

Premaor MO, Comim FV, Moretto MB, Moresco RN. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients. Clin. Chim. Acta. 2016; 460: 178–183.

32. Trnka P, Ivanova L, Hiatt MJ, Matsell DG. Urinary biomarkers in obstructive nephropathy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7 (10): 1567–1575.

33. Chen X, Zhu W, Al-Hayek S, Yan X, Jiang C, Zheng X, Guo H. Urinary TGF1 has a supplementary value in predicting renal function recovery post unilateral ureteral obstruction. Int. Urol. Nephrol. 2015; 47 (1): 33–37.

34. Bihorac A, Baslanti TO, Cuenca AG, Hobson CE, Ang D, Efron PA, Maier RV, Moore FA, Moldawer LL. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma. J. Trauma. Acute Care Surg. 2013; 74 (4): 1005–1013.

35. Бобкова И.Н., Чеботарева И.В., Козловская Л.В. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. Нефрология. 2006; 4 (10): 49–55.

36. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., Яковлев В.В., Ростовская В.В., Будник И.А., Мальцева Л.Д. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. Урология. 2017; 4: 107–112.

37. Gu JW, Manning RD, Young EJ, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 297 (1): 142–148.

38. Foster RR, Satchell SC, Seckley J, Emmett MS, Joory K, Xing CY, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. VEGF-C promotes survival in podocytes. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006; 291: 196–207.

39. Foster RR, Slater SC, Seckley J, Kerjaschki D, Bates DO, Mathieson PW, Satchell SC. Vascular endothelial growth factor-C, a potential paracrine regulator of glomerular permeability, increases glomerular endothelial cell monolayer integrity and intracellular calcium. Am. J. Pathol. 2008; 173: 938–948.

40. Grenda R, Wühl E, Litwin M, Janas R, Sladowska J, Arbeiter K, Berg U, Caldas-Afonso A, Fischbach M, Mehls O, Sallay P, Schaefer F. ESCAPE Trial group. Urinary excretion of endothelin 1 (ET-1), transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. Nephrol. Dial. Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc. 2007; 22 (12): 3487–3494.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35>

А.В. Еремеева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>, А.А. Корсунский<sup>1</sup>, Н.М. Зайкова<sup>1</sup>,  
Е.Д. Бондаренко<sup>1</sup>, И.Е. Турина<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2, АССОЦИИРОВАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ (uNGAL), В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ПИЕЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

<sup>2</sup>НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Большой интерес представляет поиск биомаркеров, отражающих выраженность воспаления и повреждения почечной ткани у детей с пиелонефритом. Цель исследования: изучить клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче в качестве маркера тяжести поражения почечной паренхимы у детей с дебютом пиелонефрита. Материалы и методы исследования: обследованы 73 ребенка с дебютом пиелонефрита, госпитализированных в нефрологическое отделение. Дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 41 ребенок с острым пиелонефритом (без аномалий органов мочевой системы – ОМС), 2-я группа – 32 ребенка с острым пиелонефритом на фоне различных аномалий органов мочевой системы. У всех пациентов оценивали уровень мочевины, креатинина, цистатина С, прокальцитонина, концентрационную способность почек, уровень мочевины экскреции липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL). Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина. Результаты: установлено, что уровень экскреции uNGAL/Cr при поступлении в стационар у детей обеих групп достоверно не отличался. Выявлена положительная корреляция между величиной uNGAL/Cr и уровнем

### Контактная информация:

Еремеева Алина Владимировна – к.м.н., доц.  
каф. педиатрии и детских инфекционных болезней  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ  
РФ (Сеченовский Университет)

Адрес: Россия, 119991, г. Москва,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (916) 670-14-87,

E-mail: [alinaeremeeva@yandex.ru](mailto:alinaeremeeva@yandex.ru)

Статья поступила 4.09.17,

принята к печати 20.06.18.

### Contact Information:

Eremeeva Alina Vladimirovna – Ph.D., associate  
prof. of Pediatric Infectious Diseases Department,  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Russia, 119991, Moscow,

Trubetskaya str., 8/2

Tel.: (916) 670-14-87,

E-mail: [alinaeremeeva@yandex.ru](mailto:alinaeremeeva@yandex.ru)

Received on Sep. 4, 2017,

submitted for publication on Jun. 6, 2018.

цистатина С у пациентов 2-й группы. У всех детей выявлена прямая корреляционная связь между длительностью фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии и уровнем экскреции uNGAL/Cr. Установлена зависимость между уровнем экскреции NGAL/Cr в острый период заболевания и выраженностью поражения паренхимы почек у детей 1-й и 2-й групп, подтвержденной данными статической ДМКА-нефросцинтиграфии. Заключение: высокий уровень мочевой экскреции uNGAL/Cr у пациентов с острым пиелонефритом свидетельствует о выраженном повреждении паренхимы почек и обосновывает проведение статической нефросцинтиграфии при дальнейшем наблюдении, но не ранее 6 месяцев после нормализации клинико-лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** дети, острый пиелонефрит, мочевая экскреция липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой.

**Цит.:** А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко, И.Е. Турина. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (UNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 27–35.

