

ническими заболеваниями почек с артериальной гипертензией. Визуализация в клинике 1996; июнь; 8: 32–37.

11. *Balow J.E., Tsokos G.C.* T and B lymphocyte function in patients with lupus nephritis: correlation with renal pathology. *Clin Nephrol* 1984; 21: 93–97.

12. *Bargman J.M.* Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: 3–15.

13. *Bouissou F., Palcoux J.B., Lejoup M.* et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 25.

14. *Burgess E.* Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: 26–32.

15. *Mostbeck G.H., Kain R., Mallek R., Derfler K., Walter R., Havelec L., Tscholakoff D.* Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation [published erratum appears in *J Ultrasound Med* 1991; Nov; 10 (11): 651]. *J Ultrasound Med* 1991; Apr; 10 (4): 189–194.

16. *Platt J.F., Rubin J.M., Ellis J.H.* Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and

biopsy parameters. *Radiology* 1997; Apr; 203 (1): 82–91.

17. *Ponticelli C., Passerini P.* Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595–604.

18. *Waldo F.B., Benfield M.R., Kobaut E.C.* et al. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Controlled, multi-center trials are needed in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 503–506.

Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей

Б.М. Махачев, А.А. Корсунский, И.М. Османов, В.В. Длин, Е.А. Филина
 Дагестанская медицинская академия, г. Махачкала;
 Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, г. Москва

Clinical significance of urine protein for early diagnostic of reflux-nephropathies in children

B.M. Mahachev, A.A. Korsunsky, I.M. Osmanov, V.V. Dlin, E.A. Filina

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, белки мочи, микроальбуминурия, ретинолсвязывающий белок, миоглобинурия.

У 60 детей от 3 месяцев до 14 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом определяли уровень белков в моче: микроальбумина, ретинол-связывающего белка, миоглобина. Больные были распределены на 2 группы – с первичным и вторичным ПМР. Установлена взаимосвязь уровня белков в моче с наличием рефлюкс-нефропатии, выраженностью ПМР. Не выявлено взаимосвязи уровня экскреции белков с мочой и наличия аномалии ОМС, инфекции ОМС (в анамнезе), двухстороннего ПМР. Наиболее высокочувствительным тестом для диагностики рефлюкс-нефропатии оказалось определение уровня микроальбуминурии. Для рефлюкс-нефропатии характерно повышение уровня микроальбумина в моче более 19,1 мг/л. Таким образом, использование определения уровня белков в моче, особенно микроальбумина, высокоинформативно для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии с целью своевременного проведения корректирующих мероприятий и снижения формирования хронической почечной недостаточности.

In 60 children from 3 month to 14 years old with bladder-ureteral reflux (BUR) the level of some proteins (microalbumin, retinol-connecting protein, myoglobin) in urine was determined.

The patients were divided into 2 groups: with primary and secondary BUR. A reciprocal correlation was found between the level of proteins in urine and the severity of BUR.

Частота пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей, по данным различных авторов, высока и составляет от 35 до 66,4% среди больных с аномалиями и инфекцией мочевой системы [1, 9, 14]. Важность ранней диагностики и лечения детей с ПМР обусловлена тем, что рефлюкс-нефропатия является одной из наиболее частых причин развития хронической почечной недостаточности у детей и взрослых [9].

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ
Телефон: 483-36-53
E-mail: nephrolog@pedklin.ru

Данные о частоте формирования рефлюкс-нефропатии неоднозначны, что связано с различными подходами к диагностике, с разной степенью выраженности ПМР. Кроме того, к развитию фокального интерстициального склероза, кроме ПМР, может привести хронический пиелонефрит и почечная гипоплазия [2]. У больных с ПМР развитие рефлюкс-нефропатии идет за счет развития очагового тубулоинтерстициального нефрита [5].

Для диагностики воспалительного поражения почек у детей с ПМР A. Kaminska et al. (2000) [6] показали высокую значимость определения уровня бета-2-микроглобулина в моче и крови. D.C. Hanbury et al. (1992) [4] установили высокое диагностическое значение протеинурии у детей с ПМР, осложнившимся развитием рефлюкс-нефропатии. C.D. Goonasekera et al. (1996) [3] у больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией после хирургической коррекции (реимплантации мочеточника) выявили взаимосвязь ретинол-связывающего белка с активностью ренина плазмы, систолическим АД и степенью склероза (одностороннего или двухстороннего), микроальбуминурия коррелировала с систолическим АД. Авторы считают, что повышенный уровень протеинурии, особенно ретинол-связывающего белка, у больных с рефлюкс-нефропатией зависит от клубочковой фильтрации. Их взаимосвязь с активностью ренина плазмы может быть объяснена с позиций сегментарной гиперперфузии. Установлена высокая информативность использования определения низкомолекулярных белков в моче для диагностики тубулярных дисфункций [11].

