен II до III со сензитивност од 83,3% и специфичност од 51,9% ќе предвиди постоење лузни на обата бубрега.

Бубрежна функција

Поврзаноста помеѓу ВУР и УТИ со потенцијално сериозни компликации кои крајно водат до рефлуksна нефропатија (РН) и бубрежна дисфункција и/или инсуфициенција кај децата е добро позната, како од клинички така и од експериментални студии (6, 35, 36, 50-56). РН е одговорна за 12-21% од сите деца со бубрежна слабост (75). Според извештајот на 2008 North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), РН е четврта најчеста причина за ХББ кај 8,4% од децата и стои во етиологијата на 5,2% од трансплантираните пациенти, односно кај 3,5% од пациентите на дијализа (75).

Но, РН е доминантно болест на детството, така што за улогата на ВУР и ИУТ во развојот на нова или прогресивна бубрежна слабост кај адулти нема многу податоци во литературата што претставуваше и предизвик да ја реализираме нашата студија во која испитувањата кај пациентите за последиците од ВУР во детството беа направени по средно $20,75 \pm 6,46$ години од првата епизода на ВУР, односно по минимум 8 и максимум 32 години. Возраста на која се изведуваа испитувањата со претходен ВУР беше во просек $26,10 \pm 4,91$ години, односно минимум на 17 и максимум на 36 години.

Проценката на бубрежната функција ја правевме преку пресметување на GFR (ml/min/1,73 m²) и тоа земајќи го предвид само креатининот во серум (eGFR_{creat}), заедно со цистатинот (eGFR_{creat-cys}), односно пресметана по формулата на MDRD студијата.

Лесно редуцирана eGFR (60-89 ml/min/1,73 m²) определена според креатинин во серум беше најдена кај 26,7%, според креатинин и цистатин во серум кај 22,8%, односно според формулата на MDRD студијата кај 44,6% од испитаниците/пациентите. Лесно до умерено редуцирана eGFR (45-59 ml/min/1,73 m²), односно умерена до изразено нарушена eGFR (30-44 ml/min/1,73 m²) определена според креатининот во серум, односно според креатинин и цистатин во серум беше најдена кај 7,0% од испитаниците/пациентите. Овој процент беше повисок кога бубрежната функција ја определувавме според формулата на MDRD и изнесуваше 10,9%. Изразено нарушена eGFR од 15-29 ml/min/1,73 m² беше најдена само кај 1/1% испитаник/пациент кога гломерулофилтрационата рата беше определена според креатинин и цистатин во серум.

Понатаму, протеинурија беше забележана кај 13,9% од испитаниците/пациентите. Зголемени вредности (≥ 20 mg/L) на албуминурија определени со deer-stick беа забележани кај 14,1% од испитаниците/пациентите, а зголемен албумин/креатинин однос во мочка беше најден кај 9,9% од испитаниците/пациентите.

Се поставува прашање, колку примарниот ВУР, односно лузните создадени од него придонесуваат за бубрежна дисфункција и кој е процентот на бубрежна дисфункција забележан во подоцнежната возраст кај децата со ВУР и објавен во литературата?

Важно е да се напомене дека времето на следење на децата во адултна возраст и подоцна е различно во достапната литература, така што одредени податоци се добиваат за адулти на околу 16-годишна возраст, а помалку податоци се наоѓаат за подоцнежна возраст (над 20 години), како што е случајот со нашата студија.

Така, Lahdes-Vasama и сор. (36) следеле кохорта од 127 пациенти со ВУР во детството речиси 37 години (средна возраст на испитаниците била 41 година), при што утврдиле дека според eGFR лесна бубрежна дисфункција била присутна кај 64% од испитаниците, додека изразена бубрежна слабост била присутна кај 3% од нив, а протеинурија кај 9%.

Jacobson и сор. (76) нашле дека по следење на само 30 пациенти во текот на средно 27 години, 10% од нивните пациенти со ИУТ во детството и присуство на лузни имале $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Ardissino и сор. (51) во епидемиолошката студија изведена во Италија (ItalKid Project), документирале дека ВУР се јавил како единствена водечка причина за хронична бубрежна болест (ХББ) кај децата, а ја документирале кај 25,8% од случаите. Кога популацијата натаму ја поделиле според нивото на креатинин клиренсот (КрКл), пациентите со ВУР и КрКл $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ имале вкупен ризик од 68% за прогресија кон краен стадиум на ХББ до достигнување на возраст од 20 години.

