

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель научно- технического совета
Министерства здравоохранения

_____ Ш.К. Атаджанов
« _____ » _____ 2024 г.

ИСМОИЛОВА ЗИЁДА АКТАМОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID- 19
(МОНОГРАФИЯ)**

Ташкент– 2024

Автор: **Исмоилова З.А.**-старший преподаватель кафедры
Педиатрии и ВСД Ургенчского филиала ТМА

Рецензенты: **Миррахимова М.Х.**–заведующий кафедрой
Детских болезней ТМА д.м.н. доцент
Алимухаммедова М.Р.–доцент кафедры
Педиатрии и ВСД Ургенчского филиала ТМА, к.м.н.

В монографии изложены аспекты нефрологических исследований повреждений почек у детей перенесших COVID-19. Исследованы характер, особенности течения, осложнения и исходострого пиелонефрита у детей развившегося перенесшихкоронавирусной инфекции.

Разработан алгоритм экспертных действий и рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения острого пиелонефрита у детей перенесших COVID-19. Монография предназначена для педиатров, преподавателей кафедры педиатрии медицинских ВУЗов, резидентов магистратуры и клинических ординаторов. Представляет интерес для врачей клиницистов нефрологов и педиатров.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКОСМ	-	антикристаллообразующая среда мочи
ТК	-	титрационная кислотность
ЗПТ	-	заменное переливание тромбоцитов
ДНСГ	-	динамическая нефросцинтиграфия
ОКК	-	оксалатно – кальциевая кристаллурия
ОМС	-	органы мочевыделительной системы
ТИИ	-	тубулоинтерстициальные изменения
ТИПП	-	тубулоинтерстициальное повреждение почек
УП	-	угроза прерывания
ЦИК	-	циркулирующий иммунный комплекс
ФНО-а	-	фактор некроза опухоли-альфа
ФСП	-	функциональное состояние почек
CRP	-	цитопротекторный рецептор
IFNAR	-	интерферон первого типа
MIS-C	-	мультисистемный воспалительный синдром
NGAL	-	липокалин-2 ассоциированный с нейтрофильной желатиназой
P-ANCA	-	перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
PDGF	-	фактор роста тромбоцитов
RT-PCR	-	Ретест-ПЦР
SARS-Cov-2	-	тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2
STAT1	-	белок-трансммиттер
TGF-β	-	трансформирующий фактор роста – бетта
TMPRSS2	-	Трансмембранная протеаза серин 2
TNF-а	-	фактор некротизации опухоли-а
VEGF	-	фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Данная патология склонна к рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием острой почечной недостаточности, приводящих к инвалидизации организма и требующих экстраординарных вмешательств. По данным ряда авторов, в настоящее время установлено, что важным компонентом патогенеза ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 является вирусное деструктивное поражение в ренальной интерстициальной ткани (Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., 2020).

В развитии ренальной патологии на фоне Covid- 19 у детей имеют значение поражение не только канальцевого аппарата, но и клубочков и всех сосудов ренальной интерстициальной ткани. Этот феномен вызывает деструктивный процесс мозгового слоя переходящий в интерстициальный фиброз с вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона (Галкина О.В.,2016; Горшкова Е.Г., Кривич М.Б., 2017). Однако наблюдения ведущих нефрологов свидетельствует, что острое течение определяется у 30% пациентов, причем у 50% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех месяцев после первого эпизода (Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., 2018). Вероятно, единая схема лечения, несмотря на все достоинства, не всегда определяет положительный результат лечения (Попова Е.В., 2017; Мухтаров Т.А., 2019). Эти данные свидетельствуют о необходимости применения новых методов лечения при ренальной патологии развившейся на фоне COVID- 19 с учётом клинических особенностей этого заболевания (Попова Е.В., 2018; Смирнова Н.Н., 2019).

В Узбекистане оценка показателей функционального состояния почек, цитокинового профиля и NGAL у больных с ренальной патологией развившейся на фоне COVID-19 изучены в основном у людей старшего возраста, но у детей полноценно не изучены (Зуфаров Ш.А. и соавт., 2021; Шарипов Т.А., 2022).

Исходя из вышеизложенных, возможно проведения научных исследований направленных на предупреждения развития острой почечной недостаточности путем ранней оценки функционального состояния почек, изучения показателей цитокинового профиля и NGAL у детей больных с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 и повышение эффективности методов лечения.

ГЛАВА I. ХАРАКТЕР ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

§1.1. Некоторые аспекты развития ренальной патологии перенесших COVID-19 у детей

Коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) является новой проблемой здравоохранения во всем мире, потенциально поражающий все органы, включая почки. Большинство отчетов о почечных проявлениях перенесших данной инфекции были проведены в основном среди взрослого и пожилого возраста, тогда как исследования среди детского населения единичны [95, 97]. Болезнь почек в конечной стадии (ESRD), является угрожающим жизни состоянием, особенно, когда она связана с коронавирусной инфекцией [96].

В то время, как данные, касающиеся эпидемиологии, патофизиологии, факторов риска и прогноза у взрослых с

гистопатологией почек после острой инфекции COVID-19 на сегодняшний день хорошо известны, остается значительный пробел в изучении эндогенных патологических почечных проявлений у детей после острой инфекции COVID-19 [100].

Данные из нескольких европейских стран показали одинаковое количество случаев заболевания среди мужчин и женщин, однако у мужчин заболевание протекало более тяжело.

Результаты исследований DongY, MoX, HuY, QiX, JiangF, JiangZ, проведенные у 287 пациентов, показали, что у поступивших в больницу Ханькоу, Ухань, Китай, обнаружена более высокая частота ОПП (19,6%) у пациентов с COVID-19 и значительное увеличение риска смертности по сравнению с пациентами COVID-19 без ОПП [141,143]. Это также свидетельствует о значительной корреляции между выживаемостью и функцией почек.

У взрослых пациентов с COVID-19 ОПП связано с развитием ОП и ОТИН с повышенным риском смертности даже после выздоровления (из-за возраста, пола и сопутствующих заболеваний). Помимо этих причин, также предполагалось, что заболевание было вызвано сопутствующим коморбидом или прямой инвазией вирусного материала в паренхиму почки.

В данном исследовании коморбидными факторами были несколько врожденных заболеваний, таких как тетрада Фалло, полный дефект атриовентрикулярной перегородки, внутрипеченочный желтушный холестаз с микроцефалией, диафрагмальная грыжа и туберкулез.

Интересно, что некоторые результаты посмертной гистопатологии указывали на повреждение почечной ткани у пациентов при COVID-19, которые ранее не были обнаружены при обычном обследовании (повышенный уровень мочевины или креатинина), что указывает на возможность субклинического ОПП.

Однако, рядом авторов отмечено, что некоторые пациенты COVID-19 с ОПП поступают в больницу с жалобами на рвоту и диарею. В этих случаях было предположение, что это связано с преренальной проблемой. Белок вирусных шипов связывается с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ2), прикрепленным к внешней поверхности клеток в легких, эндотелии сосудов, почках, сердце и кишечнике, при этом он активирует ангиотензин II. Трансмембранная протеаза серин -2 (TMPRSS2) расщепляет и праймерирует белок- S, позволяя высвободить вирусные слитые пептиды, тем самым способствуя слиянию мембран. Поэтому считается, что совместная экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 играет важную роль в обеспечении проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева [103, 104, 147].

Ки и коллеги описали характеристики 36 госпитализированных детей (в возрасте 0–16 лет) с COVID-19 в Китае, и ни у одного из них не было сообщений о почечной дисфункции, определяемой уровнем креатинина в сыворотке выше 110 мкмоль/л или мочевиной в сыворотке выше 7 ммоль/л. Вентиляция легких у детей в условиях данного патологического процесса менее нарушена, с меньшим системным вовлечением и почечной дисфункцией по сравнению со взрослыми.

По результатам исследовательских работ, полученных SuH, YangM, WanC, YiL, TangF, ZhuH. стало известно, что у больных детей

меньшая резистентность к короновирусной инфекции связана незрелостью иммунной системы и рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2), которые представляют собой область взаимодействия SARS-CoV-2 [149, 152].

Распространенность ренальной патологии среди больных с тяжелым течением составила 10,5%, нарушение почечной функции характеризовалось быстрой нормализацией диуреза и азотемии без проведения специальной ренальной терапии. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение анализа клинико-лабораторных показателей и возможных осложнений COVID-19 у пациентов детского возраста.

С момента начала пандемии COVID-19, описаны новые или рецидивирующие подоцитопатии, гломерулярные болезни и другие внутрпочечные патологии у детей после или перенесших острой инфекции COVID-19. В некоторых случаях имеются подтверждения биопсией почек, в то время, как в подавляющем большинстве – диагноз является эмпирическим, установленным на основании анамнеза, характерного для заболеваний почек, неинвазивных исследований и ответной реакции на лечение (*exuvantibus*) [98, 99].

Также, можно предположить, что дети с сопутствующими заболеваниями, такими как врожденные пороки сердца и врожденные заболевания почек, а также пациенты с почечной трансплантацией имеют более высокий риск развития острого почечного воспаления. Пациенты, перенесшие трансплантацию, имеют более высокий риск почечных осложнений при симптоматическом COVID-19.

