

Дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии на основании оценки уровня липокалина-2

А.В. Еремеева¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

A differentiated approach to prescribing anti-relapse therapy based on assessment of lipocalin-2 levels

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по необходимости применения и подбора индивидуальной частоты противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Цель исследования. Оценка диагностической значимости мочевого уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой NGAL с пересчетом на уровень креатинина мочи (NGAL/Cr), для прогнозирования частоты рецидивов хронического вторичного пиелонефрита у детей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Дети были распределены по группам в зависимости от наличия и схемы противорецидивной терапии (фуразидин и/или фитопрепарат BNO 1045). Данная статья является продолжением работы, представленной авторами в предыдущих публикациях от 2019, 2020 и 2023 гг.

Результаты. Мочевой уровень NGAL/Cr более 12 нг/мг до начала антибактериальной терапии у пациентов с рецидивом хронического пиелонефрита позволяет прогнозировать развитие рецидива заболевания и обосновывает назначение противорецидивной терапии. Включение в противорецидивную терапию фитопрепарата BNO 1045 в течение 1 мес после двухнедельного курса фуразидина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода (с 13 до 16 мес) и снизить риск в 1,9 раза рецидива хронического пиелонефрита при частоте курсов противорецидивной терапии 1 раз в 12 мес. Применение данной схемы противорецидивной терапии каждые 6 мес позволяет увеличить медиану длительности безрецидивного периода до 22 мес и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива.

Заключение. Выявлена прогностическая ценность исследования мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии, что позволяет прогнозировать риск рецидива хронического пиелонефрита. Полученные результаты указывают на необходимость проведения противорецидивной терапии пациентам с хроническим вторичным пиелонефритом. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при проведении комбинированной терапии фуразидин + фитопрепарат BNO 1045.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, противорецидивная терапия, NGAL, фитопрепарат BNO 1045, фуразидин.

Для цитирования: Еремеева А.В., Длин В.В. Дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии на основании оценки уровня липокалина-2. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 73–78. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–73–78

Currently, there are no standardized guidelines on the need for and frequency of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis.

Purpose. To assess the diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) measured as a ratio to urinary creatinine (NGAL/Cr), in predicting recurrence rates of chronic secondary pyelonephritis in children.

Material and methods. The study included 158 children aged 2 to 14 years with chronic secondary pyelonephritis, comprising 130 girls (82.3%) and 28 boys (17.7%). Children were divided into groups based on the presence and scheme of anti-relapse therapy (furazidone and/or phytopreparation BNO 1045). This article continues the authors' research previously published in 2019, 2020, and 2023.

Results. A pre-treatment urinary NGAL/Cr level above 12 ng/mg in patients with recurrent secondary pyelonephritis allowed prediction of disease recurrence and supported the need for anti-relapse therapy. Adding the phytopreparation BNO 1045 to anti-relapse therapy for one month following a two-week furazidine course extended the relapse-free period from 13 to 16 months and reduced the recurrence risk by 1.9 times with therapy administered annually. Implementing this anti-relapse therapy every six months increased the median relapse-free period to 22 months, reducing recurrence risk by over fourfold.

Conclusion. The study demonstrates the predictive value of urinary NGAL/Cr levels before the initiation of antibacterial therapy, allowing assessment of relapse risk in secondary pyelonephritis. The findings support the necessity of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis. Optimal remission extension was achieved with a combination therapy of furazidine and phytopreparation BNO 1045.

Key words: children, pyelonephritis, anti-relapse therapy, NGAL, phytopreparation BNO 1045, furazidine.

For citation: Eremeeva A.V., Dlin V.V. A differentiated approach to prescribing anti-relapse therapy based on an assessment of lipocalin levels-2. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(6): 73–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–73–78

Высокую распространенность инфекций мочевой системы и пиелонефритов среди детского населения отмечают не только в России, но и в других странах мира [1–3]. У многих детей пиелонефрит манифестирует на фоне аномалий развития почек или мочевыводящих путей, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивный мегауртер, нейрогенный мочевой пузырь, нестабильность детрузора, обменные нарушения [1, 3–5]. Повторные атаки пиелонефрита, возникающие на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и аномалий развития органов мочевыделительной системы, значительно увеличивают степень повреждения паренхимы почек, приводят к ухудшению долгосрочного прогноза, формированию персистирующей протеинурии, артериальной гипертензии и прогрессированию хронической болезни почек [5–7]. У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита отмечается снижение качества жизни уже в детском возрасте, именно это привлекает внимание ученых к данной проблеме [3, 6, 7].