A.V. Yermeyeva<sup>1</sup>, V.V. Dlin<sup>2</sup>, A.A. Korsunskiy<sup>1</sup>, N.M. Zaykova<sup>1</sup>,  
E.D. Bondarenko<sup>1</sup>, I.E. Turina<sup>1</sup>

## CLINICAL DIAGNOSIS OF LIPOCALIN 2 DETECTION ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL GELATINASE (UNGAL) IN URINE IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS DEBUT

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Search for biomarkers, reflecting the severity of inflammation and damage to kidney tissue in children with pyelonephritis is very important. Objective of the research – to study clinical significance of lipocalin 2 associated with neutrophil gelatinase (uNGAL) in urine as a marker of renal parenchymal lesion severity in children with pyelonephritis debut. Study materials and methods: 73 children with pyelonephritis debut hospitalized in the nephrologic department were examined. Children were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group – 41 children with acute pyelonephritis (without USO abnormalities), 2<sup>nd</sup> group – 32 children with acute pyelonephritis combined with various abnormalities of urinary system organs. In all patients, the levels of urea, creatinine, cystatin C, procalcitonin, renal concentration capacity, uric excretion of lipocalin 2 associated with neutrophil gelatinase (uNGAL) were assessed. Results: the study revealed that the level of uNGAL/Cr excretion at the admission in children of both main groups did not differ significantly. A positive correlation was found between uNGAL/Cr value and cystatin C level in patients of the 2<sup>nd</sup> group. All children had a direct correlation between the duration of febrile fever from the onset of antibiotic therapy and the uNGAL/Cr excretion level. The study also revealed a correlation between uNGAL/Cr excretion level in the acute period of the disease and the degree of renal parenchymal lesion in children from the first and second groups confirmed by static DMCA nephrosцинтиграфии. Conclusion: a high urinary excretion of uNGAL/Cr in patients with acute pyelonephritis indicates a marked renal parenchyma lesion and requires static nephrosцинтиграфии with further observation, but not earlier than 6 months after the normalization of clinical-laboratory indicators.

**Keywords:**

**Quote:** A.V. Yermeyeva, V.V. Dlin, A.A. Korsunskiy, N.M. Zaykova, E.D. Bondarenko, I.E. Turina. Clinical diagnosis of lipocalin 2 detection associated with neutrophil gelatinase (UNGAL) in urine in children with pyelonephritis debut. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 27–35.

Пиелонефрит (ПН) — это неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы канальцев и интерстиция. Согласно классификации ВОЗ, ПН относится к группе тубулоинтерстициальных нефритов (ТИН) и фактически представляет собой ТИН инфекционного генеза.

Частота ПН, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах – от 4,8 до 35,1 на 1000 [1–4]. ПН является одной из основных

причин развития почечной недостаточности как у детей, так и у взрослых [5–6]. В основном это пациенты с аномалиями органов мочевой системы [6]. Поэтому важным является ранняя диагностика прогрессирующих вариантов ПН.

В настоящее время актуальным является поиск биомаркеров, отражающих выраженность повреждения почечной ткани у детей с ПН, а также позволяющих в динамике контролировать степень прогрессирования почечного повреждения. Из существующих биомаркеров,

позволяющих неинвазивно (по уровню в моче) выявить степень почечного повреждения, может использоваться определение уровня ферментов в моче, в частности могут использоваться ферменты (лейцинаминопептидаза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза), молекула повреждения почек (KIM-1), липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и некоторые другие [7–9].

В последние годы в качестве биомаркера почечного повреждения при заболеваниях почек различного генеза стал изучаться липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, который первоначально был идентифицирован в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул [10–12]. 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 [13, 14]. Выявлено, что NGAL, содержащийся в плазме крови, 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 трубочках. Его основные функции заключаются в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных [13, 15].

В литературе имеются противоречивые сообщения об уровне NGAL в моче (uNGAL) у детей при заболеваниях почек. По результатам когортного исследования Ji Hyun Sim (2015), включающего 123 ребенка с острым ПН и инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), выявлено, что уровень uNGAL у детей при поступлении в стационар и после лечения, определяемый методом ELISA, при ИМП варьировал от 50 до 110 нг/мл, тогда как при остром ПН – от 129 до 496 нг/мл. Авторами был вычислен пороговый уровень uNGAL 102,5 нг/мл, подтверждающий развитие у детей острого ПН, который был гораздо выше, чем при ИМП ( $p < 0,001$ ). Таким образом, авторы пришли к выводу, что uNGAL является чувствительным предиктором течения острого ПН [16]. В другом проспективном исследовании участвовали 37 детей с острым ПН в возрасте  $39 \pm 28$  месяцев. За пороговый уровень uNGAL исследователи приняли 0,2 нг/мл. Чувствительность и специфичность NGAL мочи для диагностики составила 76% и 77% соответственно. Авторы отмечают значительное ( $p = 0,002$ ) снижение уровня uNGAL на фоне антибактериальной тера-