Ренальная патология чаще встречалась у детей младшего возраста и у лиц с сопутствующими заболеваниями. У небольшой части детей с ренальной патологией развившейся перенесших COVID-19 к моменту

выписки развивалась острая почечная недостаточность. Тем не менее, она протекала мягче, чем у взрослых, с меньшей потребностью в ЗПТ.

Недавний отчет многоцентрового эпидемиологического исследования критически больных детей (исследование САКЕ) показал, что ОПН имело место у 18% включенных пациентов, хоть и была представлена скудная информация о классификации и степени тяжести.

Различные авторы показали, что циркулирующие уровни АПФ2 были выше у мальчиков, чем у девочек с заболеваниями почек [100, 102]. Для анализов использовались данные сети эпиднадзора за госпитализацией, связанной с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-NET), среди детей и подростков США в возрасте 0-17 лет. Различные поражения почек у детей страдающих этим заболеванием, может быть как легкой степени, проявляться протеинурией или бессимптомной гематурией, так и протекать в тяжелой форме, в такой как ОПН.

Анализ транскриптома показал высокую коэкспрессию АПФ2 и TMPRSS2 в подоцитах и клетках прямых канальцев. В результате вирусной инвазии SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое действие на эти типы клеток почек. Количественная оценка вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях при вскрытии пациентов, умерших от COVID-19, показывает тропизм к почечной ткани, особенно у тех, у кого поражено более двух систем, и это не связано с хроническим заболеванием почек. Вирусная нагрузка обнаруживается во всех отделах почек с очевидным сродством к клубочкам [105, 106].

По данным других авторов выявлено значительное повышение С-реактивного белка (CRP) и снижение количество тромбоцитов в группе.

Это состояние, вероятно, коррелирует с развитием процесса цитокинового шторма, который вовлекает в увеличение провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор некротизации опухоли- α (TNF- α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), IL-10, и растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR) [112, 115]. Такое высвобождение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов и стимуляция плазминогена с активацией антитромбина-III приводит к нарушению свертывания крови и увеличению тромбообразования, которое возникает на более поздних стадиях [120]. Поэтому фибринолитические факторы и фибриноген истощаются, а образование тромбов и кровотечение, связанное с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) происходят одновременно.

Во время преобладания омикрона у 63% госпитализированных младенцев и детей не было сопутствующих заболеваний; на младенцев в возрасте <6 месяцев приходилось 44% госпитализаций, хотя различий в показателях тяжести по возрасту не наблюдалось [121, 122]. Данные показали, что COVID-19 был более летальным у мальчиков, чем у девочек, со смертностью 2,8% и 1,7%, соответственно.

По данным других исследований, младенцы были более восприимчивы к инфекции COVID-19. Поэтому у них наблюдались симптомы тяжелого течения болезни, особенно с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися снижением функции почек, о чем свидетельствовало повышение уровня креатинина в сыворотке крови, которое доказывало о наличии тенденции инфекции SARS-CoV-2 поражать почки, что проявляется снижением скорости клубочковой

филтрации (СКФ), где у больных с тяжелым течением она была ниже (49,59 мл / мин / 1,73 м²) по сравнению с не тяжелым (113 мл/мин/1,73 м²), однако статистически незначима ($p = 0,521$). При данной патологии SARS-CoV-2 были обнаружены значимые высокие уровни СРБ и низкие уровни тромбоцитов ($p < 0,05$) [122].

Кроме того, дети, нуждающиеся в интенсивной жидкостной реанимации, подвержены риску перегрузки объемом, которое обуславливает развитие почечных осложнений [141, 143]. Острая почечная недостаточность (ОПН) является осложнением COVID-19, и патофизиология ОПН при COVID-19 представляется многофакторной [105, 124].

У детей в условиях COVID-19 ОП и ОТИН возникали примерно у одной пятой наших госпитализированных детей и более чем у трети детей, нуждавшихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии [161, 164].

Хотя эти предположения в целом носят спекулятивный характер, доказательств в отношении этих аспектов растет. Потенциальные механизмы повреждения почки этих пациентов могут быть рассмотрены в рамках 5 основных категорий:

1. Обезвоживание: вторично из-за снижения потребления жидкости, рвоты, диареи и чрезмерного использования мочегонных средств для поддержания легких "сухими". Все это предрасполагает пациента к развитию ОПН.

2. Синдром цитокинового шторма: в частности, у пациентов с COVID-19 описаны высокие концентрации интерлейкина-6, особенно когда заболевание легких достигает критериев синдрома острого респираторного заболевания (ОРВИ). У пациентов с цитокиновым

штормом ОПП может возникнуть из-за воспаления почек, повышенной проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока [129].

3. Системные побочные эффекты вируса: недавние первые сообщения показали возможность, подтвержденную гистопатологическими результатами, вируса SARS-COV-2 **непосредственно поражать проксимальные каналцы** [140, 161].

4. Использование нефротоксичных препаратов (а именно противовирусных и гидроксихлорохинов), при применении специфического лечения COVID-19, является одним из факторов развития ренальной патологии. Как и при ОПП не связанной с COVID-19 этиологией, необходимо уделять пристальное внимание использованию нефротоксичных препаратов, следить за их уровнем и сократить их применение. Необходимо сокращение их применения у пациентов с высоким риском, особенно в условиях перегрузки жидкостью и кумулятивного эффекта.

MastrangeloAntonio, MorelloWilliam, VidalEnrico из когорты пациентов с ОП выявили у 33% больных аномальные результаты УЗИ в виде увеличения размеров почек у детей больше 95-го перцентиля. Точная распространенность ОП среди пациентов с COVID-19 до некоторого времени была неизвестна, так в первоначальных отчетах из Китая сообщалось о низкой ее распространенности -0,5%, однако, по данным более поздних исследований выяснилось, что распространенность возросла до 19% [124, 129].

При тщательном сборе данных распространенность ОТИН, по видимому, оказалась еще выше. В двух крупных многоцентровых исследованиях, проведенных в Нью-Йорке, ОТИН был зарегистрирован

у 22,2 и 36,6% из 5700 пациентов (взрослых и детей) и 5449 (только взрослых) пациентов соответственно.

В Великобритании примерно у половины госпитализированных детей с COVID-19 выявлены признаки почечной дисфункции, и у более четверти больных показатели соответствовали диагностическим критериям ОТИН. В другой когорте ОТИН был зарегистрирован у 46% из 3235 госпитализированных пациентов. В когорте из 52 детей у 46 % уровень креатинина в сыворотке крови превышал верхнюю границу нормы, а у 29 % состояние больных III степени активности ОТИН, хотя ни одному из них не потребовалась ЗПТ [134, 140].

Новый синдром, который в настоящее время называется мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C), был признан клиницистами в Великобритании с апреля 2020 года. Он описывает раннее здоровых детей с тяжелым системным воспалительным синдромом после положительного анализа на одновременную или недавнюю инфекцию COVID-19 [153]. Острая почечная недостаточность (ОПН) являются важными проблемами здравоохранения, и в некоторых исследованиях оценивалась связь между этими нарушениями и смертностью у пациентов от COVID-19. MIS-C значительно ассоциируется с проявлениями острого почечного повреждения у детей, причем в обсервационных исследованиях сообщалось о частоте встречаемости ее до 60% [162].

В настоящее время, ведутся активные исследования по дифференциации проявлений ОППу детей от MIS-C после инфекции COVID-19, и ОПП от прямого внутреннего повреждения почек в результате первичной инфекции COVID-19, при этом клинические особенности этих двух случаев совпадают [163].

При клинически тяжелом проявлении COVID-19 высвобождается ряд провоспалительных факторов, что приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу.

Анализ выживаемости показал, что у пациентов с COVID-19 с ОПН выживаемость была снижена по сравнению с пациентами без ОПН. Множественная логистическая регрессия показала, что предикторами ОПН у пациентов с COVID-19 были осложнения, такие как дыхательная недостаточность и острое повреждение миокарда, а также более высокие уровни креатинина во время госпитализации.

Таким образом, необходим контроль за ренальными функциями у всех поступивших в стационар больных с COVID-19, при этом предупредить развитие механизмов, ухудшающих функции почек, таких как гиповолемия и применение нефротоксичных средств.

§1.2. Функциональные предпосылки развития острой нефрологической патологии у детей

Сегодняшняя нефрология борется с проблемой увеличения детей с острыми ренальными нарушениями [145, 150, 3, 7, 8, 25, 79].

Хорошо известные параметры, такие как гиперкреатининемия, протеинурия, данные нефросцинтиграфии, указывают на наличие ренальной патологии, когда целью терапии становится стабилизация, а не полное восстановление ренального нарушения [9, 13, 113, 116].

Начальные показатели деятельности регистра Республики Узбекистан ОПН у детей указали на прогрессирование роста больных (с 1405 до 3500 детей) от 0 до 18 лет [10, 14]. Повышение количества детей ОПН определяется и по областям РФ [28]. Если в 2010г. по нашей

планете насчитывалось 25 млн. детей с ОПН, то к 2020 г. Отмечен рост их количества до 35 млн. [45].