До сих пор не определены критерии назначения противорецидивной терапии, кратность и схемы применения у пациентов с различными формами и вариантами пиелонефрита. В качестве противорецидивной терапии предлагается использование низких доз аминопенициллинов, нитрофурановых и растительных препаратов, а также обсуждается вопрос использования пробиотиков [8–11].

Важно своевременно оценивать риск развития различных форм пиелонефрита, что позволит сформировать группы риска развития рецидивирующего течения пиелонефрита, в том числе с использованием новых неинвазивных маркеров. В последнее время предложены новые потенциальные биомаркеры повреждения и бактериального воспаления канальцевого аппарата почек, среди которых интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), молекулы повреждения почек (kidney injury molecule-1 — KIM-1) и др. [12–15].

Определяемый в моче липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), синтезируется в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцев почки, участвует в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных эпителиальных клеток канальцев [14]. В литературе

имеются сообщения о высокой диагностической значимости уровня NGAL в крови и моче у детей с инфекцией мочевой системы [16, 17]. По результатам когортного исследования Ji Hyun Sim (2015) [16], включающего 123 ребенка с острым пиелонефритом и инфекцией мочевой системы, выявлено, что уровень NGAL в плазме крови служит чувствительным предиктором течения острого пиелонефрита. Оценка диагностической значимости uNGAL в качестве прогностического маркера у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом ранее не проводилась. Актуальной остается разработка мероприятий по снижению частоты хронизации и рецидивирования у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек [9, 10].

Цель исследования: оценка диагностической значимости мочевого уровня NGAL с пересчетом на уровень креатинина мочи (NGAL/Cr) для прогнозирования частоты рецидивов хронического вторичного пиелонефрита у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах. Все пациенты включались в исследование на момент рецидива хронического вторичного пиелонефрита. Рецидивом считали появление на фоне ремиссии хронического вторичного пиелонефрита клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (повышение температуры тела; мочевой синдром в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови). Период наблюдения за детьми, включенными в исследование, составил 24 мес.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям рецидива хронического вторичного пиелонефрита, возраст от 2 до 14 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента и самих пациентов подросткового возраста на участие в исследовании.

Критерии исключения: смена стартовой антибактериальной терапии, латентное течение хронического вторичного пиелонефрита, незавершение всех этапов обследования, участие в любом другом клиническом исследовании, отказ родителей или иных законных представителей и детей подросткового возраста от участия в исследовании.

Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения: несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или невозможность продолжения наблюдения за пациентом.

Исследование завершили 158 детей в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Все пациенты поступали в нефрологическое отделение ГБУЗ ДГКБ 9 им. Г.Н. Сперанского с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита.

© Еремеева А.В., [Длин В.В.], 2024

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–2892–4665

e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Дети были распределены по группам в зависимости от наличия и схемы противорецидивной терапии по завершении курса антибактериальной терапии (цефалоспорины третьего поколения 10–14 дней). В группу А вошли 32 пациента, получавших фуразидин в течение 14 дней, а затем противорецидивную терапию через 12 мес. В группу Б были включены 34 пациента, также получавших фуразидин 14 дней, а затем фитопрепарат BNO 1045 в течение 1 мес и противорецидивную терапию через 12 мес. Группу В составили 34 больных, получавших фитопрепарат BNO 1045 в течение 3 мес и противорецидивную терапию через 12 мес. В группу Г вошли 30 больных, получавших фуразидин в течение 14 дней, затем фитопрепарат BNO 1045 в течение 1 мес и противорецидивную терапию через 6 мес. Группа Д состояла из 28 больных, которым после курса фуразидина длительностью 14 дней противорецидивная терапия не проводилась.