пии [17]. Следует отметить, что в одно из недавних исследований по оценке уровня uNGAL для прогнозирования поражения паренхимы почек у детей с острым ПН были включены 89 детей, из которых у 31 ребенка не отмечалось повышение СРБ и 41 пациент не имел изменений в анализе мочи. Данные исследователи за пороговую концентрацию принимали 61 нг/мл NGAL в моче. Чувствительность составила 75%, а специфичность – 78,3%. Несмотря на то что у пациентов без повышения СРБ уровень uNGAL был достоверно ниже, чем у пациентов с повышением С-реактивного белка (СРБ), авторы данного исследования считают, что хотя uNGAL достаточно специфичен для использования в качестве диагностического маркера поражения паренхимы почек, но все же он недостаточно чувствителен для использования с этой целью [18]. В литературе встречаются данные об отсутствии диагностической ценности мочевого уровня NGAL для диагностики острого ПН, однако авторы данных исследований оценивали уровень NGAL без перерасчета на креатинин и за диагностически значимый уровень NGAL в моче принимали 5,75 нг/мл, в крови – 65,25 нг/мл, а также использовали собственные критерии диагностики ИМП, включавшие бессимптомную бактериурию, что вероятнее всего и искажало оценку результатов данного исследования [19].

В исследовании А. Yilmaz и соавт. (2009) у всех пациентов, кроме стандартного симптомокомплекса (лихорадка, лейкоцитоз, лейкоцитурия, бактериурия), была выделена из мочи *E. coli*, однако авторы использовали оценку не только нативного уровня NGAL в моче, но и его перерасчет на экскрецию креатинина. Чувствительность данного критерия составила 98%, а специфичность – 76% [20].

Интересно и одно из последних исследований, проведенных для оценки возможной диагностической ценности NGAL в плазме крови для прогнозирования и диагностики острого ПН у 138 детей с фебрильным эпизодом ИМП. Уровень плазменного NGAL сравнивали со значениями прокальцитонина, СРБ и числом лейкоцитов в крови при поступлении в стационар. Авторы сообщают о том, что плазменный уровень NGAL был более точным и независимым предиктором развития острого ПН с чувствительностью 86%, специфичностью 85%, положительным прогностическим значением 81%. За прогностический уровень было принято значение 117 нг/мл [21]. Однако патофизиологическая роль плазменного и ренального пула NGAL отличается. Грамотрицательным бактериям требуется железо для жизнеобеспечения и размножения, которое они захватывают, выделяя молекулы энтерохелина, связывающие свободное железо. После этого оно используется грамотрицательными бактериями. Ренальный NGAL конкурентно связывает комплекс энтерохелин-железо и удаляет его через мочу, тем самым оказывая мощный антибактериальный эффект [22]. По данным других авторов, повышение мочево-

эксcreции uNGAL при микробно-воспалительных процессах в почечной ткани ниже значений uNGAL, вызванных ишемией–реперфузией паренхимы почек характерных для острого повреждения почек (ОПП), острого тубулярного некроза или острого ТИН [23].

Таким образом, информация относительно содержания в моче NGAL при различных поражениях почек противоречива и недостаточна, что обосновывает дальнейшие исследования и определяет актуальность данной работы.

Целью исследования явилось изучение клинического значения определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче в качестве маркера тяжести поражения почечной паренхимы у детей с дебютом ПН.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено одноцентровое, проспективное исследование, одобренное этическим комитетом ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. В исследование были включены 73 ребенка с дебютом ПН, госпитализированных в нефрологическое отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст  $5,3 \pm 2,18$ ), в т.ч. 56 девочек и 17 мальчиков (76,71 и 23,29% соответственно).

Всем больным было проведено обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Наряду с общепринятыми лабораторными методами исследования (общие анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, в крови определяли уровень мочевины, креатинина, цистатина С, общего белка, прокальцитонина, концентрационную способность почек определяли в пробе Зимницкого) проводили и специальные методы исследования: определяли уровень мочевого эксcreции липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL). Уровень NGAL измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) набором BioVendor Laboratory Medicine в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводили на автоматическом микропланшетном фотометре. Уровни NGAL в моче выражали в нанограмм 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.

Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Микционную цистографию проводили через 3–4 месяца после дебюта заболевания всем детям.

Статическую нефросцинтиграфию выполняли через 6 месяцев после атаки ПН с использованием радиофармпрепарата (РФП) Технеций-99м-технекек 2,3-димеркаптосукцинатацетат (ДМСА) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и веса ребенка. Исследование проводили в отделении радионуклидной диагностики ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (зав. отделением радионуклидной диагностики – проф. Д.К. Фомин).

Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 15 лет, в т.ч. 16 (64%) девочек и 9 (36%) мальчиков, не имеющих заболеваний почек на момент обследования и в анамнезе. Дети не болели интеркуррентными заболеваниями и не прививались в течение последнего месяца.

Контрольная группа по возрасту и полу от основной группы достоверно не отличалась.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением  $\chi^2$  и корреляционного анализа. Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По результатам проведенного комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования дети с острым ПН были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли дети с дебютом ПН, у которых не выявлено аномалий органов мочевой системы (ОМС) ( $n=41$ ), 2-ю группу составили дети с дебютом ПН на фоне различных аномалий ОМС ( $n=32$ ): у 25 детей (78,2%) наблюдался одно- или двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) I–II степени, у 6 детей (18,7%) – ПМР III–IV степени и у одного ребенка (3,1%) – ПМР V степени. У одного ребенка в возрасте 1 года 3 месяцев, кроме двустороннего ПМР III степени, были выявлены рентгенологические признаки клапана задней уретры.

