

© Н.М.Зайкова, В.В.Длин, Л.Синицына, 2012
УДК 616.62-008.13-032-053.32-06:616.61-001]:575.17

Н.М. Зайкова¹, В.В. Длин², Л. Синицына¹

ПРОКАЛЬЦИТОНИН В МОЧЕ – КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

N.M. Zaikova, V.V. Dlin, L. Sinitsina

PROCALCITONIN IN URINE – AS A MARKER OF RENAL TISSUE SEVERE DAMAGE IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

¹ Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Кишинев, Молдова; ²НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Установить клиническое значение определения прокальцитонина (ПКТ) в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и рефлюкс-нефропатией (РН). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 25 детей с инфекцией мочевой системы (ИМС) в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст 6,34±4,67), в том числе 17 девочек и 8 мальчиков. Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза заболевания и уронефрологического обследования больных. I степень ПМР диагностирована у 2 детей (8%), ПМР II степени – у 7 детей (28%), ПМР III степени – у 3 (12%), ПМР IV–V степени – у 13 детей (52%). В зависимости от наличия и степени тяжести РН по данным ДМСА-сцинтиграфии все дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 6 детей с ПМР без очагов склероза, 2-я группа – 19 детей с РН, в том числе 11 детей с I–II степенью РН (тип А и В) и 8 пациентов с III–IV степенью РН (тип С и D). Все дети, включенные в исследование, не имели обострения ИМС в период сбора мочи на ПКТ и при проведении ДМСА-сцинтиграфии. ПКТ изучали в утренней моче иммунохроматографическим тестом (метод *Brachms PCT-Q*). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что уровень мочевого экскреции ПКТ у детей с ПМР отражает наличие и выраженность РН. Наиболее высокий уровень ПКТ в моче наблюдался у детей с III–IV степенями РН и был почти в 6 раз выше, чем у детей без РН по данным ДМСА-сцинтиграфии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование ПКТ в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера повреждения паренхимы почек, в том числе, вероятно, и для определения латентного воспаления в почечной паренхиме при ПМР.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, прокальцитонин, рефлюкс-нефропатия.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the clinical relevance of procalcitonin (PCT) determination in urine in children with vesicoureteral reflux (VUR) and reflux nephropathy (RP). **MATERIALS AND METHODS.** 25 children aged 6 to 10 years (average age 6,34±4,67) with urinary tract infection (UTI), including 17 girls (68%) and 8 boys were examined. Diagnosis verification was carried out on the basis of anamnesis data and urological patient examination. VUR I degree was diagnosed in 2 children (8%), VUR II degree – in 7 (28%), VUR III degree – in 3 (12%), VUR IV-V degree – in 13 children (52%). Depending on existence and severity of RP under results of the DMSA-scan all children were divided into 2 groups: 1 group – 6 (24%) children with VUR without sclerosis focuses, 2nd group – 19 children with RP, including 11 children with I-II degree of RP (type A and B) and 8 patients with III-IV degree of PN (type C and D). All children included in research had no UIT at PCT and DMSA-scan. PCT was inspected in first void urine by immunoassay (Brachms PCT-Q method). **RESULTS.** It is established that urine PCT excretion level in children with VUR reflects existence and intensity of RP. The highest PCT level in urine was observed in children with RP III-IV degree and was practically 6 times higher than in children without RP according to DMSA-scan data. **CONCLUSION.** Findings allow to recommend PCT research in urine as an additional noninvasive marker of renal parenchyma injury and also, possibly, for diagnosis latent inflammation in kidney parenchyma at VUR.

Key words: vesicoureteral reflux, procalcitonin, reflux nephropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика хронического воспалительного процесса в почечной ткани, особенности его течения, при отсутствии явных признаков обострения остается предметом для научных и практических

поисков. Биомаркерами любой воспалительной реакции считаются: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз [1]. Разработка и поиск новых биомаркеров в моче при бактериальном воспалении в почечной ткани, приводящие к развитию тубулоинтерстициально-го фиброза, является чрезвычайно важной задачей.