Уровень липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа набор (BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводили до начала проведения антибактериальной терапии на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr ABBOT Laboratories (США). Уровни NGAL в моче выражали в концентрации нанogramм на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам проспективного наблюдения в течение 24 мес, частота рецидива хронического вторичного пиелонефрита в группе А составила 28,1%

($n=9$), в группе Б — 14,7% ($n=5$), в группе В — 20,5% ($n=7$), в группе Г — 10% ($n=3$), в группе Д была максимальной — 42,9% ($n=12$). Число рецидивов, рассчитанное на 1 пациента, было минимальным в группе Г и максимальным высоким в группе Д (табл. 1). Выявлены статистически значимые различия между группой Г и Д ($p=0,001$), а также при сравнении групп Б и Д ($p=0,04$). Между группами Б и В, а также А и В статистически значимых различий не получено.

В группе А медиана времени развития рецидива составила 13 мес от момента включения в исследование (95% доверительный интервал — ДИ 4–20 мес). У детей из группы Б медиана безрецидивного периода составила 16 мес от момента включения в исследование (95% ДИ 11–18 мес) и была статистически значимо больше ($p=0,02$), чем у пациентов группы А. Длительность безрецидивного периода в группе В была равна таковой в группе Б и составила 16 мес (95% ДИ 9–17 мес). Максимальная длительность безрецидивного периода отмечалась в группе Г — 22 мес (95% ДИ 16–23 мес). Минимальная длительность безрецидивного периода зарегистрирована в группе Д — 6,5 мес (95% ДИ 2,5–14 мес). Следовательно, курсы противорецидивной терапии желательно проводить всем пациентам с хроническим вторичным пиелонефритом.

Включение в противорецидивную терапию фитопрепарата BNO 1045, содержащего стандартизованные экстракты *Centaurii herba*, *levistici radix* и *Rosmarinus officinale* (фитопрепарат BNO 1045), в течение 1 мес после двухнедельного курса фуразидина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода (с 13 до 16 мес) и снизить риск в 1,9 раза рецидива хронического вторичного пиелонефрита при частоте курсов противорецидивной терапии 1 раз в 12 мес. Противорецидивная терапия, состоящая из двухнедельного курса фуразидина и фитопрепарата BNO 1045, в течение 1 мес каждые 6 мес позволяет увеличить медиану длительности безрецидивного периода до 22 мес и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива (при сравнении с группой детей, не получавших противорецидивную терапию).

Таблица 1. Частота рецидивов из расчета на 1 ребенка в изучаемых группах (после включения в исследование, $n=158$)

Table 1. Recurrence rate per 1 child in the study groups (after inclusion in the study, $n=158$)

Показатель	Группа А ($n=32$)	Группа Б ($n=34$)	Группа В ($n=34$)	Группа Г ($n=30$)	Группа Д ($n=28$)
Число рецидивов из расчета на 1 ребенка	0,59	0,23	0,38	0,13	0,96

Таблица 2. Уровень uNGAL/Сг до начала антибактериальной терапии в зависимости от частоты рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом ($n=158$) при наблюдении в течение 24 мес ($Me [Q_1; Q_3]$)

Table 2. The level of uNGAL/Cr before the start of antibacterial therapy, depending on the frequency of relapses in children with chronic secondary pyelonephritis ($n=158$), when followed up for 24 months ($Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Без рецидивов ($n=122$)	1–2 рецидива ($n=24$)	3–4 рецидива ($n=12$)	p
uNGAL/Сг, нг/мг	7,8 [5,6; 11]	14,9 [11,9; 17,2]	35,5 [28,1; 41,4]	0,001

Помимо этого, нами проведена оценка уровня uNGAL/Cr у 122 детей без рецидивов хронического вторичного пиелонефрита, из них 105 (86,1%) девочек (*Me* возраста 8 лет [4; 11 лет]) и 17 (13,9%) мальчиков (*Me* возраста 7 лет [5; 9 лет]). Кроме того, данный показатель оценивался у 36 детей с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения от момента включения в исследование, из них 26 (72,2%) девочек (*Me* возраста 5 лет [3; 10 лет]) и 10 (27,8%) мальчиков (*Me* возраста 6 лет [2; 10 лет]) (рис. 1).