Разработанная специалистами Национального Почечного Фонда США концепция, которая сформированна на основе превентивного подходак почечной патологии, принята не только нефрологическими сообществами мира, но и отечественными учеными [61, 93, 123].

Так как профилактика терминального осложнения почечной патологии у больных является важнейшей задачей нефрологии детского возраста, (улучшая превентивную деятельность сегодняшней нефрологии) необходимо совершенствование механизмов ренопротекции, особо учитывая метафилактику [21, 23, 40, 43, 118, 131].

В современной нефрологии опять возобновился интерес к тубулоинтерстициальной патологии, особенностью которой является формирование тубулярных поражений в ренальной ткани. Развитие ренальной пункционной биопсии дало возможность к более углубленному изучению гломерулярных заболеваний почек, которая по служила новой мотивацией интереса к ТИПП, отмеченный определением эндокринного, концентрационно – резорбционного значения интерстиция [14, 27].

Почечная тубулоинтерстициальная ткань представляет собой много- структурно-функциональную систему, регулирующую гомеостатические функции почек. Нарушения в ТИТ отмечают исход болезни, так как приводят к их развитию с формированием интерстициального склероза и канальцевой атрофии, которые в свою очередь способствуют проявлению почечной недостаточности [46, 63, 74, 108].

На сегодняшний день отмечена зависимость между морфологической структурой интерстиция и нарушениями канальцевой

структуры и скорости клубочковой фильтрации. В формировании артериальной гипертензии определено значение ТИПП [47, 130].

По данным Захаровой Н.Б., Гражданова Р.А. (2019), уменьшение почечных функций имеют высокую корреляционную взаимосвязь с канальцевой атрофией, чем с клубочковым поражением [24, 114, 127].

Спорной является классификация ТИПП у детей. Тубулоинтерстициальные заболевания-это мультифакториальная группа болезней (со значительной гетерогенностью повреждения) характеризующаяся прогрессирующим пролиферацией в интерстициальной ткани почек, дистрофией в тубулах нефронов с замещением межпочечного фиброза, атрофией канальцев и вторичным сморщиванием клубочков, с последующим формированием ХПН [29, 30, 116].

Авторы на основании исследовательских работ убеждены, что в такую группу рекомендуется включать кроме патологии с воспалительными изменениями канальцевого аппарата и интерстиция почек, повреждения без ярко выраженного воспалительного компонента, возникающие под действием солей тяжёлых металлов, вирусных токсинов, аутоиммунных повреждений тубул и поражения обменного генеза [51, 53, 55, 156].

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) - это гетерогенная, имеющая наследственную предрасположенность патология, которая может протекать в острой абактериально неструктурной форме, характеризующаяся неспецифическим воспалительным процессом в межпочечной ренальной ткани с вовлечением кровеносных и лимфатических сосудов интерстиция, тубул [11, 12].

Встречаемость ОТИН варьирует от 1 % до 8,9% в общей распространенности почечной патологии [15]. Благодаря проведению

биопсии почек заметно повысилась диагностика ОТИН у больных с нефропатиями - с 5% до 16% [16].

Многочисленные работы посвящены факторам риска развития ТИН. Н.А. Коровина предложила классификацию ТИН, где указаны основные этиологические факторы развития болезни у детей (Коровина Н. А., Захарова И. Н., 1998). В классификации утверждается, что основными факторами риска данной патологии, являются соединения тяжёлых металлов, аллергическая реакция на лекарства, вирусы и бактериальные агенты, которые приводят к формированию острого иммунного тубулоинтерстициального неструктивного воспаления [31, 34, 144].

Превалирование у детей поствирусного и токсико-аллергического ТИН отмечено Поповой Е.В. (2018). Туберкулёзная инфекция у детей может принять активное участие в развитии токсико-аллергического ТИН [29, 30, 50].

Имеются данные о наличии острого ТИН в отторжении нефрологического трансплантата и о формировании хронических нефропатий аллотрансплантата [46, 77].

Лимфоидная или макрофагальная инфильтрация интерстиция, а также разный уровень дистрофии тубул и утолщение стенки эндотелия почечных сосудов и их пролиферация, являются основными гистологическими признаками (нефробиопсийными данными), которые обосновывают иммунологический генез воспаления при ТИН [32, 37, 148].

Морфологические данные ОТИН представляют собой смену фаз - отёчную, клеточную и тубулонекротическую, что отличает их от ХТИН [39, 49, 80]. Чаще нарушения тубул находятся в проксимальных отделах и восходящем отделе петли Генле, а инфильтраты интерстиция состоят

из эозинофилов, мононуклеаров, лимфоцитов [50, 82]. У детей морфологические данные отличаются признаками недостаточной структурной дифференцировки тубул и незрелостью клубочков.

ЮссеЕ. (2017) делит ТИН на два варианта абактериальный и бактериальный, отличая эту патологию от пиелонефрита, причиной развития которого является *Escherichiacoli* [2, 4, 59].

Н.А. Коровина с соавт. (2000), не согласна с мнением зарубежных авторов, которые под термином «бактериальный ТИН» подразумевают пиелонефрит [51]. Она включает к ТИПП лишь абактериальный ТИН, тогда как пиелонефрит включает в ряд микробно - воспалительных болезней мочевыделительной системы [52, 65, 66, 110, 160].

Авторы описывают «тубулоинтерстициальный компонент» как самостоятельную группу первичных гломерулярных и сосудистых заболеваний почек [135, 146].

В понятие «инфекция мочевой системы» входит цистит, пиелит, пиелоцистит, уретрит, не приводящие к фиброзу ренальной ткани [44, 50, 54, 69].

Плешкова Е.М. оспаривает разделение ПН на «первичный» и «вторичный» и отмечает, что при классифицировании пиелонефрита нужно учитывать нефроурологическое значение, тогда как нарушение иммунной системы при данной патологии является вторичным в развитии воспалительного очага в почечной ткани обусловленное нарушением уродинамики, гемодинамики, дисплазии почек [48]. Данная теория поддерживается другими авторами [64, 91, 132], которые согласны с тем, что «первичный» ПН не способствует возникновению ХПН.

Отмечая, что формирование и развитие пиелонефрита поддерживается образованием нарушения в системе инфекция-

макроорганизм, Смирнова Н.Н. (2019) утверждала существование этих патогенетических вариантов течения, в независимости от форм обструкции в органах мочевыделительной системы [58].

Иммунный дефицит обуславливает длительное протекание микробно - воспалительного процесса в почечной ткани, которое возникает перенесших нарушения деятельности макрофагов (незавершённый фагоцитоз) и Т-клеточного иммунитета (дефицит CD4, активация CD8 бактериальными антигенами), что объясняется иммунологической концепцией патогенеза данной патологии [78]. В областях дисплазии почечной ткани образуются признаки иммунного воспаления незрелого типа, которые являются патогенетическим механизмом иммунопатологического процесса у детей [95].

Микроскопически морфологическая структура пиелонефрита обусловлена атрофией и дистрофией тубул, крупно - и мелкоочаговым склерозом мозгового и коркового слоёв, образованием ишемически сморщенных гломерул. Макроскопически характеризуется деформацией чашечно - лоханочной системы почки [96, 107, 158, 111, 151, 155].

Активация местного иммунитета мочевыделительной системы проявляется в качестве лизоцимурии, бета — лизинурии и выделении IgA, ЦИК с мочой [6, 17].

Так, факторы риска формирования воспалительного очага в тубулоинтерстициальной ткани состоят из различных специфических (нарушение обмена веществ, патогенные микроорганизмы, медицинские препараты, химические вещества и т. д.) и неспецифических (сдвиги кровообращения, нарушение уродинамики, сенсибилизация к медицинским средствам, ишемия) причин [60, 81, 83, 109, 117, 133].

В этом механизме важное значение имеют цитокиновый профиль, который состоит из локальных макрофагов, хемотаксиса,

переобразования мезенхимы, стимуляции коллагена, фибронектина, антиактивации матричных металлопротеиназ, стимуляции экстрацеллюлярного матрикса, который управляется импульсными молекулами (оксид азота, фиброгенные цитокины, тромбины, кинины, факторы роста). Взаимосвязь провоспалительных и противовоспалительных цитокинов регулирует результаты воздействия этиологического фактора.

§1.3. Роль цитокинов в локальном ренальном ответе

Доказательств онесомненного значения цитокинов в развитии патологических механизмов, способствовало глубокому изучению этих иммунных структур в процессе поражения тубул и интерстиция, в формировании и активации фибротических процессов в почке [33, 36, 165].

В последнее время предложены интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в качестве новых биоиндикаторов бактериального воспаления.

Еремеева А.Е. исследовала 30 детей с микробно-воспалительным поражением мочевого тракта и изучила количество NGAL в моче у них при остропротекающем периоде и определила, что патологический процесс в ренальной ткани был достоверно активнее, чем у больных из группы с ИМС. Так, автор установила прямую корреляционную связь между количеством NGAL в моче и уровнем лейкоцитоза ($r=0,72$; $p<0,05$), а также уровнем СРБ в крови ($r=0,67$; $p<0,05$). Результаты исследования выявили важность повышения выделения NGAL в моче, как одного из диагностических маркеров воспалительного поражения ренальной ткани [22].