В последние годы предложены новые потенци-

Зайкова Н.М. г.Кишинев, Буребиста, 93, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства. Тел. + 373225235586, E-mail: nataliazaikova@mail.ru

альные биомаркеры бактериального воспаления: такие как интерлейкины, простагландины, провоспалительные цитокины прокальцитонин (ПКТ) и некоторые другие. Прокальцитонин – молекула-предшественник кальцитонина, гликопротеин с молекулярной массой около 14,5 кДа. В норме уровень ПКТ в плазме крови менее 0,2 нг/мл. Прокальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. При инфекционной патологии любой локализации он стимулируется эндоксинами и провоспалительными цитокинами и появляется в высоком титре в плазме крови и коррелирует с ее тяжестью [2, 3].

Первоначально ПКТ привлек внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований [4]. М. Assicot и соавт. первыми описали прокальцитонин как ранний маркер бактериальной инфекции, который коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [5]. В дальнейшем большинство исследователей в разных странах изучали роль ПКТ в крови, как маркера системного воспаления и использование его при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей [6].

В литературе имеются сообщения об уровне ПКТ в крови у детей при заболеваниях почек. В исследованиях М.К. Gürgöze и соавт. показано, что уровень ПКТ тесно коррелировал с уровнями провоспалительных цитокинов при остром пиелонефрите [7]. Тот факт, что уровень ПКТ повышался следом за уровнями провоспалительных цитокинов, дает основание предполагать, что продукция ПКТ при системном воспалении стимулируется этими цитокинами [8]. S. Leroу и соавт. установили диагностическую ценность этого маркера в крови у детей с различной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) на фоне инфекции мочевой системы [9]. В то же время М. Zaffanello и соавт. и E. Mantadakis и соавт. доказали высокую специфичность исследования в

крови ПКТ (>0,5 нг/мл) как маркера почечного повреждения при инфекции мочевых путей и ПМР, но недостаточную его информативность в определении почечного повреждения у больных с ПМР, осложненным рефлюкс-нефропатией (РН) [10, 11].

Вместе с тем, при наличии аналитических обзоров, посвященных определению ПКТ в крови, информация о его определении в моче весьма скудная. М. Meisner и соавт. отметили, что экскреция ПКТ в моче достоверно уменьшалась у больных с сепсисом с тяжелым почечным повреждением [12].

Цель работы: установить клиническое значение определения прокальцитонина в моче у детей с ПМР и рефлюкс-нефропатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нефрологическом и урологическом отделении НИИОЗМиР (2007–2010 гг.) обследовано 25 детей с инфекцией мочевой системы в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст 6,34±4,67), в том числе 17 девочек и 8 мальчиков (68 и 32% соответственно). Длительность заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза и выявления ПМР составляла 21,53±3,4 мес.

Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза заболевания и уронефрологического обследования больного, включавшее ультразвуковое исследование органов мочевой системы, доплерографию, микционную цистографию, экскреторную урографию, статическую и динамическую нефросцинтиграфию, клинические анализы крови и мочи, определение уровня мочевины и креатинина в крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца, исследование концентрационной функции почек в пробе Зимницкого, бактериологическое исследование мочи, измерение артериального давления.

Для оценки степени выраженности РН у детей с ПМР была проведена статическая ДМСА-сцинтиграфия через 6 мес после установления

Клиническая характеристика обследованных групп больных (анамнестические данные, М±δ)

Параметры	Дети без РН, N=6	Дети с РН, N=19	p
Возраст, лет	6,38±2,33	5,45±2,11	НД
Лейкоциты крови (x10 ⁹)	7,89±3,25	13,55±4,31	<0,05
СОЭ (мм/ч)	10,56±4,15	14,78±5,43	НД
Общий анализ мочи (лейкоциты в поле зрения)	18,16±5,25	33,78±6,31	<0,05
ПМР I степени, n (%)	2 (33,3%)	0	<0,05
ПМР II степени, n (%)	3 (50%)	4 (21,05%)	НД
ПМР III степени, n (%)	0	3 (15,78%)	<0,05
ПМР IV–V степени, n (%)	1 (16,6%)	12 (63,15%)	<0,05

Примечание. НД – различия между группами недостоверны.