Во студијата, пак, на El-Khatib и сор. (52) изведена кај 147 пациенти со РН и/или примарен ВУР, кои биле следени повеќе од 2 години (2-19 години), било забележано влошување на бубрежната функција кај 37% од нив, проценето врз основа на порастот на нивото на серум креатинин.

Nakashima и сор. (53) следеле 95 пациенти кои имале бубрежни лузни и ВУР од III стадиум или повеќе, при што нашле дека 35% од пациентите демонстрирале влошување на бубрежната функција.

Caione и сор. (56) следеле од 1 до 16 години 50 пациенти со ВУР на обата бубрега и нашле постоење на ХББ кај 54% од нив.

Zhang и Baily (57) презентирале податоци од ретроспективна анализа на 294 пациенти на над 15-годишна возраст, кои ги следеле над 10 години, при што најмалку 24% од нив имале зголемен креатинин клиренс во серум.

Според тоа, имајќи предвид дека во нашата студија пациентите со ВУР во детството имале нарушена бубрежна функција во околу 29,8-45,5% од случаите во зависност од методот на определување на бубрежната функција, нашите резултати значајно не се разликуваат од овие објавени во литературата. Разликата во процентите се должи евентуално на некој од следниве фактори: избор на репрезентативен примерок: вклучување или исклучување на одреден пол на испитаниците (само машки или само женски), вклучување пациенти лекувани само на одреден начин, вклучување пациенти само со лузни на обата бубрега, исклучување пациенти со лесен степен на ВУР иако ХББ е поврзана и со оваа изразеност на болеста; понатаму, начинот на определување на бубрежната функција ($eGFR$ или само креатинин во серум); возраста на испитаниците при определување на бубрежната функција (повисока возраст - поголема можност за нарушување на функцијата и како природен процес), состојбата на контралатералниот бубрег од оној со лузни, и друго.

Исто така, се поставува прашање за тоа кој би биле независни предиктори за појавата на бубрежна дисфункција?

Во нашата студија е најдено дека оние со умерено нарушена бубрежна функција стратификувани според eGFR_{creat} или eGFR_{creat-cys} во споредба со оние со нормална функција биле постари по возраст при одредувањето на бубрежната функција; дијагностицирани со ВУР на помлада возраст со значајно повеќе години поминати од дијагнозата на ВУР; имале поизразен степен на ВУР (особено на левиот бубрег) заедно со повисока честота на обата бубрега. Потоа, бубрежните лузни беа почесто присутни кај пациентите со бубрежна дисфункција, додека лузните на обата бубрега значајно почесто отсутнуваа кај пациентите со нормална бубрежна функција во однос на оние со дисфункција.

Во однос на предикторите на бубрежна дисфункција регресионата анализа покажа дека присуството на протеинурија, поголемиот број години од ВУР дијагнозата и присуството на бубрежни лузни се јавија како независни предиктори за редуцирана глобална eGFR_{creat} определена според креатиниот во серумот или според формулата на студијата MDRD (eGFR_{MDRD}), додека истите варијабли заедно со микроалбуминуријата се јавија како независни предиктори за редуцирана глобална eGFR_{creat-cys} определена според креатинин и цистатин во серум.

Значајно е дека присуството на лузни на обата бубрега се јави како независен предиктор за поголем ризик од ХББ проценета со eGFR_{creat}. Резултатите покажаа дека ризикот за постоење бубрежна слабост се зголемува за 25,5 пати при постоење лузни на обата бубрега (OR=25,500; 95%CI 3,016-215,594; p=0,003). Моделот покажа пониска сензитивност од 60%, со висока специфичност од 94,4%, пониска позитивна предиктивна вредност од 50,0% и повисока негативна предиктивна вредност од 96,2%.