В развитии ОП наиболее важные провоспалительные цитокины - ИЛ- 6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли - α (TNF- α) определил Каштальян О.А. (2017) [42, 56, 70].

E. coli имеет способность активировать в тубулярном эпителии образование агрессивных цитокинов - ИЛ-8, ИЛ-6 и влиять на синтез иммунных клеток интерстиция образующих агрессивные цитокины (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6) увеличивая лимфоцитарную инфильтрацию почечной ткани, которое было подробно изучено Сереженковым А.В., Гореловым А.И. (2013) [57, 89, 90].

Интерлейкин-8 растворимый рецептор и имеет огромное значение в формировании острого пиелонефрита в экспериментальных исследованиях Bitsori M., Karatzi M. (2016). Авторы установили значимую стимуляцию нейтрофильных клеток уропатогенами [101, 138].

Ekici A.V., Hackenbeck T., Morinire V. et al. (2014) отметили способность *E. coli* прямо индуцировать апоптоз мононуклеаров, инфильтрирующих интерстиций в процессе воспаления, что увеличивает её вирулентность [88, 125].

Основные этапы тубулоинтерстициального воспаления и участие в них цитокинов определили Morozov D., Morozova O., Budnik I. et al. (2016). Активируя пролиферативные механизмы в почечных клетках моноциты, макрофаги, воспалительные клетки и Т- клетки продуцируют хемокины и цитокины, вещества стимуляции фибробластов, ТФН- β , фактор роста фибробластов, инсулиноподобный, эпидермальный фактор роста, у-интерферон, ФНО- α , макрофагальный колонестимулирующий фактор и интерлейкины [94, 126, 139].

Стало известно в ходе эксперимента на крысах, что цитокин агрессии ФНО- α синтезируется эпителиальными клетками тубул и данная патология значимо повышает экспрессию гена внутрипочечного

ФНО-а (Renata Y., Jassar H., Katz R., Hochberg A. (2013)). Повышение уровня ФНО-а в моче достоверно коррелировала с альбуминурией, а использование на крысах эналаприла приводило к снижению экспрессию гена этого цитокина, экскреции его с мочой и снижало уровень альбуминурии [4, 18, 142].

Rifkin D.E., Coca S.G., Kalantar-Zadeh K. (2012) констатирует патофизиологическую роль ФНО-а в деятельности дистального тубулярного эпителия по данным ряда экспериментов [24, 139]. Уровень цитокинов и их корреляционная взаимосвязь с тубулярными функциями изучены Tramma D., Natzistylanou M., Gerasimou G. (2012), которые установили у больных с достоверными тубулоинтерстициальными нарушениями (ТИИ) значимо высокие уровни проинфламаторного ТФР- β и агрессивного ИЛ-6. Обоснование было получено результатами нефробиопсии и снижением выделения ИЛ-10 с мочой, которые прямо коррелируют с выраженностью ТИИ [31, 73, 157].

Установлено, что увеличивается продукция γ -интерферона, ФНО-а, интерлейкинов, ТФР- β под прямым воздействием бактериальных токсинов или же через вышеуказанные механизмы активированными иммунными клетками, тубулярным эпителием. Происходит стимулирование резидентных макрофагов, присутствующих в интерстиции, под воздействием этиологического фактора, с дальнейшей выработкой ими агрессивных цитокинов [35, 47, 86].

В очаге воспаления происходит скопление иммунных клеток, макрофагов, нейтрофилов и одновременно синтез и выделение воспалительных медиаторов в межклеточный матрикс, что представляет собой один и тот же итог который формируют все экстрацеллюлярные взаимодействия. Фибробласты активизируются скоплением в интерстиции стимулированных иммунных клеток и

агрессивных цитокинов, локальных макрофагов, ангиотензин-II. Ростовые цитокиновые факторы, которые образуются самими тубулярными клетками или местными макрофагами на данном этапе, имеют важное значение[50, 86, 87, 159, 165].

Следовательно, стимуляция выделения этими клетками агрессивных цитокинов и факторов роста, установленное в ряде исследований, является ключевым феноменом поражения тубулярных клеток в образовании тубулоинтерстициальных нарушений, и определяет значимую важность их как местных медиаторов. Таким образом, определение цитокинов в моче - это наиболее точный метод диагностики ТИПП, а в сыворотке –он используется только в сложных диагностических ситуациях.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

§2.1. Клиническая характеристика больных острым пиелонефритом

В первую группу включены дети с острым пиелонефритом (n=65), где 1-ю подгруппу составили 30 детей не имевших в анамнезе Covid-19, а 2-ю подгруппу составили 35 больных ОП с Covid-19.

Во вторую группу вошли больные с острым тубулоинтерстициальным нефритом (n=67), которые также были разделены на две подгруппы. У всех больных диагностировано острое течение патологического процесса (100%).Срок заболевания Covid-19 в анамнезе от даты поступления составил от 3 недель до 2 месяцев.

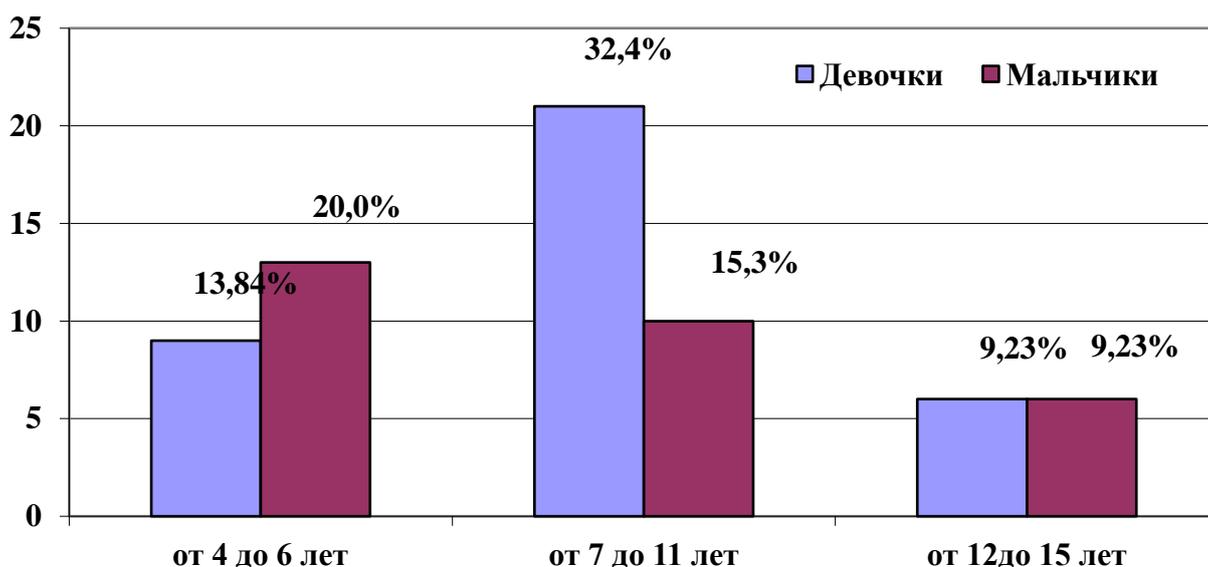


Рис 2.1. Распределение обследованных детей ОП в зависимости от возраста и пола

Диагноз ОП устанавливался соответственно классификации нозологии (Коровина Н.А.2002).

Результаты наших исследований показали, что среди наших больных ОП мальчиков насчитывалось 29 (44,6%), а девочек 36 (55,4%) и нужно отметить, что число мальчиков 13 (20%) ОП в возрасте от 4 до 6 лет превалировало над количеством девочек 9 (13,84%). Тогда как,

больные мальчики ОП 6 (9,23%) и девочки 6 (9,23%) в возрасте от 12 до 18 лет встречались с одинаковой частотой (рис.2.1).

Основной контингент наших больных составили 43 (32,5 %) ребенка в возрасте от 7 до 11 лет (рис. 1), где большинство больных были женского пола 21 (32,4%), а мальчики составили – 10 (15,3%). Возрастные группы формировались согласно классификации периодов детства, рекомендованной А.Ф. Туром. Соотношение девочки /мальчики составило 1,24: 1.