В группе пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии был статистически значимо выше ($p=0,001$), что может свидетельствовать о большей степени активности микробно-воспалительного процесса и/или более выраженных нарушениях уродинамики. При корреляционном анализе связи уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии с частотой рецидива на протяжении 24 мес наблюдения была установлена высокая теснота связи $r=0,871$ ($p<0,001$).

При оценке мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии в зависимости от частоты рецидива за 24 мес наблюдения, выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (табл. 2). У детей без рецидивов пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения выявлен статистически значимо меньший уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии при сравнении с пациентами как с 1–2 ($p<0,001$), так и 3–4 рецидивами ($p<0,001$). При сопоставлении групп пациентов с 1–2 и 3–4 рецидивами получена статистически значимая разница ($p=0,025$).

Полученные данные позволили провести оценку прогностической ценности мочевого уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии для формирования группы пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом, нуждающихся в большей частоте курсов противорецидивной терапии, для снижения риска рецидива, что может замедлить темпы прогрессирования хронической болезни почек (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,894\pm0,037$ (95% ДИ 0,821–0,966; $p<0,001$). Пороговый уровень uNGAL/Cr составил 12 нг/мг креатинина, чувствительность и специфичность модели — 82,1 и 82,9%

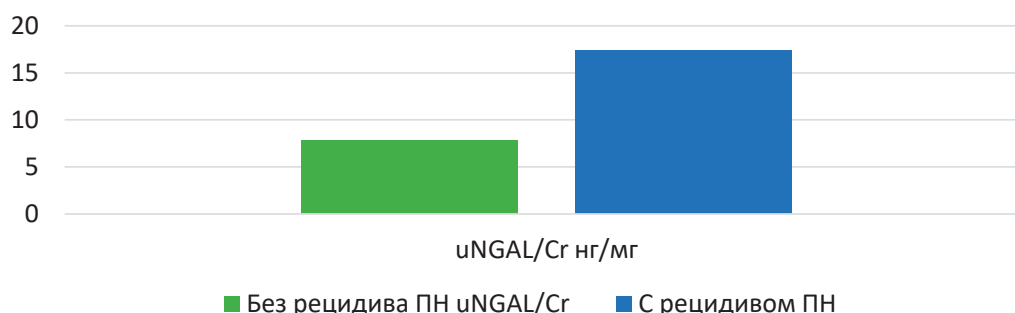


Рис. 1. Уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии в зависимости от наличия рецидива в течение 24 мес у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (ПН), $n=158$ (*Me*).

Fig. 1. The level of uNGAL/Cr before the start of antibacterial therapy, depending on the presence of recurrence within 24 months in children with chronic secondary pyelonephritis, $n=158$ (*Me*).

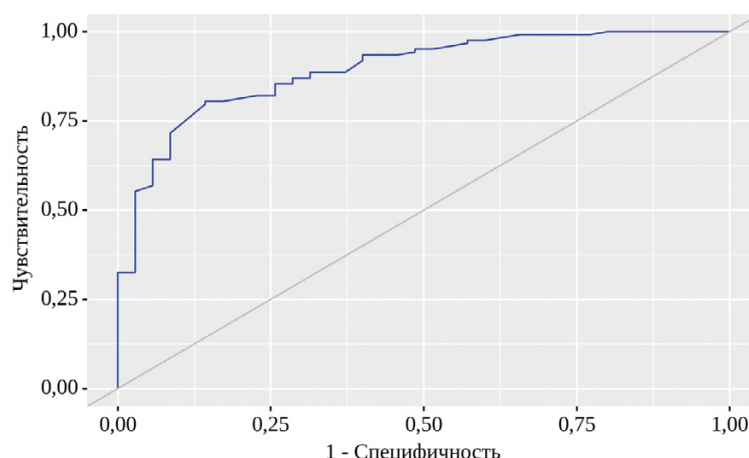


Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до антибактериальной терапии для прогнозирования рецидивирующего течения хронического вторичного пиелонефрита ($n=158$).

Fig. 2. ROC curve of sensitivity and specificity of uNGAL/Cr before antibacterial therapy for predicting the recurrent course of chronic secondary pyelonephritis ($n=158$).

соответственно. Таким образом, уровень uNGAL/Cr в моче имеет прогностическое значение у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Повышенный уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии более 12 нг/мг креатинина у пациентов с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита позволяет отнести их к группе риска рецидива заболевания и обосновать проведение им повторных противорецидивных курсов.

