

Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей

А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, С.Б. Орехова

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 measurement in children with microbial inflammatory kidney and urinary tract diseases

A.V. Eremeeva, V.V. Dlin, A.A. Korsunsky, S.B. Orekhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Цель исследования: изучение клинической и диагностической значимости определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче у детей с инфекцией мочевых путей ($n=15$) и пиелонефритом ($n=15$). Возраст больных колебался от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,32 \pm 4,52$ года). Верификация диагноза проводилась на основании клинико-лабораторных данных, анамнеза заболевания и инструментального обследования. Уровень NGAL измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine); показатель пересчитывали на 1 мг креатинина. Установлено, что уровень NGAL в моче зависит от степени повреждения паренхимы почек. Показана зависимость между экскрецией NGAL в острый период пиелонефрита и выявлением почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии. В группе детей с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы между почечной экскрецией NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем С-реактивного белка в крови. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение уровня NGAL в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера для раннего выявления поражения почечной паренхимы.

Ключевые слова: дети, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), острый пиелонефрит, инфекция мочевых путей.

Objective: to study the clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) measurement in children with urinary tract infection ($n=15$) and pyelonephritis ($n=15$). The patients' age was 1 to 16 years (mean age, 7.32 ± 4.52 years). The diagnosis was verified on the basis of clinical and laboratory findings and medical history and instrumental examination data. Urinary NGAL levels were measured by enzyme immunoassay (a BioVendor Laboratory Medicine kit) and calculated with reference to mg of creatinine. Urinary NGAL levels were established to depend on the degree of renal parenchymal damage. The investigation showed a relationship between the excretion of NGAL during the acute phase of pyelonephritis and the detection of renal scarring, as evidenced by statistical DMCA nephrosцинтиграфии. The acute pyelonephritis group exhibited a moderate direct correlation between the renal excretion of NGAL and the degree of leukocytosis and the blood levels of C-reactive protein. The findings allow recommendations for measuring urinary NGAL levels as an additional noninvasive marker for the early detection of renal parenchymal damage.

Key words: children, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, acute pyelonephritis, urinary tract infection.

В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы у детей, в структуре которых доля микробно-воспалительных поражений почек и мочевых путей достигает 80%. Распространенность инфекционно-воспалительных

заболеваний мочевой системы в детском возрасте в Российской Федерации составляет 18 на 1000 детской популяции [1, 2]. Дебют данной группы заболеваний нередко отмечается на фоне ОРВИ, кишечных инфекций, после вакцинации или переохлаждения.

Инфекции мочевой системы являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, с которыми сталкиваются педиатры [3–5]. Ранняя диагностика и лечение указанных заболеваний крайне важны [6,7]. Верификация инфекции мочевых путей и острого пиелонефрита у детей в первичном звене до настоящего времени остается сложной проблемой, так как на ранних стадиях симптомы могут быть минимальными или ограничиваться только лихорадкой, а образцы мочи для микробиологического исследования у детей раннего возраста часто трудно получить. Проблема совершенствования диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:60–65

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Первого МГМУ им.И.М. Сеченова

Корсунский Анатолий Александрович – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им.Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул.Талдомская, д.2.

Орехова Светлана Борисовна – к.м.н., зав. 3-м педиатрическим отделением Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского 123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

у детей продолжает оставаться одной из актуальных в педиатрической нефрологии.

Ввиду неспецифичности клинических симптомов большое значение в постановке диагноза воспалительных заболеваний мочевой системы имеют лабораторные и инструментальные методы исследования. В обследовании детей с предполагаемой инфекцией мочевой системы предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам с высокой чувствительностью. Трудности проведения дифференциальной диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита вынуждают искать новые маркеры, помогающие установить правильный диагноз и своевременно провести необходимую терапию. Разработка и поиск новых биомаркеров в моче для верификации бактериального воспаления в почечной ткани, которое в дальнейшем может приводить к развитию тубулоинтерстициального фиброза, является важной задачей в детской нефрологии.

В последнее время предложены новые потенциальные биомаркеры бактериального воспаления, среди которых интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекулы повреждения почек (KIM-1) и некоторые другие.