Хотя рефлюкс-нефропатия является одной из наиболее важных причин развития почечной недостаточности у подростков и людей молодого возраста, до настоящего времени не имеется достоверных маркеров, прогнозирующих течение рефлюкс-нефропатии [8]. Такими маркерами могут быть различные белки мочи, которые играют важную роль для диагностики рефлюкс-нефропатии [10]. У детей с рефлюкс-нефропатией наблюдается снижение почечного функционального резерва и нарастает микроальбуминурия даже после хирургического устранения ПМР высокой степени, что является неблагоприятным симптомом, указывающим на возможность дальнейшего снижения функции почек в этой группе детей [13]. S. Ota et al. (1996) [8] показали, что определение альфа-1-микроглобулина в моче можно использовать в качестве маркера, прогнозирующего течение рефлюкс-нефропатии, тогда как определение микроальбуминурии не позволяет этого делать. Сходные данные были получены R. Konda et al. (1997) [7], которые предложили использовать мочевого уровня альфа-1-микроглобулина в качестве предиктора риска снижения почечной функции у детей с рефлюкс-нефропатией даже при отсутствии значимой протеинурии. Авторами была доказана более высокая чувствительность этого метода по сравнению с уровнем в моче бета-2-микроглобулина и микроальбумина. Иные данные были получены P.A. Tomlinson et al. (1994) [12]: у детей с двухсторонним поражением почек наблюдалось повышение уровня экскреции ретинол-связывающего белка и альбуминурия. Уровень ретинол-связывающего белка в моче отражал степень прогрессирования рефлюкс-нефропатии. По мнению авторов, тубулярная

дисфункция имеет связь с гиперперфузией в нефроне при двухстороннем поражении почек.

Таким образом, имеющиеся немногочисленные данные литературы указывают на возможность использования уровня отдельных белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии, а также для контроля за ее течением. Настоящее исследование было проведено для определения клинического значения уровня белков в моче для ранней диагностики и прогнозирования течения рефлюкс-нефропатии. Основной задачей работы явился поиск неинвазивного информативного способа диагностики рефлюкс-нефропатии у детей до появления, прежде всего, нефросцинтиграфических признаков поражения почек.

Материалы и методы

Нами обследовано 60 детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, в том числе 25 – с первичным ПМР (1-я группа) и 35 – с вторичным ПМР (2-я группа). Все дети на момент обследования находились в стадии клинико-лабораторной ремиссии воспалительного процесса в почках. Среди них было 15 мальчиков и 43 девочки.

Среди обследованной группы больных преобладали дети в возрасте с 3 до 12 лет. До года было всего 4 ребенка, а старше 12 лет – 5 пациентов (табл. 1).

У больных с первичным и вторичным ПМР высокие его степени встречались в 2,5 раза чаще, чем ПМР 1–2-й степени. В группе детей с врожденным ПМР чаще наблюдался двухсторонний ПМР – почти в половине случаев по сравнению с больными из группы со вторичным ПМР (табл. 2).

Состояние почечной паренхимы оценивалось на основании рентгенологического обследования (экскреторная урография) и ультразвукового обследования. У 34 пациентов была проведена статическая нефросцинтиграфия с ДМСА.

У всех больных проведено определение уровня в утренней моче микроальбумина, ретинол-связывающего белка и миоглобина.

Определение микроальбуминурии проводилось

Таблица 1
Возраст обследованных детей (n = 60)

Возраст на момент обследования	Количество	
	абс.	%
До 6 месяцев	2	3,3
6–12 месяцев	2	3,3
1–3 года	6	10,0
3–7 лет	22	36,7
7–12 лет	23	38,4
Более 12 лет	5	8,3

Таблица 2
Выраженность ПМР и частота двухстороннего ПМР у обследованных детей

Выраженность ПМР	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 35)	
	абс.	%	абс.	%
1–2-й степени	7	28,0	10	28,6
3–5-й степени	18	72,0*	25	71,4*
Количество двухстороннего ПМР	12 (48%)		9 (25,7%)	

* – $p < 0,05$ в изучаемых группах.