Заключение

Таким образом, для оценки риска рецидива хронического вторичного пиелонефрита и дифференцированного подхода к назначению противорецидивной терапии можно использовать уровень uNGAL/Cr. Полученные данные доказывают целесообразность применения повторных курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Максимальная продолжительность ремиссии и минимальная частота рецидивов была в группе, получившей после завершения антибактериальной терапии противорецидивный курс, состоявший из последовательного применения

фуразидина и фитопрепарата BNO 1045 с кратностью противорецидивных курсов 1 раз в 6 мес.

Использование фитопрепарата BNO 1045 для пролонгирования этапа санации мочевого системы у детей с хроническим вторичным пиелонефритом снижает вероятность рецидива и увеличивает длительность безрецидивного периода. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при последовательном назначении фуразидина и фитопрепарата BNO 1045. Применение курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом позволяет уменьшить частоту обострений, что предотвращает прогрессирование нефросклероза и снижает темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Целесообразно продолжить углубленное изучение мочевых уровней NGAL/Cr у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом в периодах неполной и полной ремиссии, что, возможно, позволит максимально точно прогнозировать риск рецидива, а также индивидуально определять целесообразность и частоту проведения противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. М.: Оверлей, 2017; 422. [Infection of the urinary system in children: a guide for doctors. Editors V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova, A.A. Korsunsky M.: Overlay, 2017; 422. (in Russ.)]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. М.: Союз педиатров России, 2018; 24. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with urinary tract infection. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2018; 24. (in Russ.)]
3. Boon H.A., Van den Bruel A., Struyf T., Gillemot A., Bullens D., Verbakel J.Y. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2021; 19(5): 437–446. DOI: 10.1370/afm.2684
4. Keren R., Shaikh N., Pohl H., Gravens-Mueller L., Ivanova A., Zoutis L. et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015; 136(1): 13–21. DOI: 10.1542/peds.2015–0409
5. Mattoo T.K., Chesney R.W., Greenfield S.P., Hoberman A., Keren R., Mathews R. et al. RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 54–61. DOI: 10.2215/CJN.05210515
6. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология* 2018; 22(3): 72–87. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrologiya* 2018; 22(3): 72–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2018–22–3–72–87
7. Balighian E., Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* 2018; 39(1): 3–12. DOI: 10.1542/pir.2017–0007
8. Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(12): CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2
9. Williams G., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
10. Meena J., Thomas C.C., Kumar J., Raut S., Hari P. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2021; 180(12): 3535–3545. DOI: 10.1007/s00431–021–04091–2
11. Meštrović Popović K., Povalej Bržan P., Langerholc T., Marčun Varda N. The Impact of Lactobacillus Plantarum PCS26 Supplementation on the Treatment and Recurrence of Urinary Tract Infections in Children-A Pilot Study. *J Clin Med* 2022; 11(23): 7008. DOI: 10.3390/jcm11237008
12. Krzemiński G., Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M., Kotula I., Demkow U., Szmigielska A. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection. *Cent Eur J Immunol* 2019; 44(3): 262–268. DOI: 10.5114/ceji.2019.89600
13. Krzemiński G., Pańczyk-Tomaszewska M., Adamczuk D., Kotula I., Demkow U., Szmigielska A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker for Early Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1047: 71–80. DOI: 10.1007/5584_2017_107
14. Skowron B., Baranowska A., Dobrek L., Ciesielczyk K., Kaszuba-Zwońska J., Wiecek G. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69(4). DOI: 10.26402/jpp.2018.4.13
15. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1): 237–44. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2002.00433.x

16. Sim J.H., Yim H.E., Choi B.M., Lee J.H., Yoo K.H. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res* 2015; 78(1): 48–55. DOI: 10.1038/pr.2015.59
17. Yamanouchi S., Kimata T., Akagawa Y., Akagawa S., Kino J., Tsuji S., Kaneko K. Reduced urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk factor for recurrence of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(6): 1473–1479. DOI: 10.1007/s00467–020–04863–2

Поступила: 09.09.24

Received on: 2024.09.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.