К наиболее интересным и менее изученным относится липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, который первоначально был идентифицирован в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул. NGAL выходит в плазму крови из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток. NGAL является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, связан с реакциями врожденного иммунитета, дифференцировкой, неогенезом и выживанием клеток [9,10]. Выявлено, что плазменный NGAL свободно фильтруется клубочками, но затем в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. По этой причине в моче преобладает «ренальный» пул NGAL, синтезируемый в почках, данный пул NGAL не поступает в систему кровообращения, а полностью экскретируется в мочу. Показано, что при повреждении проксимальных канальцев происходит быстрое увеличение синтеза мРНК, кодирующей NGAL, в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках. Его основные функции заключаются в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь эпителиальных [8, 11, 12].

В литературе приводятся данные об уровне NGAL в моче у детей при заболеваниях почек. По результатам обследования 60 детей с инфекцией мочевых путей, этот показатель составил 91,02 нг/мл против 14,29 нг/мл у 29 детей в контрольной группе. По данным исследователей, при уровне NGAL

20 нг/мл диагностировалась инфекция мочевого тракта с чувствительностью 97% и специфичностью 76%. Авторы считают, что показатель NGAL в моче может применяться как новый чувствительный маркер для ранней верификации инфекции мочевых путей [13]. В другом исследовании, где проводили сопоставление определения экскреции NGAL с результатами посева мочи и симптомами инфекции мочевых путей, за диагностически значимый уровень было принято значение 5,75 нг/мл в моче, однако статистически достоверной разницы ($p=0,064$) между показателем NGAL у детей с подтвержденной и не подтвержденной инфекцией не получено [14]. Анализируя результаты этого исследования, необходимо отметить, что повышение экскреции NGAL ассоциировалось только с симптомами инфекции мочевых путей и положительным посевом мочи, в то время как не учитывались признаки поражения тубулоинтерстициального отдела почек. По данным других авторов, повышение экскреции NGAL при микробно-воспалительных изменениях в проксимальных канальцах ниже значений NGAL, определяемых при ишемии-реперфузии паренхимы почек, характерных для острого повреждения почек, острого тубулярного некроза или острого тубулоинтерстициального нефрита [15]. Возможно, отсутствие информации относительно содержания в моче данного маркера при различных поражениях почек приводит к противоречивым данным о диагностической значимости уровня экскреции NGAL.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической и диагностической значимости определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче у детей с инфекцией мочевых путей и пиелонефритом.

Характеристика детей и методы исследования

В нефрологическом отделении ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского были обследованы 30 детей с воспалительными заболеваниями мочевой системы. Возраст детей колебался от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,32 \pm 4,52$ года), девочек было 26 (86,6%), мальчиков – 4 (13,4%). Всем больным было проведено обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов. Наряду с общепринятыми лабораторными методами исследования (общие анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, определение мочевины и креатинина в крови, общего белка крови, креатинина в моче, концентрационной способности почек по пробе Зимницкого), использовали и специальные методы исследования. Уровень NGAL измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре. Уровень NGAL в моче выражали в на-

нограммах на 1 мл, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации показателя определялся уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывался на 1 мг креатинина.

Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Микционная цистография проводилась через 3 мес и более детям, перенесшим острый пиелонефрит. Статическую сцинтиграфию выполняли через 6 мес после атаки пиелонефрита или инфекции мочевых путей с использованием радиофармпрепарата Техне-мек 99м Тс (2,3-димеркаптосукцинатацетат, ДМСА) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и массы тела ребенка (ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением χ и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам проведенного комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования были выделены две группы больных. В 1-ю группу вошли дети с течением острого пиелонефрита ($n=15$), во 2-ю – дети с течением инфекции мочевыводящих путей ($n=15$). Средний возраст детей в 1-й группе составил $8,5 \pm 0,6$ года, во 2-й группе – $9,3 \pm 0,9$ года. В обеих группах преобладали девочки (табл. 1).