ПМР или последнего эпизода инфекции мочевой системы (ИМС) в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы (зав. отделением В.В. Карецкая). Степень почечного повреждения определялась согласно классификации A. Piepsz и соавт.: тип А – 1–2 рубца, тип В – 2–3 рубца с сохраненной почечной паренхимой, тип С – очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохранением почечного контура, тип D – «маленькая» или атрофированная почка [13]. В зависимости от наличия и степени тяжести РН по данным ДМСА-сцинтиграфии все дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 6 детей с ПМР без очагов склероза, 2-я группа – 19 детей с РН, в том числе 11 детей с I–II степенью РН (тип А и В) и 8 пациентов с III–IV степенью РН (тип С и D). Все дети, включенные в исследование, не имели обострения ИМС в период сбора мочи на ПКТ и при проведении ДМСА-сцинтиграфии.

ПКТ изучали в утренней моче иммунохроматографическим тестом (*метод Brachms PCT-Q*) в биохимической лаборатории Государственного медицинского университета «Н. Тестимицану» (зав. лабораторией, проф. В. Гудумак). Для верификации содержания ПКТ в моче его уровень пересчитывали на креатинин мочи (нг/ммоль Cr) в данной порции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением χ^2 и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 25 пациентов с ПМР фебрильная инфекция мочевых путей встречалась у 17 (68%) детей и изолированная лейкоцитурия – у 8 (32%), в том числе – у 6 пациентов без очагов склероза и 2 больных с признаками рефлюкс-нефропатии. Как в 1-й, так и во 2-й группе основным микроорганизмом, выделенным из мочи в период обострения, являлась *E.coli* ($\chi^2=1,28$, $p>0,05$), другие бактерии, такие как *Proteus*, *Klebsiella* и *Enterococcus*, встречались реже (5,3; 4 и 2,8% соответственно, $\chi^2=0,329$, $p>0,05$).

Односторонний ПМР диагностирован у 15 детей (60%), двусторонний – у 10 (40%) ($\chi^2=1,97$, $p>0,05$). I степень ПМР диагностирована у 2 детей (8%), II степени – у 7 детей (28%), III степени – у 3 (12%), IV–V степени – у 13 детей (52%).

Высокая степень ПМР достоверно чаще встречалась у детей младшего возраста (63,1%), причем степень рефлюкса уменьшалась в старшей возраст-

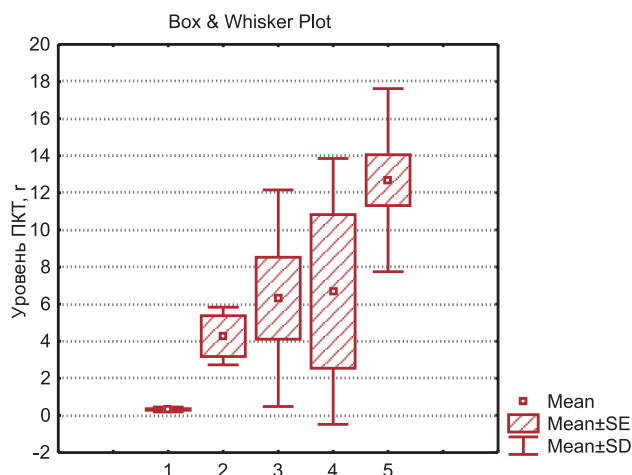


Рис. 1. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от степени ПМР, где 1 – контроль, 2 – ПМР I степени, ПМР II степени, ПМР III степени, ПМР IV–V степени.

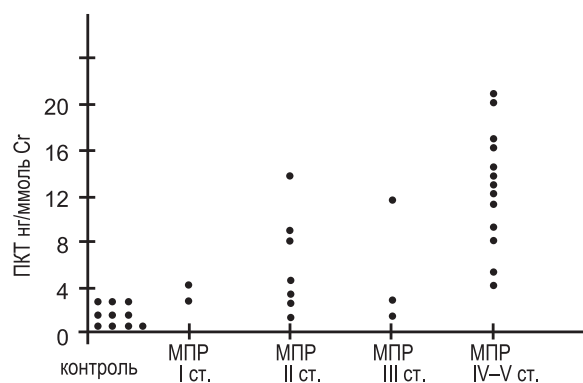


Рис. 2. Индивидуальные значения ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от степени ПМР.