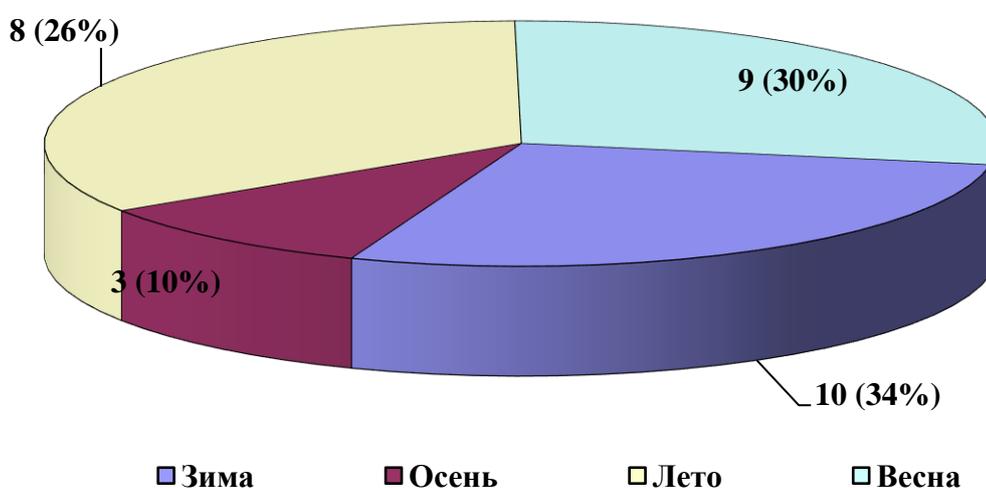


Рис. 2.2. Распределение больных ОП по сезонам года

Нами выявлено, что пик обращения больных с активной стадией ОП без наличия в анамнезе Covid-19 в стационар в зависимости от сезона года, отмечался в зимне-весеннее время, что мы связывали с распространением ОРВИ, гиповитаминозом детского организма характерным в это время года, тогда как большее число пациентов с наличием Covid-19 в анамнезе поступали в стационар в летний сезон года, что возможно связано с пиком заболеваемости Covid-19 именно в этот период (рис.2.2).

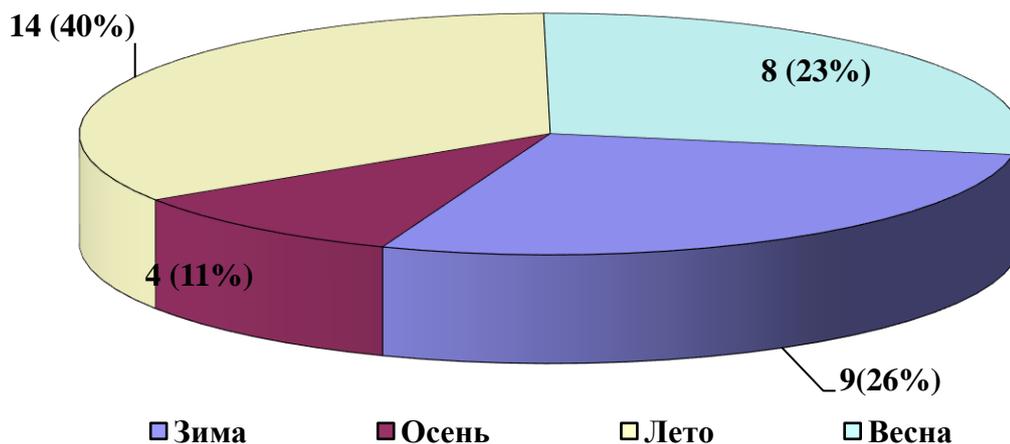


Рис. 2.3. Распределение больных ОП на фоне Covid-19 по сезонам года

По данным анализа результатов клинико-лабораторных и функциональных методов исследования определена наиболее частая встречаемость вторичной формы пиелонефрита перенесших дисметаболической нефропатии (n=42 (64,6%)). Не выявлены причины, способствующие его развитию только у 7,7% (5) пациентов с острым течением заболевания, тогда как у остальных 27,7% (18) больных определена первичная форма ОП.

Степень активности воспалительного процесса устанавливалась на основании выраженности клинических симптомов, таких как повышение температуры тела, общей интоксикации, диспептических явлений, дизурических нарушений, болевого синдрома. Первая степень активности воспалительного процесса обнаружена среди наших больных. Больных ОП не имевших в анамнезе COVID 19 с 1 степенью активности процесса мы не ложили в стационар, лечили в амбулаторных условиях, поэтому не включали в общую выборку, так как у детей имевших в анамнезе COVID 19 наблюдалась лишь 2 и 3 степень активности.

Вторая степень активности выявлена у 18,5% (12) пациентов, а у 81,5% (53) детей определена третья степень активности. 2 степень активности воспалительного процесса характеризовалась умеренным

проявлением клинических симптомов заболевания, в крови обнаруживали лейкоцитоз ($>12 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилёз с палочкоядерным сдвигом, повышение СОЭ (>20 мм/ч), С-реактивный белок ++, выраженный «мочевой синдром», сдвиги показателей функционального состояния почек.

3 степень активности патологического процесса характеризовалась ярко выраженными клиническими признаками заболевания, стойкими изменениями в крови (лейкоцитоз ($>18 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилёз с палочкоядерным сдвигом, повышенное СОЭ (>30 мм/ч), С-реактивный белок до ++++, а в моче значительной лейкоцитурией, протеинурией, микрогематурией, бактериурией, оксалурией, стабильными нарушениями функционального состояния почек.

Отмечено преобладание отягощенного перинатального анамнеза (специфические и хронические неспецифические болезни гениталий) у 27,7% (18) матерей больных детей, как фактор риска развития ОП. Отягощенный акушерский анамнез проявлялся угрозой прерывания беременности (УП) у 13,8% (9), ранним гестозом у 27,7% (18) детей.

В анамнезе 26,6% (8) больных с ОП без наличия Covid-19 и 34,2% детей (12) с ОП на фоне Covid-19, получали искусственное вскармливание, у 50% (15) и 71,4% (25) пациентов отмечены частые рецидивирующие респираторные вирусные инфекции, у 33,3% (10) и у 82,8% (29) детей соответственно, в анамнезе встречались дисбактериоз и острые кишечные инфекции; у 66,6% (20) и 40% (14) детей соответственно, имелись очаги хронической инфекции.

У 70% (21) больных 1-й группы и у 51,4% (18) детей 2-й группы констатирована отягощённая наследственность в семье по обменным нарушениям и заболеваниям мочевой системы. У 36,6% (11) и у 45,7% (16) детей соответственно, обнаружен отягощённый аллергологический анамнез.

Различные вирусные инфекции у 65% (13) детей 1-й группы и у 100% (35) детей 2-й группы; переохлаждение в 16,6% (5) и в 22,8% (8) случаях также являлись провоцирующими факторами.

Кроме того, у 57% (17) и 34% (12) пациентов выявлена недифференцированная дисплазия соединительной ткани; у 57% (17) и у 37% (13) детей определены стигмы дизэмбриогенеза.

У детей с ОП определены следующие основные клинические симптомы: лихорадка фебрильного характера у 90% (27) и у 100% (35) детей перенесших симптомов интоксикации. Эти признаки сочетались с дизурическими нарушениями (императивные позывы, поллакиурия, редкие микции) у 33,3% (10) и у 48,5% (17) детей, болезненность при мочеиспускании отмечена в 33,3% (9) и в 25,7% (10) случаев; у 46,6% (14) и у 71% (25) пациентов соответственно, наблюдали интестинальные расстройства (запоры или диарея); у 50% (15) и у 54% (19) пациентов соответственно, отмечены абдоминальные боли, что мы связываем с интоксикацией детского организма (табл.2.1).

Таблица 2.1

Клинические симптомы ОП в зависимости от этиологического фактора

Жалобы	1-группа: дети ОП (n=30)	2-группа: дети ОП на фоне Covid-19 (n=35)
Внепочечные		
Головные боли	16 (53%)	23 (65,7%)
Слабость, утомляемость	20 (66,6%)	24 (68,5%)
Диспептические явления*	14 (46,6%)	25 (71%)
Лихорадка фебрильного характера	27 (90%)	35 (100%)
Плохой аппетит	22 (73,3%)	27 (77%)
Абдоминальные боли	15 (50%)	19 (54%)

Почечные		
Отёчность век по утрам	22 (73%)	28 (80%)
Склонность к гипертонии*	10 (33%)	28 (80%)
Боли в области почек*	17 (56,6%)	23 (65,7%)
Расстройства мочеиспускания:		
Императивные позывы	10 (33,3%)	17 (48,5 %)
Редкие микции	10 (33,3%)	17 (48,5%)
Болезненное мочеиспускание	9 (33,3%)	10 (25,7%)

Примечание:* – $p < 0,05$, 2 группа – дети с ОП на фоне Covid-19.

С целью определения Covid-19 в анамнезе исследуемых детей с ОП была проведена ИФА-диагностика сыворотки крови, в результате которой выявлен повышенный уровень IgG, который подтверждает наличие данной патологии в анамнезе и формирование стадии ремиссии Covid-19 (табл.2.2).

Таблица 2.2

Результаты ИФА-диагностики больных детей с острым пиелонефритом

Показатели	При ОП на фоне Covid-19 (n=35)	
	мальчики	Девочки
Уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови, г/л	53,5±13,2 $p \leq 0,001$	50,8±15,6 $p \leq 0,001$
У здоровых	17,65±3,97	12,26±4,88

Примечание: p - достоверность различий изучаемого показателя в активной стадии ОП и показателем у здоровых.

Бактериологическое исследование мочи проводили у 65 детей с ОП. Этиологически значимая бактериурия была выявлена у 69% (45) больных. Из них среди 46,2% (30) больных с ОП без наличия Covid-19 (1 подгруппы) в анамнезе патологическая бактериурия обнаружена у 66,6% (20) больных, а среди 53,8%(35)детей с ОП на фонеCovid-19 (2 подгруппа) у 80% (28) детей.