на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы «Эббот» (США) с наборами фирмы «Randox» (Великобритания) иммуноферментным методом.

Миоглобинурия определялась в моче иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Иммунотех» на иммуноферментном анализаторе «Униплан-3Т» (США).

Ретинол-связывающий белок (РСБ) определялся в моче иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Randox» на иммуноферментном анализаторе «Униплан-3Т» (США).

Для исследования микроальбуминурии, миоглобинурии и РСБ использовалась вторая утренняя порция мочи, образцы которой хранили при температуре -20°C непосредственно до момента проведения анализа.

Для определения нормальных значений экскреции с мочой изучаемых белков были проведены исследования у 15 практически здоровых детей, которые достоверно не отличались по возрасту и полу от основных групп. Исследование у детей контрольной группы показало, что уровень микроальбуминурии у них составил $8,8 \pm 2,6$ мг/л, миоглобина – $7,8 \pm 0,9$ нг/мл, РСБ – $102,9 \pm 13,5$ мкг/л мочи.

Результаты исследования

Анализ среднего уровня экскреции белков с мочой показал, что у детей 1-й группы достоверно выше был средний уровень повышения экскреции с мочой микроальбумина, миоглобина и ретинол-связывающего белка, чем во 2-й группе (табл. 3). Во 2-й группе так же средний уровень белков в моче был выше по сравнению с нормальными значениями.

У всех детей 1-й группы и у большинства 2-й группы было повышение экскреции с мочой всех изучаемых белков ($M \pm \delta$) по сравнению с нормальными значениями (рис. 1). Частота повышения уровня экскреции с мочой различных белков внутри групп отличалась незначительно, что указывает на их высокую чувствительность и специфичность. Более чем у 2/3 детей 2-й группы наблюдалось повышение уровня экскреции белков с мочой.

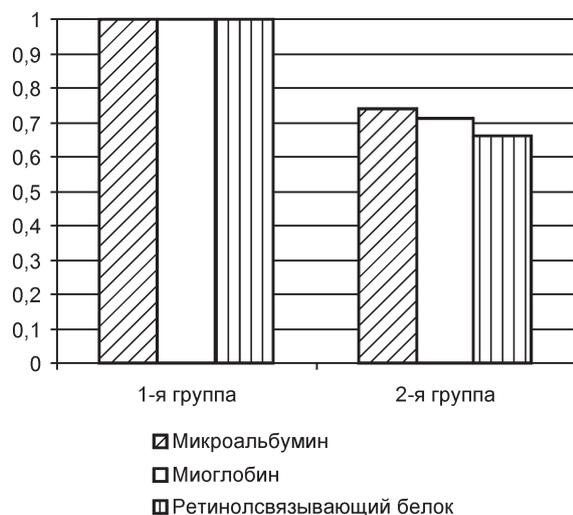


Рис. 1. Частота повышенного уровня экскреции белков с мочой у детей в изучаемых группах

Таблица 3

Уровень экскреции белков с мочой ($M \pm m$) у детей изучаемых групп

Группы	Уровень белков в моче		
	микроальбумин (мг/л)	миоглобин (нг/мл)	ретинол-связывающий белок (мкг/л)
1. Первичный ПМР (n = 25)	$65,9 \pm 10,5$	$49,3 \pm 5,2$	$276,2 \pm 34,6$
2. Вторичный ПМР (n = 35)	$31,4 \pm 5,4$	$27,1 \pm 4,1$	$156,2 \pm 16,3$
3. Норма	$8,8 \pm 2,6$	$7,8 \pm 0,9$	$102,9 \pm 13,5$
p_{1-2}	<0,01	<0,01	<0,01
p_{1-3}	<0,01	<0,01	<0,01
p_{2-3}	<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 4

Уровень экскреции белков с мочой ($M \pm m$) у детей в зависимости от степени ПМР

Группы	Уровень белков в моче		
	микроальбумин (мг/л)	миоглобин (нг/мл)	ретинол-связывающий белок (мкг/л)
1. ПМР 3–5-й степени (n = 43)	$49,2 \pm 9,6$	$40,6 \pm 7,4$	$270,4 \pm 51,2$
2. ПМР 1–2-й степени (n = 17)	$37,1 \pm 7,9$	$25,6 \pm 6,9$	$172,5 \pm 24,5$
3. Норма	$8,8 \pm 2,6$	$7,8 \pm 0,9$	$102,9 \pm 23,5$
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}	<0,01	<0,01	<0,01
p_{2-3}	<0,01	<0,05	<0,05