В обеих группах преобладали дети в возрасте до 7 лет и девочки (табл. 1).

У всех детей с дебютом ПН в возрасте от 1 года до 2 лет наблюдались симптомы интоксикации, пастозность лица отмечена у 84,8% пациентов, диспепсические явления выявлены у 30,3% детей. Среди пациентов в возрасте от 3 до 7 лет симптомы интоксикации были менее выражены. У 40% детей этой возрастной группы отмечались нарушения мочеиспускания и недержание мочи. Также был характерен болевой абдоминальный синдром (36,6%), положительный симптом Пастернацкого отмечался у 80%. В старшей возрастной группе (8–15 лет) у 40% детей симптомы интоксикации были не выражены, болезненность живота при пальпации и положительный симптом Пастернацкого регистрировались в 70% случаев.

При лабораторном обследовании у всех детей 1-й и 2-й групп выявлялись массивная лейкоцитурия, бактериурия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, повышение СРБ (табл. 2). Однако у пациентов 2-й группы отмечены достоверно более высокие уровни прокальцитонина и цистатина С ( $p < 0,05$ ) в крови.

При микробиологическом исследовании мочи у 25 (60,9%) детей 1-й группы и у 21 (65,6%) ребенка 2-й группы отмечался высев грамотрицательной флоры (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер).

Распределение детей в основных и контрольной группах по возрасту и полу

Группы	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=32)		Контрольная группа (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
1–2 года	16	39,02	17	53,12	5	20
3–7 лет	18	43,91	12	37,5	12	48
8–15 лет	7	17,07	3	9,38	8	32
<b>Пол</b>						
Мальчики	6	14,63	11	34,37	9	36
Девочки	35	85,37	21	65,63	16	64

Таблица 2

Лабораторные показатели (M±σ) у детей с дебютом ПН при поступлении в стационар

Группы больных	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=32)	p
Лейкоциты в крови, 10 <sup>3</sup> /мкл	16,8±2,3	18,3±3,1	>0,05
СОЭ, мм/ч	38±7	41±9	>0,05
СРБ, мг/л	78±26	90±35	>0,05
Прокальцитонин, нг/м	1,2±0,1	3,9±0,6	<0,05
Цистатин С, мг/л	0,9±0,18	1,03±0,17	<0,05
Лейкоцитурия, в п/зр	243±86	298±94	>0,05

Снижение концентрационной функции почек регистрировалось у всех детей 1-й и 2-й групп. Однако у детей 2-й группы наблюдалась тенденция к более частому развитию никтурии и гипоизостенурии (табл. 3).

Для оценки гломерулярной функции почек была определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Шварцу у детей в сравниваемых группах (табл. 4). Достоверных различий гломерулярной функции почек между группами не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Во 2-й группе детей установлена прямая средней силы корреляционная связь ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем мочевого экскреции uNGAL/Cr и уровнем цистатина С в крови.

Мочевая экскреция uNGAL/Cr в 1-й группе составила  $6,22 \pm 1,82$  нг/мг Cr. Во 2-й группе данный показатель достоверно не отличался ( $9,73 \pm 3,1$  нг/мг Cr) (рис. 1). В то же время в контрольной группе мочевого уровень uNGAL/Cr был достоверно ниже и составлял  $0,59 \pm 0,56$  нг/мг Cr.

На фоне проведения антибактериальной терапии в течение 10–14 дней у детей как 1-й ( $1,78 \pm 0,87$  нг/мг Cr), так и 2-й групп ( $2,59 \pm 1,72$  нг/мг Cr) отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение экскреции uNGAL/Cr, но показатели не достигли уровня контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

В 1-й группе детей выявлена прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ) между длительностью фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии и уровнем экскреции uNGAL/Cr (рис. 3). У 28 детей (68,3%) 1-й группы длительность фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии составила 1 сутки и у 13 (31,7%) – до 3 суток. В группе детей с длительностью фебрильной лихорадки до одних суток от начала антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr составил  $5,29 \pm 1,38$  нг/мг Cr, среди детей с длительностью лихорад-

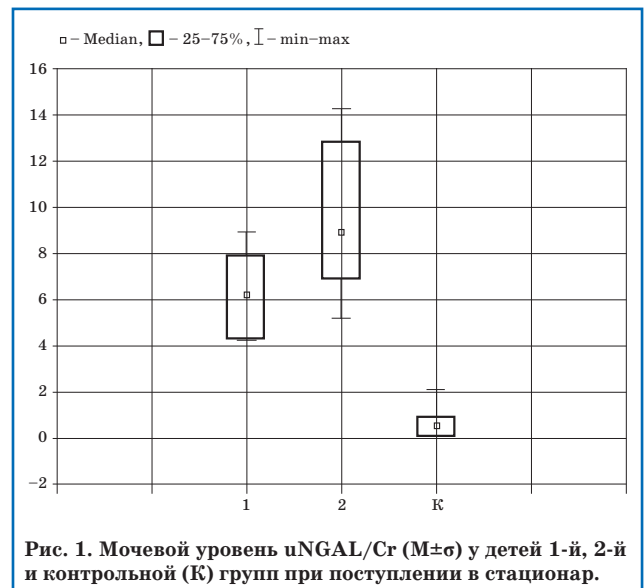


Рис. 1. Мочевой уровень uNGAL/Cr (M±σ) у детей 1-й, 2-й и контрольной (К) групп при поступлении в стационар.