Характеристика микробного пейзажа у детей с ОП представлена на рисунке 2.4, который состоял из 4 видов микроорганизмов. Из них особое значение имела E.Coli, которая в монокультуре составляла 64,7% высеянной микрофлоры. У детей с ОП на фонеCovid-19 она в сочетании с др. микроорганизмами выделялась у 53,6 % пациентов.

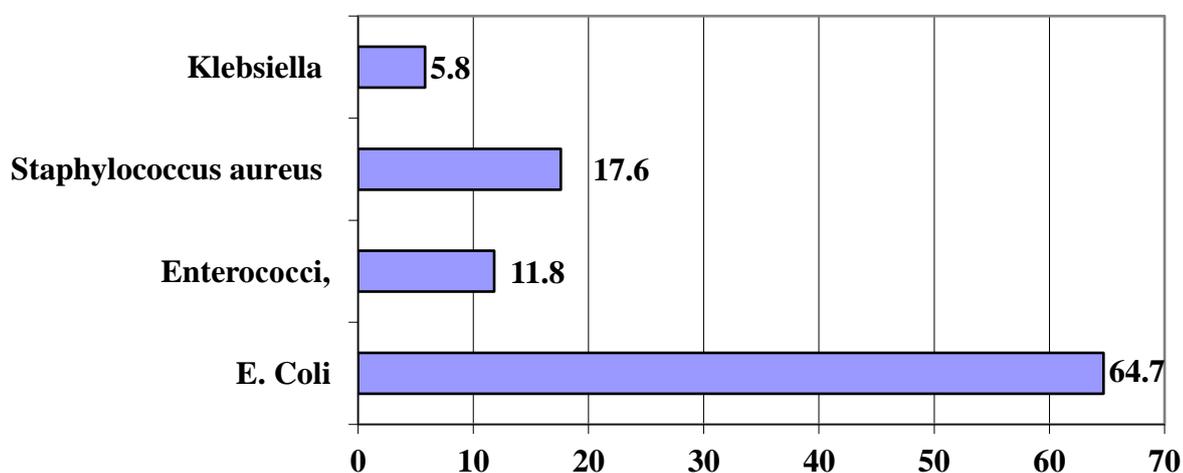


Рис. 2.4. Микробиологический пейзаж у больных с острым пиелонефритом без наличияCovid-19 в анамнезе (%)

В настоящее время, среди возбудителей у детей преобладает грамотрицательная флора, т.е. преобладает бактериальная инфекция. Грамположительные бактерии представлены в виде энтерококков и стафилококков, которые в нашем случае составили 11,8% и 17,6%. В

редких случаях высевали *Klebsiella pneumoniae*, которая составила около 5,3% всей микрофлоры.

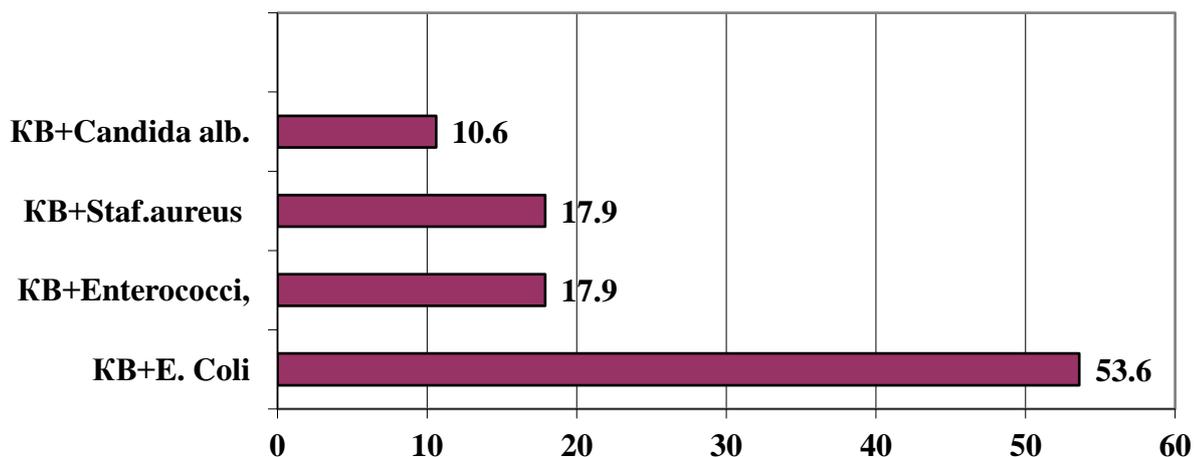


Рис.2.5 Микробиологический пейзаж у больных острым пиелонефритом на фоне Covid-19 (%)

Наличие *Candida alb.* у детей с ОП развившемся на фоне Covid-19 мы связываем с применением антибактериальной терапии при лечении Covid-19 и с иммунодефицитным состоянием перенесших данной патологии (рис.2.5). Эти данные подтверждают, что короновирусная персистенция может активно принимать участие в развитии острого пиелонефрита, являясь как «плацдармом», так и протектором, обуславливающим персистенцию патогенных бактерий.

При УЗИ у 26,6% (8) и у 60% (21) больных 1-й и 2-й групп отмечена двусторонняя локализация острого воспалительного процесса, которая преобладала у детей 2-й группы; у 50% (15) и у 25,7% (9) детей соответственно, воспалительный процесс был правосторонним, который превалировал у детей 1 группы; у 23,3% (7) и у 14,2% (5) больных соответственно, выявлен левосторонний пиелонефрит. Обнаружено увеличение в объёме поврежденной почки у многих больных, а также паренхима и сосочки были утолщены и уплотнены у 35,3% (23) больных. Расширение и деформация чашечно - лоханочных структур установлено у 64,6%(42) больных, а у 15,3% (10) больных были

обнаружены тени в лоханках (песок), у 61,5% (40) детей неровности контура почек.

§2.2 Клиническая характеристика больных острым тубулоинтерстициальным нефритом

Группу больных с острым тубулоинтерстициальным нефритом составили 67 (51%) детей в возрасте от 4 до 18 лет, которые также были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – 35 пациента у которых в анамнезе не отмечен Covid-19 и 2 подгруппа состояла из 32 (49%) больных имевших в анамнезе Covid-19.

Диагноз ОТИН устанавливался на основе рабочей классификации ТИН у детей (Коровина Н. А., Захарова И. Н., 2003). Степень активности больных с ОТИН устанавливалась в соответствии с критериями, разработанными Н.А. Коровиной, О.Н. Ржевской (1991).

Наиболее часто ОТИН у детей встречался в возрасте от 16 до 18 лет у 26 (38,8%) детей из 67, по сравнению с детьми в возрасте от 7 до 11 лет- 12 (17,9%) больных, а у пациентов 12-15 летнего возраста ОТИН отмечен у 22 (32,8%) больных (из них 12 (17,9%) мальчиков и 10 (14,9%) девочек) и еще реже у детей от 4 до 6 лет (7 (10,5%)) (табл.2.3).

Таблица 2.3

Обследуемые больные ОТИН в зависимости от возраста и пола

Возраст больных, лет	Число больных n=67		Мальчики n=35		Девочки n=32	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4-6	7	10,5	3	4,4	4	5,9
7-11	12	17,9	6	9,2	6	9,2
12-15	22	32,8	12	17,9	10	14,9
16-18	26	38,8	14	20,8	12	17,9

В отличие от первой группы, мальчики доминировали среди больных ОТИН (35 из 67) (52,2%). В этой категории больных преобладали дети старшего школьного возраста (26 (38,8%)). ОТИН часто встречался у детей в возрасте от 16 до 18 лет у тех, кто имел в анамнезе COVID 19, так как дети более старшего возраста более подвержены короновиральной инфекции. С пиелонефритом в этом возрастном периоде больные не поступили.

Такие симптомы, как нефропатия перенесших после перенесенной вирусной инфекции, умеренный мочевого синдром (наличие эритроцитурии, нередко макрогематурии с лейкоцитурией абактериального генеза), повышение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия; экстрауренальные признаки в виде повышения температуры тела, а также поражения печени. Ренальные признаки: несопровождающаяся гиперкалиемией и артериальной гипертензией, неолитическая ОПН разной степени, низкая относительная плотность мочи, снижение выделения титрационной кислотности и аммиака являются критериями диагностики ОТИН.

При ОТИН перенесших Covid-19 - положительная ПЦР-диагностика антигеноввируса, повышенный уровень Ig-G. Также, как и при ОП при ОТИН различают 3 степени активности процесса. Исключительно «мочевого синдром» характерен 1 степени активности. При 2 степени активности наблюдаются кроме «мочевого синдрома», значимые признаки интоксикации, метаболические нарушения. 3 степень активности проявляется ярко выраженным мочевым синдромом, общей интоксикацией, экстрауренальными симптомами, почечной недостаточностью.

Срок определения ОТИН после перенесенного заболевания Covid-19 в анамнезе от даты поступления составил от 1 месяца до 3 месяцев.