Од друга страна, пак, годините поминати од првата епизода на ВУР, постоењето микроалбуминурија и лузни на обата бубрега се јавија како независни предиктори на ХББ проценета според креатинин и цистатин во серум (eGFR_{creat-cyst}). Притоа, ризикот за постоење ХББ се зголемува за околу 1,8 пати за секоја година помината од првата епизода на ВУР (OR=1,769; 95%CI 0,911-3,436; p=0,092), за 1,3 пати при постоење микроалбуминурија (OR=1,333; 95%CI 1,004-1,771; p=0,047) и за 31 пат при постоење лузни на обата бубрега (OR=31,304; 95%CI 1,177-832,313; p=0,040). Моделот покажа пониска сензитивност од 60%, со висока специфичност од 98,1%, позитивна предиктивна вредност од 75,0% и висока негативна предиктивна вредност од 96,4%.

Со цел да ја утврдиме дополнителната улога на предиктивните варијабли изведовме и ROC крива за бубрежна слабост определена со eGFRcreat-cys, и притоа добивме дека во речиси 67% од случаите оваа варијабла ќе го предвиди постоењето на бубрежната слабост. Кога ги додадовме годините од првата епизода на ВУР добивме дека во 78,9%% од случаите оваа додавка ќе го предвиди постоењето на бубрежна слабост, а со додавка на микроалбуминурија добивме дека сите три варијабли ќе ја предвидат бубрежната слабост во речиси 80% од случаите. Ние утврдивме дека 21,5 години од појавата на ВУР се потврди како cut-off вредност, со највисока сензитивност од 87,5% и специфичност од 57,5% за детектирање на бубрежна слабост доколку таа се определува со eGFRcreat-cys.

Нашите резултати беа главно во согласност со оние од литературата. Неколку студии го ставиле фокусот на ризик-факторите за развој на бубрежна дисфункција и/или ХББ кај пациенти со ВУР дијагностициран во детството.

Во веќе споменатата студија на El-Khatibi сор. (52) спроведена кај 147 пациенти со РН и/или примарен ВУР, идентификувани се ризик-факторите за влошената бубрежна функција: протеинурија, зголемена концентрација на креатинин во плазма, постоење лузни на обата бубрега, машки пол и присуство на хипертензија.

Nakashima и сор. (53), пак, ги идентификувале следниве ризик-фактори за влошување на бубрежната функција: присуство на лузни на обата бубрега, протеинурија од > 300 mg дневно, дијастолна хипертензија и ниска eGFR (средно <49 mL/min/1,73 m²).

Понатаму, Caione и сор. (56), кои нашле постоење на ХББ кај 54% од пациентите со ВУР, утврдиле значаен ризик за нејзин развој кај оние со висок стадиум на ВУР на обата бубрега и ниво на серум креатинин од >6.0 mg/L во првата година од животот.

Silva и сор. (54) утврдиле дека возраста > 24 месеци кога е дијагностициран ВУР, петтиот степен на ВУР, повреда на обата бубрега и забавување на дијагнозата на ВУР од > 12 месеци по ИУТ, се независни предиктори за ХББ.

Исто така, Novak и сор. (55), користејќи ги податоците од NAPRTCS Регистарот (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), сугерирале дека постарата возраст, повисокиот стадиум на ХББ и анамнезата за ИУТ се значајни ризик-фактори за прогресија на ХББ кај деца со ВУР.

Chen и сор. (35), пак, за разлика од другите, ги идентификувале помалата возраст кога е дијагностициран ВУР, бубрежните лузни и акутниот пиелонефритис како ризик-фактори за развој на ХББ од втор или повисок стадиум.

Во студијата на Zucchelli и Gaggi (77), изведена во Италија, биле вклучени 80 пациенти кои биле следени средно 5,6 години и ретроспективно стратификувани со оние со сочувана бубрежна функција и оние со брзо прогредирачка бубрежна слабост. Интересно е дека иницијално овие две групи испитаници не се разликувале во бубрежната функција, но кај испитаниците со прогредирачката бубрежна слабост протеинуријата била значајно поизразена.

Во овој контекст се и други испитувања кои ја потенцираат предиктивната улога на протеинуријата во бубрежната дисфункција кога таа е поголема од 0,5 g/дневно (78, 79), што е чест случај при постоење лузни и гломеруларни промени кај РН.

Neild и сор. (80) потврдиле дека протеинуријата расте како што бубрежната функција опаѓа. Во нивната студија, 24% од испитаниците со протеинурија ≥ 200 mg/mmol развиле ХББ, и покрај тоа што иницијалната eGFR_{creat} била поголема од 40 ml/min.