ки до 3 суток показатель был выше и составил  $8,22 \pm 0,63$  нг/мг Cr.

Во 2-й группе у 9 детей (28,2%) длительность фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии составила 1 сутки и у 23 пациентов (71,8%) – до 3 суток. Среди пациентов с длительностью фебрильной лихорадки до одних суток уровень uNGAL/Cr составил  $6,91 \pm 1,34$  нг/мг Cr, у детей с длительностью лихорадки до 3 суток данный показатель достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал таковой у детей 1-й группы и составил  $11,15 \pm 2,74$  нг/мг Cr (рис. 4). При этом во 2-й группе пациентов также выявлена прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ) между длительностью фебрильной лихорадки и уровнем экскреции uNGAL/Cr.

В общем анализе мочи у 36 детей (87,8%) 1-й группы выявлялась незначительная протеинурия ( $0,099 - 0,5$  г/л), у 5 детей (12,2%) – умеренная протеинурия (1–3 г/л). Установлена прямая корреляционная связь между мочевым уровнем

Состояние концентрационной функции почек у детей с дебютом ПН

Симптомы	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=32)	
	n	%	n	%
Никтурия	8	19,5	12	37,5
Гипостенурия	35	85,4	24	75
Гипоизостенурия	6	14,6	8	25

Таблица 4

Состояние гломерулярной функции почек по СКФ (по формуле Шварца) у детей с дебютом ПН

Величина СКФ	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
121–140 мл/мин	1	2,4	3	9,3
90–120 мл/мин	39	95,2	27	84,5
Менее 90 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	1	2,4	2	6,2

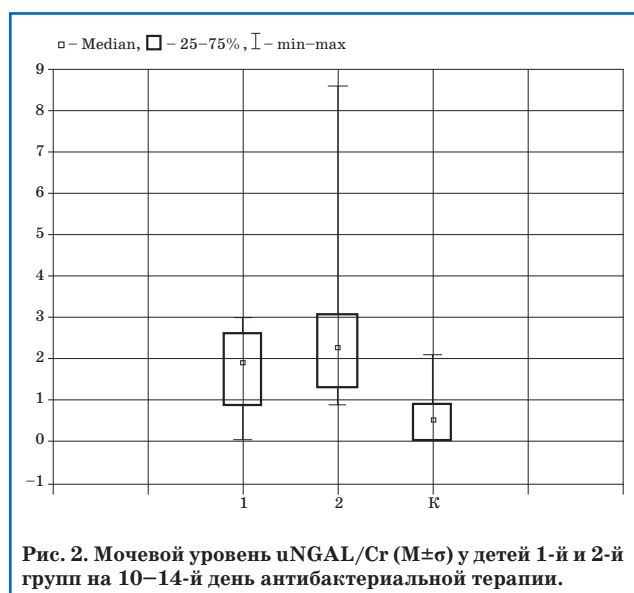


Рис. 2. Мочевой уровень uNGAL/Cr (M±σ) у детей 1-й и 2-й групп на 10–14-й день антибактериальной терапии.

uNGAL/Cr и протеинурией ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ) у пациентов 1-й группы (рис. 5).

Во 2-й группе наблюдения незначительная протеинурия (0,099–0,5 г/л) отмечена у 26 детей (81,2%), умеренная протеинурия (1–3 г/л) – у 6 детей (18,8%). Не установлено достоверной связи между уровнем мочевой экскреции uNGAL/Cr и протеинурией.

У 34 (82,9%) пациентов 1-й группы на статической нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев и более после атаки ПН, выявлены очаговые изменения в паренхиме почек. Из них у 19 больных отмечено 1–2 очага, у 13 пациентов – 3 очага и у 2 детей – 4 очага склероза. Нарушений накопительно-выделительной функции почек в данной группе не установлено.

Из 13 детей 1-й группы с длительностью фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии до 3 суток у 12 (92,3%) было выявлено 3 и более очагов в паренхиме почек по данным статической нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев от дебюта заболевания, тогда как у пациентов с длительностью лихорадки до суток редко (10,7%) встречались больные с 3 очагами (табл. 5).