Поражение тубулоинтерстициальной ткани у подгрупп исследованных нами детей было связано с перенесенной респираторно-вирусной инфекцией (одновременно или же сразу после вирусной

инфекции) у 11,4% (4) и у 100% (32) больных соответственно. Токсико-аллергическим действием перенесших бактериальных инфекций (ангина, отит), лишь у больных ОТИН без наличия Covid-19 в анамнезе (1 группа)- у 31,4% (11) пациента, перенесших ДМН у 57,1% (20) детей. Дисметаболический ТИН наблюдался у детей в виде вторичной оксалатно-кальциевой кристаллурии, нарушением обмена мочевой кислоты у 57,1% (20) пациентов.

Результаты исследования показали, что у 100% (32) детей 2-й подгруппы этиологическим фактором заболевания являлась короновиральная инфекция.

Отягощённый семейный анамнез в отношении патологии почек, обменных нарушений (желчекаменная мочекаменная болезнь), составила 65% случаев (43), из них 71% (25) случаев отмечено в 1-й подгруппе и 56% (18) во 2-й подгруппе детей.

У 40,2% (27) детей выявлен неблагоприятный антенатальный анамнез, который был обусловлен ранним гестозом у 34,2% (12) и у 46,8% (15) матерей 1-й и 2-й подгрупп, УП в первом триместре у 11,4% (4) и 15,6% (5) матерей соответственно; внутриутробным инфицированием в 2,8% (1) и в 15,6% (5) случаях. Недолгий период вскармливания материнским молоком наблюдался у 31,4% (11) и 28,1% (9) пациентов соответственно.

У 28% (19) пациентов (из них у 28,5% (10) и у 28,0% (9)) были отмечены симптомы недифференцированной дисплазии соединительной ткани: дефекты хорды сердца и пролапс клапанов.

У наших пациентов нередко определялись сопутствующие болезни, которые отягощают течение пиелонефрита у детей, тем самым, способствуя уменьшению иммунной активности организма (табл.2.4).

Таблица 2.4

Частота сопутствующих заболеваний у детей с острым тубулоинтерстициальным нефритом

Сопутствующие заболевания	1 подгруппа n=35	2 подгруппа n=32	Всего
Анемия	35 (100%)	32 (100%)	67 (100%)
ОРВИ	13 (37,1%)	-	13 (19,4%)
COVID-19	-	32 (100%)	32 (47,7%)
Хр. гастродуоденит	1 (2,8%)	13 (40,6%)	14 (20,8%)
Ангина	7 (20%)	3 (9,3%)	10 (14,9%)
Острый бронхит	5 (14,2%)	3 (9,3%)	8 (11,9%)
Глистная инвазия (лямблиоз, острицы)	3 (8,5%)	5 (15,6%)	8 (11,9%)
Кардит	2 (5,7%)	5 (15,6%)	7 (10,4%)
Пневмония	1 (2,8%)	2 (6,25%)	3 (4,4%)
Вирусный гепатит В	1 (2,8%)	2 (6,25%)	3 (4,4%)
Хр. Бронхит	-	1 (3,1%)	1 (1,49%)
Холецистит	-	1 (3,1%)	1 (1,49%)

Необходимо выделить особенности клинического статуса ОТИН, учитывая проблему ранней диагностики. Клинические симптомы ОТИНу 60% (40) детей наблюдались на 3 - 4 недели после начала заболевания в виде признаков интоксикации: снижения аппетита, слабости, головные боли, нарушения сна у 74% (26) и у 93% (30) пациентов 1-й и 2-й подгрупп, незатяжной фебрильной лихорадки у 80%

(28) и у 93,75% (30) соответственно, частых абдоминальных болей у 43% (15) и у 59% (19) больных. Экстраренальные проявления (отёчный синдром) наблюдались у 60% (21) и у 87,5% (28) пациентов соответственно, изолированный мочевого синдром у 34% (12) и у 16% (5) больных, склонность к гипертонии отмечена лишь у 25% (8) детей 2-й подгруппы (табл. 2.5).

Таблица 2.5

Клинические симптомы ОТИН в зависимости от этиологического фактора

Жалобы	1-подгруппа: дети ОТИН (n=35)	2-подгруппа: дети ОТИН на фоне Covid-19 (n=32)
Внепочечные		
Головные боли	26 (74%)	30 (93%)
Слабость, утомляемость	26 (74%)	30 (93%)
Сонливость	26 (74%)	30 (93%)
Кратковременная лихорадка фебрильного характера	9 (26%)	2 (7%)
Плохой аппетит	26 (74%)	30 (93%)
Абдоминальные боли	15 (43%)	19 (59%)
Почечные		
Отёчность век по утрам*	21 (60%)	28 (87,5%)
Склонность к гипертонии	-	8 (25%)
Боли в области почек*	11 (31%)	16 (50%)

Примечание: * – $p < 0,05$, 2 группа – дети с ОТИН на фоне Covid-19.

Для выявления Covid-19 в анамнезе обследованных нами пациентов с ОТИН проведен ИФА-анализ сыворотки крови, в результате

которого отмечен высокий уровень IgG, который доказывает наличие Covid-19 в анамнезе (табл.2.6).

Таблица 2.6

Результаты ИФА-диагностики больных детей с ОТИН

Показатели	При ОТИН на фоне Covid-19 (n=32)	
	мальчики	Девочки
Уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови, г/л	59,5±17,4 p≤0,001	52,8±15,6 p≤0,001

Примечание: p - достоверность различий изучаемого показателя в активной стадии ОТИН и показателем у здоровых.

Пациенты с ОП и ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения были разделены на 2 группы. Пациенты составлявшие 1-ю группу (30 и 35) принимали лишь стандартную терапию (группа сравнения). До получения бак. посева больные получали антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины).

При традиционном лечении ОТИН применяли: энтеросорбенты (энтеросгель, полифепан, активированный уголь), мембраностабилизаторы, антиоксиданты, препараты улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, актовегин), витаминотерапия (B6, A, E), применение глюкокортикоидов для уменьшения воспалительного процесса и предотвращения склероза.

Помимо стандартной (традиционной) терапии дети 2-й группы (35 и 32 соответственно) в комплексе лечебного процесса получали противовирусное лекарственное средство «Ингавирин». Больным с ОП и ОТИН основной группы (2-й группы) проводили один курс терапии противовирусным препаратом «Ингавирин» в виде сиропа (детям от 3 до 6 лет - по 5 мл в сутки 1 раз, от 7 до 12 лет - по 10 мл 1 раз в сутки, детям старше 12 лет по 15 мл 1 раз в сутки 5–7 дней). Ингавирин относится к группе противовирусных и противовоспалительных средств. Показания

к применению: для профилактики ОРЗ или для терапии аденовирусной инфекции, гриппа, ОРВИ и коронавируса.

Лекарство повышает иммунитет путем увеличения уровня клеток, которые непосредственно приводят к уничтожению вирусной структуры. Активное вещество способствует активации цитотоксических лимфоцитов, что в свою очередь приводит: к уменьшению длительности лихорадки; к снижению выработки цитокинов; к уменьшению продукции миелопероксидазы; к ликвидации воспаления и катаральных проявлений.

Ингавирин способствует профилактике формирования осложнений, путем активации протективных свойств организма, иммунные клетки разрушают протеины вирусов на клеточном уровне. Витаглутам увеличивает способность интерферона противодействовать антигенам, повышает чувствительность иммунных тел к эндогенному интерферону. Активирует эффектор противовирусного протеина, что приводит к торможению процесса репликации вирусов. Повышение уровня интерферона в крови позитивно воздействует на репродуктивную способность лейкоцитов. Лекарственное средство обладает низким уровнем токсичности и повышает действие антибактериальных препаратов.

Критерии включения в исследование для основных групп: обоснованный диагноз «острый пиелонефрит» или «острый тубулоинтерстициальный нефрит», наличие письменного согласия, возраст пациентов от 4 до 18 лет,

Критерии исключения. Отказ родителей от дальнейшего наблюдения, несоответствие обоснованного диагноза (ОП), отказ от прохождения этапов терапии, применение иммуноактивных препаратов за 30 дней до начала терапии. Лабораторный анализ клинической

динамики оценивали до и после курса комплексной терапии и стандартного лечения по протоколу исследования.

Основой клинических симптомов заболевания ОТИН в отличие от ОП, явились симптомы эндогенной интоксикации (слабость, головная боль, нарушение сна, анорексия), отмечавшиеся перенесших субфебрильной лихорадки и частой абдоминальной болезненности. Признаки общей интоксикации (отёчный синдром) и изолированный мочевого синдром определялись относительно редко, также как и гипотония. Из показателей активности воспалительного процесса при ОТИН норму превышали лишь показатели СОЭ и число лейкоцитов, чаще отмечалась II степень.