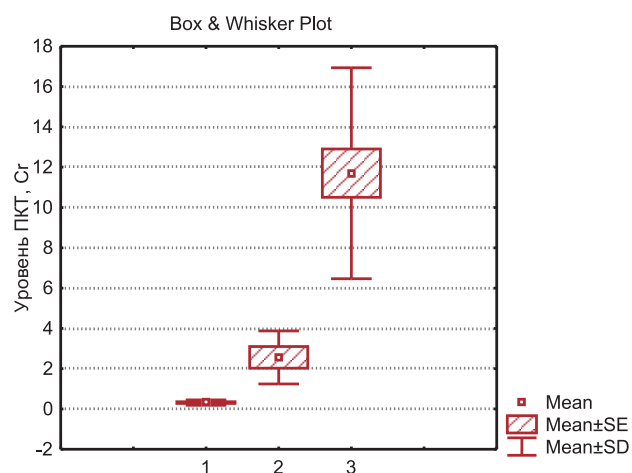


Рис. 3. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче с и без РН (1 – контроль, 2 – без РН, 3 – с РН).

ной группе ($\chi^2=9,52$, $p<0,01$). Выявлено преобладание девочек с ПМР (68%).

Степень тяжести почечного рубцевания статистически была зависима от степени ПМР. В группе детей с РН в 63,15% случаев отмечалась IV–V степень ПМР при сравнении с группой детей без

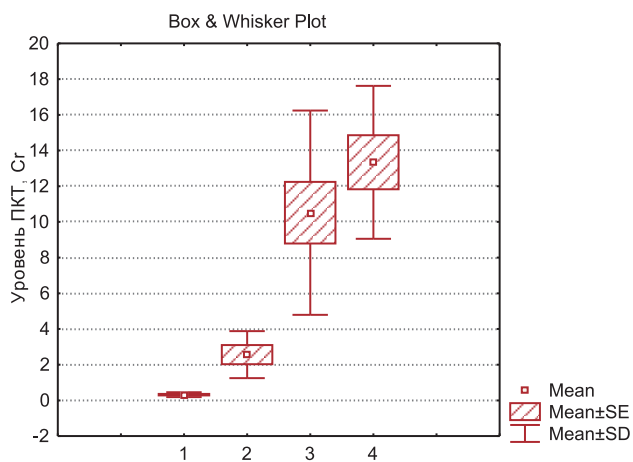


Рис. 4. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от тяжести PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH).

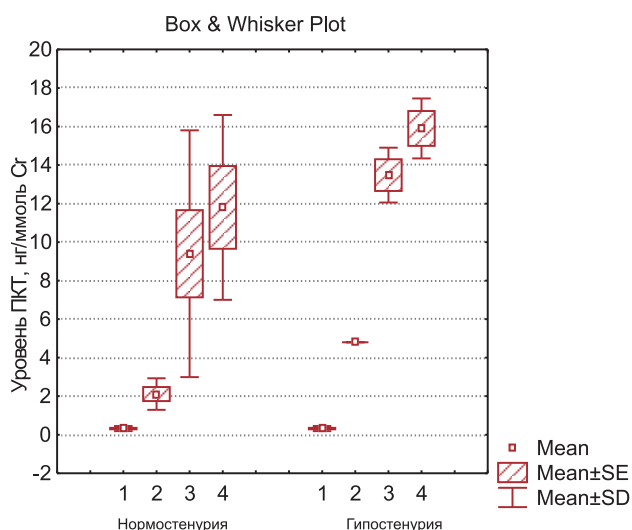


Рис. 5. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче у детей с и без PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH) в зависимости от концентрационной функции почек.

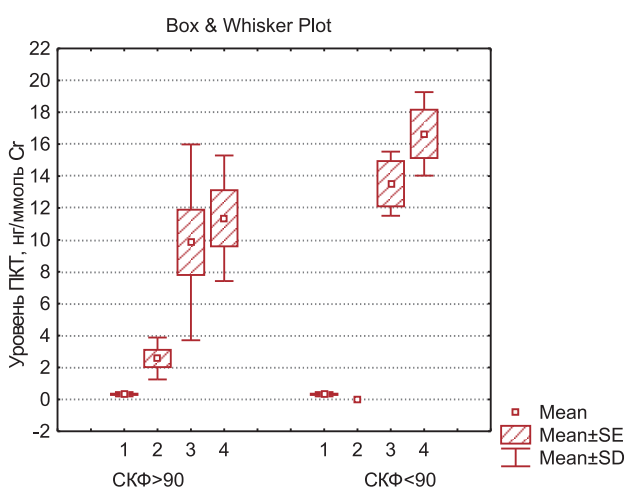


Рис. 6. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче у детей с и без PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

очагов склероза, где высокая степень ПМР встречалась только в 16,6% ($p < 0,05$).