У всех детей с острым пиелонефритом отмечены симптомы интоксикации, лихорадка от субфебриль-

ных до фебрильных значений. У 53,3% больных единственной жалобой при госпитализации была лишь лихорадка, что затрудняло диагностику и определяло позднюю госпитализацию. У 7 (46,6%) больных имел место болевой абдоминальный синдром, который у детей раннего возраста проявлялся беспокойством, состояние части детей потребовало консультации хирурга. Дизурические явления отмечены у 3 (20,0%) пациентов с пиелонефритом. В группе детей с течением инфекции мочевыводящих путей симптомы интоксикации были менее выражены, лихорадка, как правило, была субфебрильной, у 14 (93,3%) пациентов в клинической картине отмечались симптомы дизурии.

При лабораторном обследовании у 13 (86,7%) детей 1-й группы выявлялась массивная лейкоцитурия, у 2 (13,3%) – умеренная лейкоцитурия. При микробиологическом исследовании мочи у 6 (40,0%) детей отмечался высеv грамтрицательной флоры (кишечная палочка, клеbsиелла, энтеробактер).

У 12 (80,0%) детей 2-й группы в анализах мочи отмечалась умеренная лейкоцитурия, массивная лейкоцитурия определялась лишь у 3 (20,0%). Высеv из мочи грамтрицательной флоры (кишечная палочка) зафиксирован у 5 (33,4%) детей.

Канальцевые нарушения преобладали у детей с пиелонефритом и характеризовались гипостенурией, изостенурией и никтурией. Во 2-й группе детей снижение концентрационной функции почек регистрировались значительно реже (табл. 2).

Анализируя уровень лейкоцитов в крови, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитурию, необходимо отметить, что дети с активно текущим микробно-воспа-

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу

Характеристика больных	1-я группа ($n=15$)		2-я группа ($n=15$)	
	абс.	% ¹	абс.	%
Возраст:				
1–2 года	2	13,33	1	6,66
3–7 лет	8	53,33	7	46,67
8–15 лет	5	33,44	7	46,67
Пол:				
мальчики	1	6,66	3	20,00
девочки	14	93,44	12	80,00

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица 2. Характеристика функционального состояния почек у обследованных больных

	1-я группа ($n=15$)		2-я группа ($n=15$)	
	абс.	%	абс.	%
Никтурия	3	20,0	1	6,6
Гипостенурия	10	66,7	2	13,3
Изостенурия	2	13,3	1	6,6
Всего	15	100	4	26,6

лительным процессом в почечной ткани имели более высокие показатели, чем пациенты 2-й группы (табл. 3). Среди пациентов с течением инфекции мочевых путей, сопровождавшейся повышением температуры и увеличением СОЭ, преобладали дети первых 3 лет жизни, с развитием заболевания на фоне ОРВИ, а также имевшие хронические очаги инфекции (аденоидит, тонзиллит). Нарушение концентрационной функции выявлено у детей с гипероксалурией или гиперкальциурией.

Уровень NGAL в моче у детей при активно текущем микробно-воспалительном процессе в почечной ткани был достоверно выше (см. рисунок), чем у детей из группы с инфекцией мочевых путей ($19,73 \pm 12,37$ и $0,85 \pm 0,54$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p < 0,05$). В группе детей с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,72$; $p < 0,05$) между уровнем экскреции NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем СРБ в крови ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Для оценки функции почек нами была определена скорость клубочковой фильтрации по Шварцу у детей в сравниваемых группах (табл. 4). У всех детей 2-й группы и у большинства (80%) детей 1-й группы выявлены нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации, однако у 2 (13,3%) детей диагностирована гиперфильтрация и у 1 (6,7%) ребенка умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации. В 1-й группе детей выявлена слабая корреляционная связь между этим показателем и экскрецией NGAL ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

Всем детям 1-й группы через 3 мес после стихания активности пиелонефрита проведена микционная цистография, по результатам которой пузырно-мочеточниковых рефлюксов, пороков развития уретры и мочевого пузыря не выявлено. У 13 (86,6%) детей этой группы через 6 мес и более после атаки пиелонефрита на статической нефросцинтиграфии