Артериска хипертензија

Постојат докази од повеќе студии дека бубрежните лузни, односно постоењето РН го зголемуваат ризикот од појава на артериска хипертензија, која, пак, заедно со протеинуријата доведува до прогресија во ХББ (25, 33, 35, 50, 81). Патофизиолошките механизми за појава на хипертензија не се до крај разјаснети, иако постојат сознанија дека ангиотензин-ренин системот игра важна улога (81).

Се смета дека артериската хипертензија се јавува во просек кај 10% од адултите, но постојат податоци и дека кај испитаници/пациенти со ВУР и постоење лузни во детската возраст се јавува кај 17-30%, а во адултна возраст се движи и до над 35% (35, 75, 82).

Во студијата на Lahdes-Vasama и сор. (36) хипертензија била дијагностицирана кај 11% од пациентите со наод на значајно повисок дијастолен крвен притисок кај оние со бубрежни лузни отколку кај оние кои немале лузни.

Во студијата, пак, на Smellie и сор. (32) хипертензија која барала третман била присутна кај 7,5% од вкупно 226 адулти со ВУР во детството, и тоа главно кај оние со присутни бубрежни лузни.

Се проценува дека кај речиси 50% од испитаниците со бубрежни лузни на обата бубрега хипертензијата ќе се јави на 22-годишна возраст, а доколку лузните се на обата бубрега таа ќе се појави на 30-годишна возраст (75).

Во студијата на следење во траење од 15 години на пациенти кои на детска возраст имале лузни, околу 13% на возраст од 20-31 година станувале хипертензивни, најчесто помеѓу 15- и 30-годишна возраст (83).

И резултатите на други студии покажуваат дека хипертензијата се јавува кај пациенти кои како резултат на ВУР во детството имаат екстензивни површини со бубрежни лузни, како и лузни на обата бубрега (25, 57). Кај повеќето адулти со хипертензија се покажува дека во детството имале бубрежна дисфункција и/или покачен крвен притисок (25, 32).

Но, треба да се нагласи дека сите пациенти без оглед што имаат лузни, односно РН, немаат и хипертензија, што беше наод и во нашата студија во која само еден пациент имаше артериска хипертензија. Причините за отсуство на хипертензија можеби се должат на ниската ренинска активност во плазмата (81), но во суштина механизмот не е добро познат. Можеби причина е и возраста на која се прават испитувањата. Во нашата студија возраста на која се изведуваа испитувањата врз испитаниците/пациентите со претходен ВУР беше во просек $26,10 \pm 4,91$ години, односно минимум 17 и максимум 36 години, а пациентката со хипертензија беше на 29-годишна возраст со трет степен на ВУР на едниот бубрег. Можеби влијаел и фактот што со испитувањето биле опфатени главно девојчиња кои главно имале фокални промени во бубрезите. Од друга страна, пак, нашата студија потврдува дека бубрезите може прогресивно да пропаѓаат со развој дури и на бубрежна инсуфициенција, во отсуство на хипертензија и други симптоми.

Компликации при бременост

Кога станува збор за компликации при бременост, од 95 испитаници/пациенти од женски пол, бременост била реализирана кај 30 од нив, од кои без компликации кај 25/83,3%, додека прееклампсија како компликација се појавила кај 4/16,7% од нив. Нашите резултати истовремено покажаа дека испитаниците/пациентите од женски пол, кои реализирале бременост и имаа присутни бубрежни лузни, имаа значајно почесто компликации при бременост, односно оние со компликации при бременост имаа значајно почесто протеинурија. Бубрежната функција беше со гранична значајност најчесто нарушена кај испитаниците/пациентите со компликации при бременост.

Појавата на компликации за време на бременост кај испитаниците/пациентите со РН е добро позната (33, 58, 59, 60, 75, 84, 85). Во студијата на El-Khatib и сор (60), која вклучила 137 жени со 345 бремености, компликации кај мајката се појавиле кај 40% од оние кои имале ВУР во детството. Следните компликации биле забележани: уринарна инфекција, хипертензија, протеинуира, едем, влошување на бубрежната функција, хематурија и бубрежни камчиња. Овие компликации биле значајно почести кај оние со лузни на обата бубрега или кај оние со веќе нарушена бубрежна функција при забременувањето (60).