При анализе анамнестических данных установлено, что уровень лейкоцитов в крови и лейкоцитов в моче были достоверно повышены в группе детей с признаками рубцового повреждения почек, при сравнении с группой без очагов ($p < 0,05$) (таблица).

Средний уровень ПКТ в моче при I степени ПМР составил $4,28 \pm 1,1$ нг/ммоль Cr, что достоверно ниже, чем при IV–V степени ($12,68 \pm 1,37$ нг/ммоль Cr). Не найдено достоверных различий в уровне ПКТ в моче между II и III степенью ПМР ($6,32 \pm 2,21$ и $6,68 \pm 4,14$ нг/ммоль Cr, $p > 0,05$ соответственно). Наиболее высокий уровень ПКТ был выявлен у 13 детей с IV–V степенью ПМР ($12,68 \pm 1,37$ нг/ммоль Cr), низкий уровень ПКТ чаще определялся при низких степенях ПМР ($\chi^2 = 8,445$, $p < 0,05$, рис. 1, 2).

Уровень ПКТ в моче у детей с фебрильной инфекцией мочевой системы в анамнезе был почти в 2 раза выше, чем у детей с изолированной лейкоцитурией ($13,89 \pm 4,11$ и $7,83 \pm 2,15$ нг/ммоль Cr соответственно, $p < 0,05$).

Выявлена взаимосвязь между степенью PH и уровнем ПКТ в моче. Так, в 1-й группе детей без признаков PH уровень ПКТ был достоверно ниже, чем в группе детей с PH ($2,56 \pm 0,5$ и $11,7 \pm 1,2$ нг/ммоль Cr соответственно, $p < 0,001$) (рис. 3). Можно предположить, что это связано с наличием и тяжестью повреждения паренхимы почек.

Об этом свидетельствует тот факт, что у детей без признаков PH определен достоверно более низкий уровень ПКТ в моче по сравнению с детьми с легкой (I–II) и тяжелой (III–IV) степенями PH ($p < 0,01$). При III–IV степени PH уровень ПКТ в моче был выше, чем при I–II степени PH, но не достоверно ($9,4 \pm 2,3$ и $11,8 \pm 2,1$ соответственно, $p > 0,05$) (рис. 4).

У 18 (72%) детей, по данным пробы Зимницкого, была выявлена нормостенурия, в том числе у 5 (27,8%) детей без PH, у 8 (44,4%) – с I–II степенью PH и у 5 (27,8%) – с III–IV степенью PH. Уровень ПКТ в этих группах не отличался от выявленных ранее закономерностей, а именно – низкий уровень ПКТ встречался у детей без PH ($2,1 \pm 0,37$) и наиболее высокий при III–IV степенях PH ($11,8 \pm 2,1$, $p < 0,01$, рис. 5). Сходные тенденции отмечены и в группе детей с гипостенурией. Гипостенурия была выявлена у 7 (28%) детей, в том числе у одного ребенка без PH (14,3%), 3 детей (42,9%) с I–II степенью PH и у 3 (42,9%) детей с III–IV степенью PH. В этой группе также уровни ПКТ в моче были наиболее высокими при III–IV степени PH ($15,9 \pm 0,9$).

и значительно выше, чем в группе детей с нормостенурией ($11,8 \pm 2,1$, $p < 0,01$, см. рис. 5).

Следовательно, чем больше нарушена концентрационная функция почек, а значит и выше степень поражения тубулоинтерстициальной ткани почек, тем более высок уровень ПКТ в моче, как при тяжелых, так и при легких степенях РН.