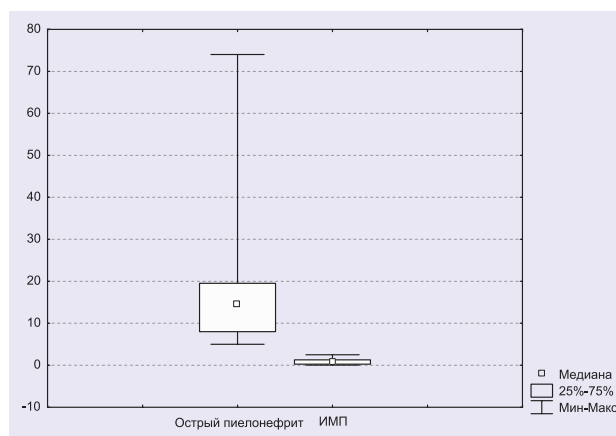


Рисунок. Экскреция NGAL (в нг на 1 мг креатинина) у детей с острым пиелонефритом и инфекцией мочевых путей (ИМП)

выявлены склеротические очаги в паренхиме почек. Из них у 7 больных отмечено 1–2 очага, у 4 пациентов – 2–3 очага, у 2 детей – 4 очага без снижения накопительно-выделительной функции почек. Во 2-й группе детей по результатам статической нефросцинтиграфии не обнаружено очагов склероза и нарушений накопительно-выделительной функции почек. Установлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,71$; $p < 0,05$) между уровнем NGAL в моче в острый период пиелонефрита и степенью повреждения паренхимы почек у детей 1-й группы по результатам статической нефросцинтиграфии.

Обсуждение

Ранняя диагностика наличия и степени повреждения почечной паренхимы, особенно у детей раннего возраста, очень сложна, но их верная оценка позволяет подобрать адекватную терапию. Данные литературы о возможности проведения такой оценки неинвазивными методами разнятся. Воспаление, возникающее на фоне тканевого повреждения,

Таблица 3. Лабораторные показатели у детей с острым пиелонефритом (1-я группа) и инфекцией мочевой системы (2-я группа) при поступлении

Параметр	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты в крови ·10 ⁹ /л	14,7±1,32	8,3±0,98
СОЭ, мм/ч	36±5	15±2
СРБ, мг/л	60±21	1,9±0,7
Лейкоцитурия (в поле зрения)	234±98	35±17

Примечание: $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели скорости клубочковой фильтрации (по формуле Шварца) у детей двух групп

Скорость клубочковой фильтрации	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=15)	
	абс.	%	абс.	%
121–140 мл/мин	2	13,3	0	0
90–120 мл/мин	12	80,0	15	100
Менее 90 мл/мин	1	6,7	0	0

сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, при деструкции канальцев повышается экскреция ферментов, выявление которых в моче может свидетельствовать о тяжести поражения [16–18]. В нашем исследовании мы определили, что уровень NGAL в моче зависит от степени повреждения паренхимы почек. Установлена положительная корреляция между экскрецией NGAL и такими острофазовыми показателями, как уровень СРБ в крови и лейкоцитоз у детей с острым пиелонефритом. У этих пациентов в клинической картине заболевания преобладали симптомы интоксикации, чаще отмечалась фебрильная лихорадка, значимо увеличивалась СОЭ, были диагностированы канальцевые нарушения и массивная лейкоцитурия.

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является «золотым» стандартом диагностики поражения почечной паренхимы, определения количества и локализации очагов нефросклероза [19, 20]. Однако, несмотря на высокую информативность, этот метод по настоящее время остается дорогостоящим и возможность его проведения ограничена даже в зарубежных клиниках и диагностических центрах [21].

У детей с пиелонефритом установлена зависимость между уровнем экскреции NGAL в острый период заболевания и количеством почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии. Для формирования когорты пациентов, нуждающихся в проведении статической ДМСА-нефросцинтиграфии после перенесенного острого пиелонефрита,

в качестве маркера можно использовать высокий уровень экскреции NGAL в острый период заболевания. Категория больных, перенесших тяжелое течение острого пиелонефрита, также нуждается в неинвазивном методе опосредованного мониторинга состояния тубулярного отдела нефрона, в связи с чем необходимы дополнительные исследования динамики экскреции NGAL у больших групп пациентов.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения значимости повышенной экскреции NGAL как одного из диагностических маркеров повреждения почечной паренхимы. В связи с этим важно определить диагностическое значение этого показателя при обострении хронических микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы, латентном течении воспалительного процесса, при развитии пиелонефрита на фоне врожденных аномалий развития мочевой системы, а также в качестве раннего маркера рубцевания почечной ткани.