Во 2-й группе детей по результатам статической нефросцинтиграфии у 30 пациентов (93,7%) были обнаружены очаги склероза, из них у 10 больных отмечено 1–2 очага, у 14 – 3 очага и у 6 детей – 4 очага нефросклероза. У 8 детей (25%) выявлено умеренное снижение накопительно-

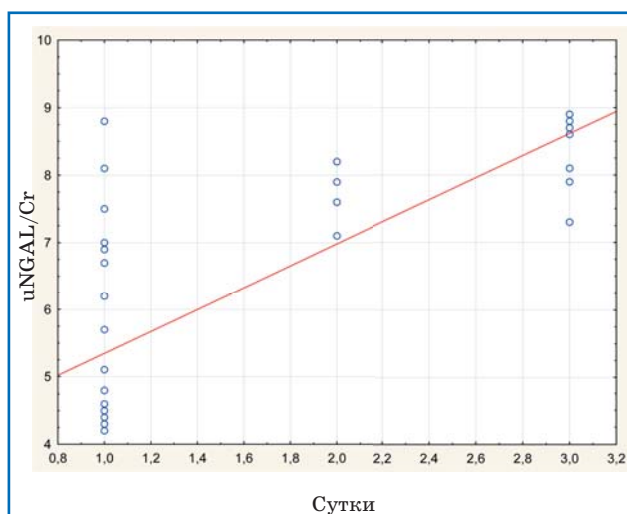


Рис. 3. Корреляционная связь между длительностью фебрильной лихорадки и уровнем uNGAL/Cr (нг/мг Cr) у детей 1-й группы.

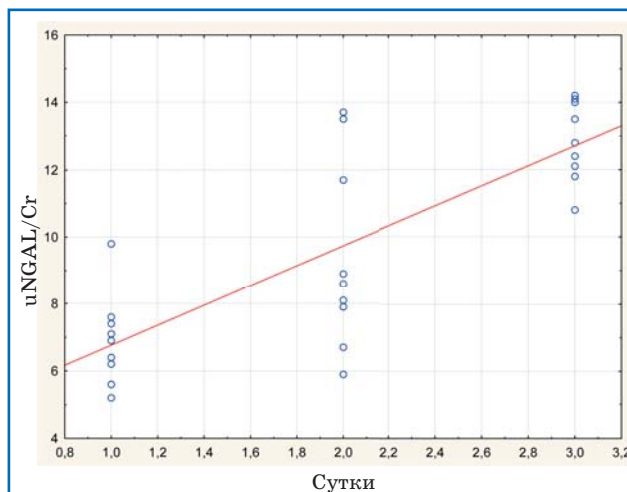


Рис. 4. Корреляционная связь между длительностью фебрильной лихорадки и уровнем uNGAL/Cr у детей 2-й группы.

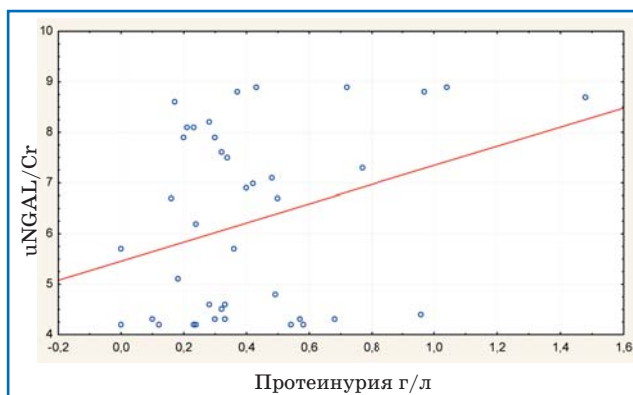


Рис. 5. Связь уровня uNGAL/Cr с протеинурией у детей 1-й группы.

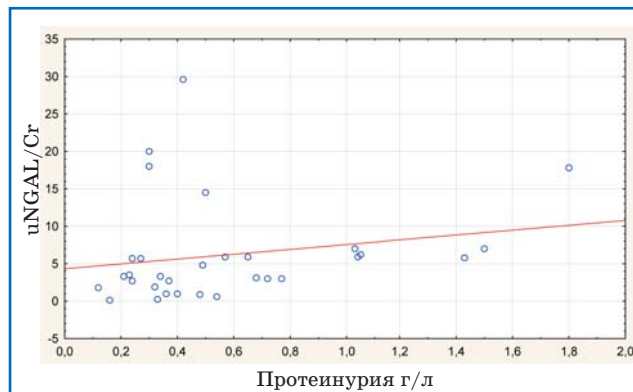


Рис. 6. Связь уровня uNGAL/Cr с протеинурией у детей 2-й группы.

выделительной функции почек. Среди детей (24 ребенка) с длительностью фебрильной лихорадки до 3 суток в большинстве случаев наблюдалось 3–4 очага (79,2%), тогда как в группе детей (8 пациентов) с фебрильной лихорадкой до одних суток 3 очага имел один пациент (12,5%), а у 2 очаги не определялись (25%) (табл. 6).

При оценке в дебюте заболевания уровня экскреции uNGAL/Cr у пациентов 1-й и 2-й групп, не сформировавших в дальнейшем очаговых изменений в паренхиме почек, получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Среди детей 1-й и 2-й групп, у которых в дальнейшем, по данным статической нефросцинтиграфии, было выявлено не более 2 очагов в паренхиме почек, достоверных различий по уровню экскреции uNGAL/Cr в дебюте заболевания не получено. У детей 1-й и 2-й групп, сформировавших 3 и более очага в паренхиме почек, отмечался достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень экскреции uNGAL/Cr в дебюте заболевания по сравнению с таковым у детей, не сформировавших очагов склероза в паренхиме почек (табл. 7).