Во друга студија на 375 бремености кај 58 жени со РН, најчеста компликација била ИУТ, но се јавиле и артериска хипертензија (4,3%), прееклампсија (10,4%), мртвородено и предвремено породување (24,2%). Авторите сметаат дека изразеноста на бубрежната дисфункција во фаза на забременување е одлучувачка за прогнозата на бременоста, при што оние со зголемен серумски креатинин имале и компромитирачка фетална прогноза, односно прогресија на болеста кај мајката (61).

Податоците во однос на бубрежните лузни од неколку објавени студии покажуваат дека компликациите при бременост се јавиле кај 42% од жените со бубрежни лузни по ВУР во детството во однос на 22% кај оние кои немале лузни (59). Ова значи дека основен фактор за морбидитет за време на бременост се бубрежните лузни (32, 33, 58-61).

Заклучоци

1. Во ретроспективно-проспективна студија беа опфатени 101 испитаник, на кои во детството им бил дијагностициран примарен ВУР (инклузионен период 1990-2006 год). Дијагнозата била поставувана главно со директна радионуклидна цистографија, заради што постоеше преобладација на женскиот пол (95 пациенти, односно 94%) и поголемата возраст (средна возраст $5,27 \pm 2,32$). Кај 64 испитаници ВУР бил унилатерален, кај 37 билатерален. Степенот на ВУР бил во просек $2,89 \pm 0,80$ степени, односно минимум втори и максимум петти степен, но најчесто бил застапен третиот степен. Со DMSA скен кој бил направен само кај 82 испитаници, рефлуксна нефропатија била утврдена кај 56 (68%), а кај 7,3% од испитаниците/пациентите била билатерална. Рефлуксната нефропатија била најчесто од фокален тип, само кај 2 случаи се работело за помал, односно за скврчен бубрег. Рефлуксната нефропатија била главно асоцирана со повисоките степени на ВУР и со присуство на билатерален ВУР.
2. Со цел да утврдиме дали кај овие пациенти настанале долгорочни компликации и да ги одредиме асоцираните фактори, овие пациенти беа повторно евалуирани по период од $20,75 \pm 6,46$ години. Нивната возраст при реevaluацијата беше $26,10 \pm 4,91$ години.
3. Долготрајното следење на овие пациенти покажа дека ултрасонографскиот наод беше нормален кај повеќето пациенти. Најчесто нотирани абнормалности беа: помал бубрег, нерамнинини на паренхимот на бубрегот, дилатација на каналниот систем.
4. Ризикот од постоење бубрежни лузни на обата бубрега се зголемува за околу 4,7 пати за секоја единица зголемување на степенот на ВУР на левиот бубрег. Степенот на ВУР на левиот бубрег во речиси 78% од случаите ќе го предвиди постоењето на бубрежни лузни со оптимална сензитивност од 63% и специфичност од 85%. ВУР од степен II до III со сензитивност од 83,3% и специфичност од 51,9% ќе предвиди постоење лузни на обата бубрега.
5. За разлика од други студии, артериска хипертензија по долготрајно следење на пациентите со примарен ВУР во оваа студија беше утврдена само кај 1 испитаник.
6. Протеинурија беше забележана кај 13,9% од испитаниците/пациенти. Зголемени вредности (≥ 20 mg/L) на албуминурија определени со deep-stick беа забележани

кај 14,1% од испитаниците/пациентите, а зголемен албумин/креатинин однос во мочката беше најден кај 9,9% од испитаниците/пациентите.