Заключение

Определение NGAL в моче является доступным и неинвазивным методом раннего выявления поражения почечной паренхимы, повышения качества дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения больных с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Однако необходимы дальнейшие исследования больших групп пациентов, проводимые в динамике для подтверждения полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6: 2: 127–132. (Ignatova M.S. Pathology of the urinary system in children (modern aspects). Nefrologija i dializ 2004; 6: 2: 127–132.)
2. *Пугачев А.Г.* Детская урология. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 333. (Pugachev A.G. Pediatric urology. M: GJEOTAR-Media 2009; 333.)
3. *Коровина Н.А.* Пиелонефрит. Диагностика и лечение нефропатий у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, Н.А. Коровиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164–199. (Korovina N.A. Pyelonephritis. Diagnosis and treatment of nephropathy in children. M.S. Ignatova, N.A. Korovina (eds). M: GJEOTAR-Media 2007; 164–199.)
4. *Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М.* Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология 2010; 4: 63–75. (Vjalkova A.A., Griценko V.A., Gordienko L.M. Urinary tract infection in children: new solutions to an old problem. Nefrologija 2010; 4: 63–75.)
5. *Эрман М.В.* Нефрология детского возраста. СПб: СпецЛит 2010; 683. (Eрман M.V. Nephrology childhood. SPb: SpecLit 2010; 683.)
6. *Папаян А.В., Аничкова И.В., Кошелева Л.Н., Савенкова Н.Д.* Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2008; 396–419. (Papajan A.V., Anichkova I.V., Kosheleva L.N., Savenkova N.D. Microbial inflammatory diseases of the urinary organs. Clinical pediatric Nephrology age. A.V. Papajan, N.D. Savenkova (eds). SPb: Levsha 2008; 396–419.)
7. *Roberts K.B.* Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of initial UTIs in febrile infants and children aged 2 to 24 months. Pediatrics 2011; 128: 3: e595–610.
8. *Kjeldsen L., Bainton D.F., Sengelov H. et al.* Structural and functional heterogeneity among peroxidase-negative granules in human neutrophils: identification of a distinct gelatinase-containing granule subset by combined immunocytochemistry and subcellular fractionation. Blood 1993; 82: 10: e3183–3191.
9. *Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H. et al.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem 1993; 268: e10425–10432.
10. *Devarajan P.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation 2008; 23: 12: e3737–3743.
11. *Mishra J., Ma Q., Prada A. et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. Clin J Am Soc Nephrol 2003; 14: e2534–2543.
12. *Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al.* Endocytic delivery of lipocalin-iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest 2005; 115: e610–621.

13. *Yilmaz A., Sevketoglu E., Gedikbasi A. et al.* Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 12: e2387–92.
14. *Kim B.H., Yu N., Kim H.R. et al.* Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014; 34: e354–359.
15. *Mitsnefes M., Kathman T., Mishra J. et al.* Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: e101–108.
16. *Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M.* Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1: e29–40.
17. *Lucas-Sáez E., Ferrando-Monleón S., Marín-Serra J. et al.* Predictive factors for kidney damage in febrile urinary tract infection. Usefulness of procalcitonin. *Nefrologia* 2014; 34: 4: e451–457.
18. *Gurgoze M.K., Akarsu S., Yilmaz E. et al.* Pro inflammatory cytokines and pro calcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: e1445–1448
19. *Piepsz A., Colarinha P., Gordon I. et al.* Peadiatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: e37–41.
20. *Biggi A., Dardanelli L., Pomero G. et al.* Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2011; 16: e733–8.
21. *Karavanaki K., Haliotis F.A., Haliotis F.A.* DMSA scintigraphy in febrile urinary tract infections could be omitted in children with low procalcitonin levels. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2007; 15: 6: e377–381.

Поступила 29.06.15