Установлена взаимосвязь уровня экскреции изучаемых белков в моче от степени ПМР: у детей с 3–5-й степенью более чем в два раза чаще (хотя и недостоверно, $p < 0,01$) наблюдалось повышение уровня этих белков в моче (табл. 4, рис. 2). Необходимо отметить, что все обследования проводились в период ремиссии пиелонефрита (не менее 4 недель ремиссии).

Проведен анализ уровня экскреции белков с мочой в зависимости от наличия и степени выраженности рефлюкс-нефропатии (РН). Установлена четкая взаимосвязь и высокая чувствительность изучаемых белков,

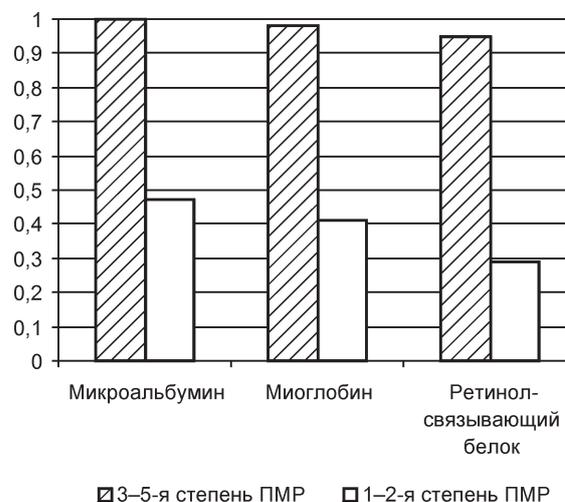


Рис. 2. Частота повышенного уровня экскреции изучаемых белков с мочой в зависимости от степени ПМР

особенно альбумина, для диагностики этого состояния (табл. 5). Сопоставления проведены у больных (34 ребенка) с полным обследованием для диагностики и определения степени рефлюкс-нефропатии (эхолокация почек, урография, статическая нефросцинтиграфия). Среди этой группы у 26 детей (76,5%) была диагностирована рефлюкс-нефропатия различной степени выраженности. У остальных пациентов данных за рефлюкс-нефропатию не было выявлено.

Установлено достоверное повышение уровня экскреции с мочой всех изучаемых белков у детей с рефлюкс-нефропатией 3–4-й и 1–2-й степени. У детей без рефлюкс-нефропатии средний уровень экскреции изучаемых белков достоверно не отличался от нормы,

Таблица 5
Уровень экскреции белков с мочой (M ± m) у детей с рефлюкс-нефропатией

Группы	Уровень белков в моче		
	микроальбумин (мг/л)	миоглобин (нг/мл)	ретинолсвязывающий белок (дг/л)
1. Рефлюкс-нефропатия 3–4-й степени (n = 15)	54,3 ± 6,7	48,1 ± 8,7	305,1 ± 49,9
2. Рефлюкс-нефропатия 1–2-й степени (n = 11)	36,3 ± 5,2	26,1 ± 4,1	179,1 ± 21,1
3. Рефлюкс-нефропатия не обнаружена (n = 8)	14,2 ± 2,1	12,4 ± 3,5	123,1 ± 14,4
4. Норма	8,8 ± 2,6	7,8 ± 0,9	102,9 ± 23,5
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,01	<0,01	<0,01
p ₁₋₄	<0,01	<0,01	<0,01
p ₂₋₃	<0,01	<0,05	<0,05
p ₂₋₄	<0,01	<0,02	<0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 6
Уровень экскреции изучаемых белков с мочой (M ± m) в изучаемой группе детей