7. Компликации во бременоста (протеинурија и прееклампсија) се појавија кај 16,7% од 30 реализирани бремености, сигнификтно почесто кај оние со рефлуксна нефропатија.
8. Лесно редуцирана eGFR (60-89 ml/min/1,73 m²), определена според креатинин во серум, беше најдена кај 26,7%, според кретинин и цистатин во серум кај 22,8%, односно според формулата на MDRD студијата кај 44,6% од испитаниците/пациентите. Изразено нарушена eGFR од 15-29 ml/min/1,73 m² беше најдена само кај 1/1% испитаник/пациент кога гломерулофилатрационата рата беше определена според кретинин и цистатин во серум.
9. Присуството на протеинурија, поголемиот број години од поставување дијагноза за ВУР и присуството на бубрежни лузни се јавија како независни предиктори за редуцирана глобална eGFR_{creat} определена според креатиниот во серумот или според формулата на студијата MDRD (eGFR_{MDRD}), додека истите варијабли заедно со микроалбуминурија се јавија како независни предиктори за редуцирана глобална eGFR_{creat-cys} определена според креатиниот и цистатинот во серум.
10. Присуството на лузни на обата бубрега (билатерална рефлуксна нефропатија) се јави како независен предиктор за поголем ризик од ХББ проценета со eGFR_{creat}. Ризикот за постоење бубрежна слабост се зголемува за 25,5 пати при постоење лузни на обата бубрега. Моделот покажа висока специфичност од 94,4% и повисока негативна предиктивна вредност од 96,2%, што значи отсуството на лузни на обата бубрега е детерминантна и за постоење на мал ризик од постоење на бубрежна дисфункција.
11. Годишите поминати од првата епизода на ВУР, постоењето на микроалбуминурија и лузни на обата бубрега се јавија како независни предиктори на ХББ проценета според eGFR_{creat-cyst}. Притоа, ризикот за постоење на ХББ се зголемува за околу 1,8 пати за секоја година помината од првата епизода на ВУР, за 1,3 пати при постоење на микроалбуминурија и за 31 пат при постоење лузни на обата бубрега. Моделот покажа пониска сензитивност од 60%, со висока специфичност од 98,1%, позитивна предиктивна вредност од 75,0% и висока негативна предиктивна вредност од 96,4%.
12. Бубрежната функција определена со eGFR_{creat-cys} во речиси 67% од случаите ќе го предвиди постоењето на бубрежната слабост. Кога ги додадовме годините од

првата епизода на ВУР, видовме дека моделот во 78,9%% од случаите ќе го предвиди постоењето на бубрежна слабост, а со додавка на микроалбуминурија добивме дека сите три варијабли ќе ја предвидат бубрежната слабост во речиси 80% од случаите.

13. Утврдивме дека 21,5 години од појавата на ВУР претставува cut-off вредност со највисока сензитивност од 87,5% и специфичност од 57,5% за детектирање на бубрежна слабост доколку таа се определува со eGFRcreat-cys.

Клинички импликации на студијата

Со цел да се изврши ефикасна превенција од бубрежна дисфункција и нејзини компликации и/или нејзин навремен третман, потребно е:

- Пациентите кои во детството имале дијагностициран ВУР од повисок степен и особено присутни лузни на едниот или уште поважно на обата бубрега, МОРА да подлежат на долготрајно следење со контролни прегледи за проценка на бубрежната функција.
- Утврдивме дека 21,5 години од појавата на ВУР претставува cut-off вредност со највисока сензитивност и специфичност за детектирање на бубрежна слабост.
- Бубрежната функција е најдобро да биде определена со eGFRcreat-cys и одредување на микроалбуминурија.
- Се препорачува редовна контрола на односот албумин/креатинин за откривање рана гломерулосклероза и мерење на артерискиот притисок за рано откривање и брз третман на бубрежна хипертензија.
- Потребно е советување пред бременост на испитаниците/пациенти од женски пол кои имале ВУР во детството, како и нивно интензивно следење за време на бременоста со цел да се превенираат компликации.
- Контролните испитувања кои вообичаено се прават во тек на целото детство (кога рефлуксот и рефлуксната нефропатија се дијагностицираат), треба да продолжат и да го опфатат раниот адолесцентен и адултен период. Потребен е континуитет и оптимална транзиција на пациентите од педијатриската кон адултната нефролошка грижа и следење.