СКФ по Шварцу менее 90 мл/мин наблюдалась у 5 (26,31%) детей с РН, в том числе у 3 (60%) пациентов с III–IV степенью РН и у 2 (40%) пациентов с I–II степенью РН. СКФ более 90 мл/мин определялась у 6 (30%) детей без РН, у 9 (45%) детей с I–II степенью РН и у 5 (25%) пациентов с III–IV степенью РН. Установлено, что у детей со сниженной скоростью СКФ уровень ПКТ в моче был выше по сравнению с группой детей с нормальной СКФ ($p < 0,05$) (рис. 6). Внутри групп сохранялись те же закономерности, а именно – низкий уровень ПКТ у детей без РН ($4,8 \pm 1,9$) и наиболее высокий при III–IV степенях РН ($15,9 \pm 0,9$, $p < 0,01$, см. рис. 6). У детей с I–II степенью РН с нормостенурией и нормальной СКФ уровень ПКТ составил $9,4 \pm 2,3$ и $9,8 \pm 2,05$ нг/моль Сг соответственно, что достоверно ниже, чем при гипостенурии и сниженной СКФ у детей с III–IV степенью РН, где его уровень составил $15,9 \pm 0,9$ и $16,7 \pm 1,5$ нг/ммоль Сг соответственно ($p < 0,01$).

Следовательно, имеется обратная взаимосвязь СКФ и концентрационной функции почек с уровнем ПКТ. Вероятно, это связано с повреждением как гломерул, так и тубулоинтерстиция у детей со сниженной СКФ и гипостенурией и высоким уровнем ПКТ, что сопровождается как к повышению фильтрации ПКТ, так и к снижению его реабсорбции проксимальными канальцами, что в итоге приводит к повышению мочевого уровня ПКТ у детей с ПМР и с РН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика степени повреждения почечной паренхимы и адекватная терапия ИМС, особенно у детей с ПМР, очень сложна, а литературные данные противоречивы. Воспаление, возникающее на фоне тканевого повреждения, сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, выявление которых свидетельствуют о степени его тяжести [15–17]. В нашем исследовании мы определили, что уровень ПКТ в моче зависит от степени почечного повреждения и канальцевой дисфункции. Возможно, при рецидивирующей ИМС у детей с ПМР и РН развивается хронический воспалительный процесс в почках, который приводит к повышенному синтезу эндотоксинов и

провоспалительных цитокинов в результате их воздействия на щитовидную железу, что, в свою очередь, приводит к усилению синтеза ПКТ и повышению его уровня в крови. При этом в моче наблюдается повышение уровня ПКТ как за счет фильтрации через гломерулярный фильтр его большего количества, так и за счет нарушения его реабсорбции, обусловленного повреждением проксимальных канальцев нефрона [18]. По-видимому, с тяжестью повреждения нефрона и обусловлены различия в уровне ПКТ у детей с легкой и тяжелой степенями РН.

Несмотря на то, что роль ПКТ в воспалительной реакции и цитокиновом каскаде при почечном повреждении остается неизвестной, его использование в диагностике инфекции мочевой системы оценивается различными авторами чрезвычайно высоко [7–11, 14–17, 19, 20]. S. Leroy и соавт. определили стабильную зависимость между концентрацией ПКТ в крови и степенью ПМР и предложили использование ПКТ при обследовании больных с ИМС [9]. В то же время, положительную корреляцию между уровнем ПКТ в крови, острофазовыми показателями и ПМР у 52 детей с острым пиелонефритом отметили S. Bressan и соавт., но не нашли зависимость его от степени ПМР [21]. В отличие от авторов, нами была выявлена взаимосвязь уровня ПКТ в моче со степенью ПМР, а также со степенью активности воспалительного процесса в анамнезе и тяжестью РН. Нам представляется, что выявленная связь со степенью ПМР – косвенная, и уровень ПКТ в моче зависит, прежде всего, от тяжести РН и выраженности воспалительного, в том числе и латентно протекающего, процесса в почечной ткани. При определении ПКТ в моче в неактивную фазу пиелонефрита его уровень был повышенным у пациентов с ПМР и РН. Дополнительным подтверждением этого является выявленная взаимосвязь уровня ПКТ в моче и степени тяжести почечного повреждения. Наши исследования косвенно согласуются с исследованиями A. Kotoula и соавт. Авторы определили высокую корреляцию между ПКТ в крови у больных с почечными рубцами при сравнении с больными без рубцов и предложили использовать его как ранний маркер рубцевания почечной ткани [22].