У пациентов 1-й группы установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ) и степенью повреждения паренхимы почек у детей по результатам статической нефросцинтиграфии.

Во 2-й группе детей выявлено, что чем выше степень ПМП по данным микционной цистографии, тем выше уровень uNGAL/Cr. Так, при ПМП I–II степени (25 детей) мочевого уровня uNGAL/Cr ( $M \pm \sigma$ ) составил  $6,18 \pm 1,23$  нг/мг, при ПМП III–IV степени (6 детей) –  $11,25 \pm 2,71$  нг/мг (один ребенок с выявленным двусторонним ПМП III степени и рентгенологическими признаками клапана задней уретры уровень uNGAL/Cr составил  $12,98$  нг/мг), при ПМП V степени (один ребенок) –  $14,32$  нг/мг.

При стихании микробно-воспалительного процесса в паренхиме почек у 7 детей 2-й группы сохранялись уровни мочевого экскреции uNGAL/Cr, превышающие  $2,5$  нг/мг. При анализе данной группы пациентов выявлено, что в нее вошли дети с ПМП IV степени (4 ребенка), с

Таблица 5

**Зависимость количества очагов склероза в паренхиме почек (по данным статической нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев) от длительности фебрильной лихорадки в дебюте заболевания у детей 1-й группы**

Количество очагов склероза в паренхиме почек	Всего детей (n)	Фебрильная лихорадка до 1 суток (n)	Фебрильная лихорадка до 3 суток (n)
Нет очагов	7	7	–
1–2 очага	19	18	1
3 очага	13	3	10
4 очага	2	–	2

Таблица 6

**Зависимость количества очагов склероза в паренхиме почек (по данным статической нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев) от длительности фебрильной лихорадки в дебюте заболевания у детей 2-й группы**

Количество очагов склероза в паренхиме почек	Всего детей (n)	Фебрильная лихорадка до 1 суток (n)	Фебрильная лихорадка до 3 суток (n)
Нет очагов	2	2	–
1–2 очага	10	5	5
3 очага	14	1	13
4 очага	6	–	6

**Уровень uNGAL/Cr в дебюте заболевания у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от наличия и количества очагов склероза в паренхиме почек (по данным статической нефросцинтиграфии)**

Количество очагов в паренхиме почек	1-я группа		2-я группа		p
	n	M±σ, нг/мг	n	M±σ, нг/мг	
Нет очагов	7	4,38±0,17	2	7,3±0,84	<0,05
1–2 очага	19	5,42±1,99	10	6,82±1,15	≥0,05
3–4 очага	15	6,12±1,98*	20	11,85±2,48*	<0,05

\*При сравнении пациентов без очагов склероза с пациентами, сформировавшими 3–4 очага склероза, внутри группы наблюдения  $p < 0,05$ .

ПМП V степени (один ребенок) и один ребенок с клапаном задней уретры. У всех этих больных, по данным статической нефросцинтиграфии, отмечалось нарушение накопительно-выделительной функции почек, а количество очаговых изменений составило от 3 до 4.

### Обсуждение

В нашем исследовании было определено, что уровень мочевого экскреции NGAL/Cr у детей 1-й и 2-й групп в дебюте заболевания достоверно не отличался. Однако после 10–14-дневного курса антибактериальной терапии у детей 2-й группы (с аномалиями ОМС) наблюдались более высокие показатели мочевого экскреции uNGAL/Cr, что обусловлено более тяжелым повреждением почечной паренхимы у детей с ПМП. При последующем проведении статической нефросцинтиграфии именно у детей с аномалией ОМС (2-я группа) наблюдалось значительно более выраженное повреждение почечной паренхимы.

Выявлена положительная корреляция между величиной uNGAL/Cr и уровнем цистатина С у пациентов 2-й группы с ПМП, что может свидетельствовать о более значимом повреждении паренхимы и о длительно существующем нарушении уродинамики до дебюта ПН у данных пациентов.

Прямая корреляционная связь обнаружена между длительностью фебрильной лихорадки от начала антибактериальной терапии и уровнем экскреции uNGAL/Cr у детей с дебютом ПН, что, вероятно, можно объяснить большей активностью воспалительного процесса в почечной паренхиме у данных пациентов.

Установлена прямая корреляционная связь между uNGAL/Cr и протеинурией у детей 1-й группы. Однако данная зависимость у пациентов 2-й группы с ПМП не установлена, что, вероятно, можно объяснить дополнительным влиянием ПМП на уровень протеинурии.

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является оптимальным методом качественной и количественной характеристики степени выраженности инфильтративно-склеротических процессов в паренхиме почек [24, 25]. Однако, несмотря на то, что статическая нефросцинтиграфия является высокоинформативным методом диагностики повреждения паренхимы почек, воз-

можность ее проведения во многих регионах страны ограничена, метод является инвазивным и дорогостоящим. В связи с этим исследование мочевого уровня NGAL может использоваться более широко для выявления степени повреждения почечной паренхимы и обосновывать необходимость проведения статической нефросцинтиграфии пациентам, перенесшим дебют ПН и имеющим высокий мочевой уровень NGAL.