Группы	Уровень белков в моче		
	микроальбумин (мг/л)	миоглобин (нг/мл)	ретинолсвязывающий белок (дг/л)
1. Аномалия ОМС есть (n = 15)	43,5 ± 9,4	41,2 ± 5,7	257,2 ± 26,1
2. Аномалия ОМС нет (n = 45)	46,5 ± 5,3	34,7 ± 5,4	237,8 ± 16,9
3. Инфекция ОМС есть (n = 51)	45,9 ± 9,4	36,2 ± 6,0	244,2 ± 21,5
4. Инфекция ОМС нет (n = 9)	45,0 ± 6,3	37,2 ± 5,3	234,0 ± 19,9
5. ПМР двухсторонний (n = 21)	47,8 ± 8,3	37,4 ± 5,6	246,3 ± 19,3
6. ПМР односторонний (n = 39)	44,7 ± 7,2	35,8 ± 6,2	240,7 ± 21,1
7. Протеинурия есть (n = 8)	67,8 ± 8,9*	65,2 ± 6,1**	298,4 ± 24,7*
8. Протеинурия нет (n = 52)	42,4 ± 6,3	31,9 ± 4,2	234,1 ± 15,1

* – p < 0,05; ** – p < 0,01 в 7-й и 8-й группах.

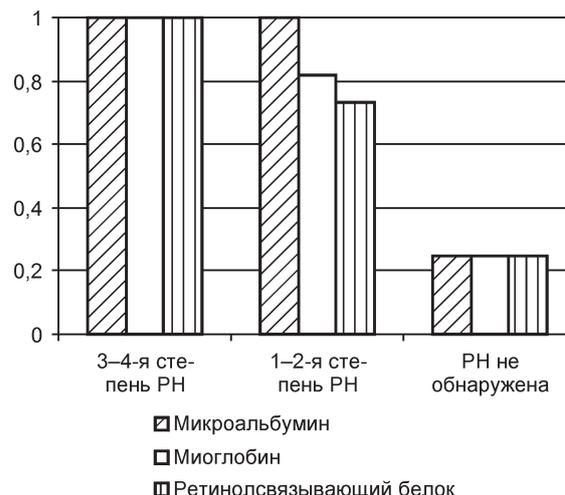


Рис. 3. Частота повышенного уровня экскреции с мочой белков в зависимости от выраженности РН

хотя и наблюдалась тенденция к более высоким показателям за счет высокой экскреции белков с мочой у двух пациентов – более чем в два раза от нормальных значений (рис. 3). Можно предположить, что у этих пациентов имеет место ранняя стадия рефлюкс-нефропатии, которая другими методами не диагностируется. Следовательно, чувствительность статической нефросцинтиграфии для диагностики рефлюкс-нефропатии составляет 92,9%.

У всех детей с рефлюкс-нефропатией 3–4-й степени установлено повышение экскреции изучаемых белков с мочой (M ± m), а при рефлюкс-нефропатии 1–2-й степени у 100% была повышена экскреция с мочой микроальбумина, у 82% – миоглобина и только у 73% – РСБ.

Проведен анализ взаимосвязи уровня экскреции белков с мочой и наличия аномалии органов мочевой системы (ОМС), инфекции ОМС (в анамнезе), двухстороннего ПМР и протеинурии у 60 детей (табл. 6).

Установлено, что уровень экскреции изучаемых белков в моче не зависел от наличия аномалии ОМС, инфекции ОМС (в анамнезе), двухстороннего ПМР. У детей с протеинурией уровень изучаемых белков в моче был достоверно выше. У всех этих детей по данным урографии, УЗИ почек и нефросцинтиграфии имела место рефлюкс-нефропатия 1–2-й степени (2 ребенка) и 3–4-й степени (6 детей). Следовательно, протеинурия выявляется у детей с рефлюкс-нефропатией, но чувствительность этого метода низка – около 30%.

Обсуждение результатов исследования и заключение

Проведенные исследования показали взаимосвязь уровня экскреции изучаемых белков с мочой от степени выраженности ПМР и наличия рефлюкс-нефропатии. Оказалось, что частота рефлюкс-нефропатии и повышенный уровень выведения белков с мочой выше у пациентов с первичным ПМР, чем со вторичным. Определение уровня выведения белков с мочой, особенно микроальбуминурии, является весьма чувствительным методом для диагностики ранних стадий рефлюкс-нефропатии. Более того, у 2 детей, не имевших признаков