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является «золотым» стандартом диагностики поражения почечной паренхимы, локализации очагов нефросклероза и определения классификации РН. Методом статической ДМСА-нефросцинтиграфии определяют 4 типа поражения почечной паренхимы [13, 23, 24]. В то же время, нефросцинтиграфия является дорогостоящим методом и не во всех

диагностических центрах имеется возможность ее проведения [23].

Так как наиболее высокий уровень ПКТ в моче наблюдался у детей с III–IV степенью РН и был почти в 6 раз выше, чем у детей без РН, по данным ДМСА-сцинтиграфии, определение ПКТ в моче может использоваться в качестве неинвазивного диагностического маркера тяжести почечного повреждения. В связи с этим определение ПКТ в моче у детей с ПМР и ИМС важно для раннего выявления больных с РН до или при невозможности проведения ДМСА-сцинтиграфии, что является дополнительным обоснованием для более углубленного их обследования и, возможно, изменения тактики наблюдения и лечения.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения роли ПКТ, как одного из диагностических маркеров повреждения почечной паренхимы, в первую очередь необходимо понять – отражает ли мочевого уровень ПКТ степень повреждения почечной ткани или латентное течение воспалительного процесса в ней?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен высокий уровень ПКТ в моче у детей с III–IV степенями, который оказался почти в 6 раз выше, чем у детей без РН (по данным ДМСА-нефросцинтиграфии). Можно предполагать, что его высокий уровень наблюдается у детей с воспалительным, в том числе и латентно протекающим тубулоинтерстициальным процессом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование ПКТ в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера повреждения паренхимы почек и определения латентно протекающего воспалительного процесса в почечной паренхиме при ПМР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D. et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26: 170-174
2. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG. et al. Production of novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; 304: 129-135
3. Adema GJ, Baas PD: A Novel Calcitonin-encoding mRNA is Produced by Alternative Processing of Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide-I. *The Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 7943-7948
4. Ghillani PP, Motte P, Troalen F. et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patient with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-6851
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 :515–518
6. Старовойтова ЕВ, Федоров АМ, Ботвиньева ВВ, Таточенко ВК. Значение маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей. *Детские инфекции* 2007; 6 (2): 20-25
7. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology* 2005; 20 (10): 1445–1448
8. Tuerlinckx D, Vander Borgh T. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection? *European Journal of Pediatrics* 2005; 164 (10): 651–652
9. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: A key marker in children with urinary tract infection. *Advances in urology* 2011; 2011: 397618
10. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Is serum procalcitonin able to predict long-term kidney morbidity from urinary tract infections in children? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008; 46 (10), 1358–1363
11. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK. et al. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155 (6): 875–881
12. Meisner M, Lohs T, Huettemann E. et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18 (2): 79–87
13. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I. et al. Pediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:37-41
14. Benador N, Siegrist C-A, Gendrel D. et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998; 102:1422–1425
15. Gervaix A, Galletto-Lacour A, Gueron T. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 507-511
16. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20 (1):83-87
17. Gurgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E. et al. Pro inflammatory cytokines and pro calcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1445-1448
18. Preas HL, Nylen ES, Snider RH. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001; 184:373-376
19. Nikfar R, Khotae G, Atee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatrics International* 2010; 52 (2): 196–198
20. Захарова ИН, Кучерова ВВ. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике микробно-воспалительных заболеваний почек. Актуальные проблемы детской нефрологии. *Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии* Оренбург; 2010: 130
21. Bressan S, Andreola B, Zucchetto P, Montini G. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr. Nephrology* 2009; 24: 1199-1204
22. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in the children with UTI: preliminary results. *International Urology and Nephrology* 2009; 41 (2):393-399
23. Karavanaki K, Haliotis FA, Haliotis FA. DMSA scintigraphy in febrile urinary tract infections could be omitted in children with low procalcitonin levels. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2007; 15 (6): 377–381
24. Аничкова ИВ, Папаян АВ. Рефлюкс-нефропатия. *Клиническая нефрология детского возраста* СПб.: Левша Санкт-Петербург 2008: 452-457

Поступила в редакцию 27.09.2012 г.
Принята в печать 11.10.2012 г.