КРАТЕНКИ УПОТРЕБЕНИ ВО ТЕКСТОТ

AUC - area under the curve

ВУР- Везикоуретерален рефлукс

ГФР – гломерулана филтрациона рата

ДРЦГ - директна радионуклидна цистографија

DMSA - dimercaptosuccinic acid

EAU- European Association of Urology

eGFR- estimated glomerular filtration rate

ИУТ – инфекција на уринарниот тракт

KDGO – Nacional kidney foundation (Националната Фондација за бубрези)

КрКл – креатинин клиренс

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

МЦУГ – микциона цистоуретерографија

NAPRTCS - North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

РН – рефлуксна нефропатија

ROC - Receiver Operating Characteristic

SD - стандардна девијација

SOD - superoxide dismutase

STING - subureteral teflon injection

УВС – уретеровезикалниот спој

УС – ултрасонографија

ХБИ - хронична бубрежна инсуфициенција

ХББ – хронична бубрежна болест

НИТ – Hydrodistention implantation technique

Референци

1. Tekgul, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urology* 2012; 62(2): 534-42.
2. Nelson CP. Pediatric vesicoureteral reflux. <https://emedicine.medscape.com/article/1016439-overview>, Пристапено 2018
3. Slabbaert K and Bogaert G. Vesicoureteric reflux (VUR) in children: Where are we now? *Arch. Esp. Urol.* 2012; 65(4): 450-8.
4. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub4. Review.
5. Rensing A and Austin P. The Diagnosis and Treatment of Vesicoureteral Reflux: An Update. *Open Urol Nephrol J* 2015; 8 (Suppl 3: M3)96-103.
6. Bailey RR. The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-41.
7. Diamond DA, and Matoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2012;366:1218-26.
8. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, and Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:847-62.
9. Capozza N, Gulia C, Heidari Bateni Z, et al. Vesicoureteral reflux in infants: what do we know about the gender prevalence by age? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:5321-9.
10. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International Reflux Study in Children: International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
11. Ismaili K, Avni FE, Piepsz S, et al. Vesicoureteric reflux in children. *EAU-EBU Update Series* 2006;4:129-40.
12. Silay MS, Spinoit AF, Bogaert G, et al. Imaging for vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction. *Eur Urology Focus* 2016;2:130-8.
13. Cooper CS, Alexander SE, Kieran K, Storm DW. Utility of the distal ureteral diameter on VCUG for grading VUR. *J Pediatr Urol* 2015;11:183.e1-6.
14. Alexander SE, Arlen AM, Storm DW, et al. Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection. *J Urol* 2015;193:1342-6.
15. Arlen AM, Alexander SE, Wald M, Cooper CS. Computer model predicting breakthrough febrile urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2016;12:288.e1-288.e5.
16. Prasad MM, Cheng EY. Imaging studies and biomarkers to detect clinically meaningful vesicoureteral reflux. *Clin Urol* 2017;58 Suppl 1:S23-31.
17. Wu HY, Shortliffe LD. Top-down approach for evaluation of urinary tract infection. *Urology* 2010;75:514-5.
- 17a. Kuzmanovska D, Sahpazova E, Tasic V. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography. *Srpski Arh Celok Lek* 1996;124: Suppl 1:78-81.
- 17b. Kuzmanovska D, Risteski A, Kambovska M, Trpcevski T, Sahpazova E, Petrovski M. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteric reflux: First local pilot study. *Open Access Maced J of Med Sci* 2017; 5:215-21.
18. Zhang X, Xu H, Zhou L, et al. Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI. *Pediatrics* 2014;133:30-8.
19. Herz D, Merguerian P, McQuiston L, et al. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol* 2010;184:1703-9.
20. Abdelhalim A, Khoury AE. Critical appraisal of the top-down approach for vesicoureteral reflux. *Investig Clin Urol* 2017;58 Suppl1:S14-22.
21. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009 29;361:1748-59.
22. Williams GJ, Wei L, Lee A, et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001534.

23. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005;90:853–8.
24. Celik O, Ipekci T, Aydogdu O, Yucel S. Current medical diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nephro Urol Mon* 2014;6(1) e13534.
25. Greenbaum LA, Mesrobian HGO. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:413-27.
26. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*. 1994; 308:1193-6.
27. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, et al. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:879–83.
28. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 11:219-31.
29. Ransley PG, Risdon RA. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol* 1979; 16: 90-7.
30. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1: 713-29.
31. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105.
32. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, et al. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12:727-36.
33. Coleman R. Early management and long-term outcomes in primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2011; 108 (Suppl 2):3-8.
34. Chesney RW, Carpenter M, Moxey-Mims M, et al. Randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR): Background commentary of RIVUR Investigators. *Pediatrics* 2008;122: S233-S239.
35. Chen MJ, Cheng HL, Chiou YY. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-ureteral reflux children: A long-term follow-up retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2013; 8(2): e57954.
36. Lahdes-Vasama T, Niskanen K and Ronnholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2491-7.
37. Smellie J, Edwards D, Hunter N, et al. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1975; 4: S65.
38. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126:1084.
39. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of postpyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercaptosuccinic acid literature. *J Urol* 2009;181:290-7.
40. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *J Urol* 2012;187:1032-6.
41. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007;178:647-51.
42. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux: results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6.
43. Madani A, Ravanshad Y, Azafar A, et al. Vesicoureteral Reflux: A retrospective study of 958 patients. *BANTAO J* 2016; 14: 64-6.
44. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120: e922.
45. Peters C and Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: Congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010; 184: 265-73.
46. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanism of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1043-53.
47. Rushton HG, Massoud M, Jantusch B, et al. Renal scarring following reflux and non-reflux pyelonephritis in children: Evaluations with 99m- technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992;147:1327-32.
48. Lin K-Y, Chiu N-T, Chen M-J, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:362-5.
49. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184:1145-51.

50. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv Urol* 2008; Article ID 508949, doi:10.1155/2008/508949.
51. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003;111:e382-e387.
52. El-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *Q J Med* 1990; 77:1241-53.
53. Nakashima Y, Matsuoka H, Oshima K, and Sakamoto K. Progression of renal disease in patients with reflux nephropathy: follow-up study. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1997; 88:557-65.
54. Silva JM, Diniz JS, Silva AC, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1285-92.
55. Novak TE, Mathews R, Martz K, Neu A. Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux: the North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *J Urol.* 2009; 182:1678-81.
56. Caione P, Villa M, Capozza N, et al. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU. Int.* 2004; 93:1309-12.
57. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995;108:142-4.
58. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ* 1990;300:840-4.
59. Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2008;102:780-4.
60. El-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, Kincaid-Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1994; 41:50-5.
61. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 50:593-9.
62. Chiou YY, Wang ST, Tang MJ, et al. Renal fibrosis: prediction from acute pyelonephritis focus volume measured at 99mTc dimercaptosuccinic acid SPECT. *Radiology.* 2001; 221:366-70.
63. Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-50.
65. GFR calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. Пристапено во август 2018.
66. White RHR. Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1989;64:407-12.
67. Bailey RR, Lynn KL, Smith AH. Long-term followup of infants with gross vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1709-11.
68. Olbing H, Claesson I, Ebel K-D, et al. On behalf of the International Reflux Study In Children. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: A 5-year report of the international reflux study in children (European branch). *J Urol* 1992; 148:1653-6.
69. Abeysekara CK, Yasaratna BMCD and Abeyagunawardena AS. Long-term clinical follow up of children with primary vesicoureteric reflux. *Indian Pediatr* 2006;43:150-4.
70. Macedo CS, Riyuzo MC, Bastos HD. Renal scars in children with primary vesicoureteric reflux. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 355-62.
71. Chiou YY, Chen MJ, Chiu NT, et al. Bacterial virulence factors are associated with occurrence of acute pyelonephritis but not renal scarring. *J Urol* 2010; 184: 2098.
72. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al for the RIVUR Trial Investigators. Renal scarring in the randomized intervention for children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 54-61.
73. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168:893-900.
74. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009;124:23-9.
75. Mattoo TK. Vesicourethral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18: 348-54.

76. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *J Br Med* 1989; 299:703-6.
77. Zucchelli P, Gaggi R. Reflux nephropathy in adults. *Nephron* 1991;57:2-9
78. Matsuoka H, Oshima K, Sakamoto K, et al. Renal pathology in patients with reflux nephropathy. The turning point in irreversible renal disease. *Eur Urol* 1994, 26:153-9.
79. Tada M, Jimi S, Hisano S, et al. Histopathological evidence of poor prognosis in patients with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2001, 16:482-7.
80. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, et al. Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephrology* 2004; 5:12.
81. Goonasekera CDA and Dillon MJ. Hypertension in reflux nephropathy. *BJU Int* 1999;83 (Suppl 3):1-12.
82. Silva AC, Silva JM, Diniz JS, et al. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:459-62.
83. Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, et al. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet.* 1996; 347:640-3.