рефлюкс-нефропатии по данным статической нефросцинтиграфии, установлено двукратное увеличение экскреции с мочой изучаемых белков. Не выявлено взаимосвязи уровня белков в моче и наличия аномалии ОМС, инфекции ОМС (в анамнезе), двухстороннего ПМР. Полученные нами данные об отсутствии взаимосвязи экскреции белков с двухсторонним ПМР противоречат результатам, представленным Р.А. Tomlinson et al. (1994) [12] в отношении ретинол-связывающего белка и альбуминурии. Возможно, это связано с различными подходами к формированию групп пациентов для обследования. Чувствительность протеинурии для диагностики рефлюкс-нефропатии невысока и составляет всего 30%. Эти данные противоречат исследованиям D.C. Hanbury et al. (1992) [4], которые установили высокое диагностическое значение протеинурии у детей с ПМР, осложнившимся развитием рефлюкс-нефропатии. Однако соответствуют данным, полученным Р.А. Tomlinson (1992) [10] и S. Ota et al. (1996) [8], о высокой диагностической значимости определения экскреции белков в моче.

Таким образом, наиболее высокочувствительным тестом для диагностики рефлюкс-нефропатии является определение уровня микроальбуминурии. Для рефлюкс-нефропатии характерно повышение уровня микроальбумина более 19,1 мг/л при отсутствии признаков инфекции мочевой системы. Чувствительность более 95%. Для миоглобина этот уровень составляет 22,2 нг/мл (чувствительность менее 70%) и для ретинол-связывающего белка – 163,8 мкг/л (чувствительность менее 50%). Полученные данные указывают на возможность наличия начальных стадий формирования рефлюкс-нефропатии еще у двух пациентов, которые вошли в группу больных, у которых рефлюкс-нефропатия доступными методами не обнаружена. Это свидетельствует о высокой чувствительности определения некоторых белков в моче, в первую очередь – микроальбуминурии, для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии. Можно предположить, что исследование экскреции с мочой белков позволяет выявить рефлюкс-нефропатию на более ранних стадиях заболевания. Поэтому данную методику целесообразно внедрять в стационарах и диагностических центрах для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии. Обязательным условием является обследование в период ремиссии инфекции ОМС и пиелонефрита, учитывая высокую чувствительность этих диагностических методов.

В заключение следует отметить, что важной является

не только ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии, но и выявление достоверных маркеров, прогнозирующих течение рефлюкс-нефропатии [8]. Такими маркерами могут быть различные белки мочи, которые играют важную роль в ранней диагностике рефлюкс-нефропатии [10].

Литература

1. Аничкова И.В. Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1997: 18.
2. Cochot P., Dubourg L., Bouvier R. et al. Parenchymatous cicatrix and urinary tract infection: physiopathology and clinical implications. Arch Pediatr 1998; 5 (3): 290S–295S.
3. Goonasekera C.D., Shab V., Dillon M.J. Tubular proteinuria in reflux nephropathy: post ureteric reimplantation. Pediatr Nephrol 1996; 10 (5): 559–563.
4. Hanbury D.C., Calvin J. Proteinuria and enzymuria in vesicoureteric reflux. Br J Urol 1992; 70 (6): 603–609.
5. Jones C.L., Eddy A.A. Tubulointerstitial nephritis. Pediatr Nephrol 1992; 6 (6): 572–586.
6. Kaminska A., Jung A., Olszewski S. et al. Beta-2 microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections. Pol Merkuriusz Lek 2000; 8 (46): 240–241.
7. Konda R., Sakai K., Ota S. et al. Urinary excretion of epidermal growth factor in children with reflux nephropathy. J Urology 1997; 157 (6): 2282–2286.
8. Ota S., Konda R., Sakai K. et al. Renal function in children with reflux nephropathy followed up more than 10 years after disappearance of vesicoureteral reflux: usefulness of alfa 1-microglobulin as a marker to predict the prognosis of these children. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1996; 87 (11): 1236–1242.
9. Schulman S.L., Snyder H.M. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy in children. Curr Opin Pediatr 1993; 5 (2): 191–197.
10. Tomlinson P.A. Low molecular weight proteins in children with renal disease. Pediatr Nephrology 1992; 6 (6): 565–571.
11. Tomlinson P.A. The use of low molecular weight proteins in the diagnosis of renal tubular dysfunction in children. MD. The University of Auckland. 1996: 234.
12. Tomlinson P.A., Smellie J.M., Prescod N. et al. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. Pediatr Nephrology 1994; 8 (1): 21–25.
13. Valles P., Cruzado M. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction. Medicina (B Aires) 1993; 53 (6): 507–513.
14. Yen C.W., Chen D.H. Urinary tract infection in children. J Microbiol Immunol Infect 1999; 32 (3): 199–205.