Установлена зависимость между уровнем экскреции uNGAL/Cr в острый период заболевания и степенью поражения паренхимы почек у детей 1-й и 2-й групп, подтвержденной данными статической ДМСА-нефросцинтиграфии. Раннее обнаружение нефросклероза позволит оценить степень функциональной сохранности органа, при необходимости обосновать применение нефропротективной терапии, разработать и применить индивидуальную программу лечения и в дальнейшем оценить выраженность компенсаторных процессов. Однако необходимы дальнейшие исследования с большими группами пациентов, проводимые в динамике, для установления значимости исследования мочевого экскреции NGAL для определения эффективности терапии.

### Заключение

Высокие уровни мочевого экскреции NGAL у пациентов с острым ПН отражают степень поражения почечной паренхимы и могут выступать в качестве ранних маркеров прогнозирования развития нефросклероза и помогать в отборе пациентов для проведения статической нефросцинтиграфии. Раннее обнаружение нефросклероза позволит оценить степень функциональной сохранности органа и обосновать необходимость применения нефропротективной терапии, разработать индивидуальную программу лечения и в дальнейшем оценить выраженность компенсаторных процессов.

Таким образом, с целью повышения качества диагностики и адекватной оценки течения воспалительного процесса у детей с острым ПН в комплекс общепринятых методов обследования целесообразно включить определение содержания в моче NGAL, как показателя активности воспаления и прогнозирования процессов фиброобразования в паренхиме почек.



**Конфликт интересов:** авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Yeremeyeva A.V.  0000-0002-2892-4665

Dlin V.V.  0000-0002-3050-7748

Korsunskiy A.A.  0000-0002-9087-1665

Zaykova N.M.  0000-0002-8166-2449

Bondarenko E.D.  0000-0002-8007-5314

Turina I.E.  0000-0001-9030-6131

## Литература

1. Игнатова М.С. Детская нефрология: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011: 696.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. СПб.: Левша, 2008: 600.
3. Пугачев А.Г. Детская урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 832.
4. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin. Infect. Dis. 2007; 45 (3): 273–280.
5. Нефрология. Клинические рекомендации. Шилов Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л., ред. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016: 816.
6. 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. 2013; 3 (Suppl.): 1–150.
7. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int. 2002; 62: 237–244.
8. Короткина Р.Н., Кармазановский Г.Г., Шуракова А.Б., Никитаев Н.С., Дикова О.Н., Сеницын Г.С., Соколова Г.В., Бурцева Н.А., Ермолюк И.М., Курочкина А.И., Карелин А.А. Исследование побочного действия некоторых рентгеноконтрастных веществ на функцию клеток печени и почек с помощью органоспецифических ферментов. Медицинская визуализация. 2004; 5: 125–129.
9. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. J. Clin. Invest. 2008; 118 (5): 1657–1668.
10. Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. Использование биомаркеров мочи ngal и kim-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией. Нефрология. 2017; 21 (5): 53–58.
11. Вознесенская Т.С., Бершова Т.В., Сергеева Т.В. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Российский педиатрический журнал. 2013; 5: 20–25.
12. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, Haines KA, Onel K, O'Neil K, Silverman ED, Tucker L, Ying J, Devarajan P, Brunner HI. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. Arthritis Rheum. 2009; 60 (9): 2772–2781.
13. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J. Biol. Chem. 1993; 268: 10425–10432.
14. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008; 23 (12): 3737–3743.
15. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 14: 2534–2543.
16. Ji Hyun Sim, Hyung Eun Yim, Byung Min Choi, Jee Hyun Lee, Kee Hwan Yoo. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. Pediatr. Res. 2015; 78 (1): 48–55.
17. Nickavar A, Safaeian B, Valavi E, Moradpour F. Validity of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as a Biomarker for Diagnosis of Children with Acute Pyelonephritis. Urol. J. 2016; 13 (5): 2860–2863.
18. Ghasemi K, Esteghamati M, Borzoo S, Parvaneh E, Borzoo S. Predictive Accuracy of Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for renal parenchymal involvement in Children with Acute Pyelonephritis. Electron. Physician. 2016; 8 (2): 1911–1917.
19. Kim BH, Yu N, Kim HR, Yun KW, Lim IS, Kim TH, Lee MK. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. Ann. Lab. Med. 2014; 34: 354–359.
20. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, Aydogan G, Ozpacaci T, Hatipoglu S. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. Pediatr. Nephrol. 2009; 24: 2387–2392.
21. Kim BK, Yim HE, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. Pediatr. Nephrol. 2017; 32: 477–484.
22. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18: 407–413.
23. Kiyoshi Mori, H. Thomas Lee, Dana Rapoport, Ian R. Drexler, Kirk Foster, Jun Yang, Kai M. Schmidt-Ott, Xia Chen, Jau Yi Li, Stacey Weiss, Jaya Mishra, Faisal H. Cheema, Glenn Markowitz, Takayoshi Suganami, Kazutomo Sawai, Masashi Mukoyama, Cheryl Kunis, Vivette D'Agati, Prasad Devarajan, Jonathan Barasch. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury. J. Clin. Invest. 2005; 115: 610–621.
24. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 7: CD010657.
25. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. Pediatr. Nephrol. 2011; 16: 733–738.