§2.3. Материалы и методы исследования

Проводился сбор анамнестических данных по истории болезни госпитализированных в стационар, а также по форме №112 у всех изучаемых больных. С целью определения активности патологического процесса применяли: общий и биохимический анализ крови (общий белок, протеинограмма, СРБ) и мочи; накопительные пробы (по Нечипоренко, Аддису-Каковскому); посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Для анализа парциальных функций почек применяли:

1 - методы, определяющие состояние всех структур нефрона: капсулы Шумлянско-Боумана; проксимальных тубул (суточной протеинурии); дистальных тубул (осмотическое концентрирование мочи (проба Зимницкого), уровень титрационных кислот и аммиака в моче, рН мочи));

2 - методы, оценки суммарной работы нефрона: концентрация креатинина, мочевины, электролитов в сыворотке, определение кислотно-основного состояния крови.

Кроме того, всем больным проводили ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, определение артериального давления, ультрозвуковую доплерографию ренальной гемодинамики, по показанию рентгеноконтрастные исследования (экскреторная урография) и динамическую сцинтиграфию с тубулотропным препаратом Tc^{99m} - MAG-3, урофлоуметрию, магнитно-резонансную томографию.

Специальные методы исследования

Определяли концентрацию изучаемых цитокинов - интерлейкина – 6 (ИЛ-6), интерлейкина - 4 (ИЛ-4), γ - интерферона (γ - ИНФ), фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) в сыворотке и в моче на основании использования диагностических наборов коммерческих тестов – систем ИЛ-6, ИЛ-4, γ - ИНФ, ФНО-а (фирма ЗАО «Вектор - Бест») в ЦНИЛ института Иммунологии и геномики человека (руководитель докт. мед. наук, профессор Арипова Д.) и в лаборатории клиники «Гунчамед» в г. Ташкент. Использовали методику «sandwich»- твёрдофазного иммуносорбентного определения (ELISA-enzym-linked immunosorbent assay), на основании качественного и количественного анализа. Количество исследуемых цитокинов в сыворотке и моче у здоровых детей (контрольной группы (n=20)) представлены в таблице 2.7.

Полная клинико-лабораторная ремиссия явилась основным критерием эффективности применяемого метода лечения детей ОП и ОТИН.

Таблица 2.7

**Уровни цитокинов крови и мочи контрольной группы (у здоровых)
(пг/мл)**

Показатель	ИЛ-4	ИЛ-6	ФНО-а	γ -ИНФ

Кровь	5,73±2,48	2,0±0,5	7,26±1,80	27,48±2,55
Моча	6,35±2,35	3,5±0,75	11,8±2,50	13,35±3,27

Количество NGAL (предел выявления <0,1 нг/мл) определяли на основании иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine) в утренней моче на автоматическом микропланшетном фотометре.

Динамическая нефросцинтиграфия. Имеет сходство со способом получения суммарных ангиограмм, извлекали суммарные ренограммы с первичным расчетом экстраренального фона. Они предъявляют в виде диаграмм трансформации число импульсов, рассчитанных за каждые 20 секунд второго периода исследования и показывают прохождение препарата через ренальные гломерулы, тубулы и собирательную систему.

Изучение электронных ренограмм включало определение количества таких параметров как: T_{max} - время максимального накопления средства, указывающий на состояние функции клубочковой (при обследовании с Tc 99m-Пентатех) или тубулярной (при обследовании с Tc99m -МАО-3) системы каждой почки. В норме фаза T_{max} по Tc99m -Пентатех составляет не более 3-4 минут.

T_{max} справа и слева не имеют существенных различий, мы изучали T_{max} учитывая степень повреждения почки (на стороне III степени активности и на стороне II степени активности). В качестве нормы секреторной функции при исследовании с Tc99m-MAG-3 T_{max} составляет 2-3 минуты.

$T_{1/2}$ - фаза полувыведения РФП из почки (при исследовании с Tc^{99m} 1MAG-3 (норма у детей до 6 минут). $T_{2/3}$ - время, когда высота кривой уменьшалась на $2/3$ от пиковой высоты (при исследовании с Tc^{99m} -ДТРА норма у детей 5-6 минут). Почечный индекс – процентное соотношение высоты каждой ренограммы, равной второй минуте после инъекции к сумме идентичных высот с двух сторон (норма $51 \pm 5,2$). В результате анализа данных при ДНСГ, мы сравнивали их с ренограммами левой и правой почек для выявления их функциональной асимметрии.

Формы ренограмм:

Симметричные: а) нормальные б) измененные

Асимметричные: а) по клиренсу РФП б) по периоду экскреции РФП в) по клиренсу и периоду экскреции РФП.

При отличии ренального индекса обеих почек друг от друга на 10 и более процентов их относят к асимметричным по клиренсу РФП ренограмм. Если по периоду переноса РФП разница временных показателей превышает 2 минуты, то они являются асимметричными по времени. Временная асимметрия относится к обоим параметрам T_{max} и $T_{1/2}$.

Критерии оценки степени активности патологического процесса:

При II степени активности - $T_{1/2}$ - время полувыведения РФП из почки (при изучении с Tc^{99m} 1MAG-3 было равно от 6,5 до 7,5 минут).

При III степени активности - $T_{1/2}$ - время полувыведения РФП из почки (при изучении с Tc^{99m} 1MAG-3 было равно от 7,6 до 8,5 и более минут).

Данные показатели, а также визуальные сцинтиграфические маркеры сравнивали в динамике в активный период пиелонефрита и через 6 месяцев после лечения.

Метод статистической обработки материала

Полученные данные лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики и приведены в международной системе единиц СИ (Г. Липперт, 1980). Статистическую значимость полученных результатов оценивали параметрическими критериями Стьюдента-Фишера с вычислением средних показателей (M), средне квадратического отклонения (δ), ошибки средней арифметической величины (m). По таблице - критерия Стьюдента определялась вероятность (p) возможной ошибки. При этом результат считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) между данными функционального состояния почек и метаболическими изменениями находились по Браве-Пирсону.

ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК, ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, ДИНАМИЧЕСКОЙ НЕФРОСЦИНТИГРАФИИ И УРОВЕНЬ NGAL В МОЧЕ ПРИ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ

§3.1. Исследование клинико-лабораторных показателей, цитокинового профиля, уровня NGAL и парциальных функций почек при остром пиелонефрите у детей перенесших Covid -19

Мы всех детей с ОП (1 группа) разделили еще на 2 подгруппы: 1 подгруппа - пациенты с ОП без Covid -19 и 2 подгруппа-дети с ОП перенесших Covid -19.

У пациентов с ОП наблюдалась различная степень активности процесса (рис.3.1).

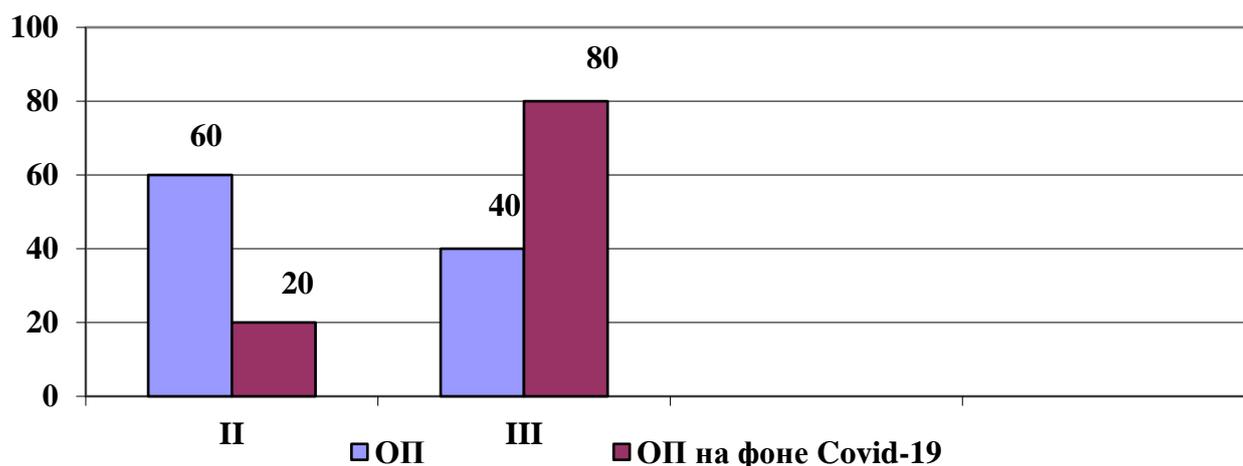


Рис. 3.1 Количество больных ОП в зависимости от степени активности воспалительного процесса (%)

У 40% (12) детей без наличия в анамнезе Covid -19 и 80% (28) пациентов с наличием в анамнезе Covid-19 отмечена III степень активности воспалительного процесса, а у 60% (18) больных с ОП без наличия в анамнезе Covid -19 и лишь у 20% (7) пациентов с ОП перенесших Covid -19 отмечалась II степень активности, что указывает на более значимую токсичность коронавирусной инфекции.

Анализы крови показали, что у всех детей был повышенным уровень неспецифических признаков активности воспалительного процесса: в виде лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом ($11,46 \pm 0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ и $21,51 \pm 0,59 \cdot 10^9/\text{л}$) и ускоренного СОЭ ($25,03 \pm 1,1$ и $36,0 \pm 1,09$ мм/час) (рис.3.2).

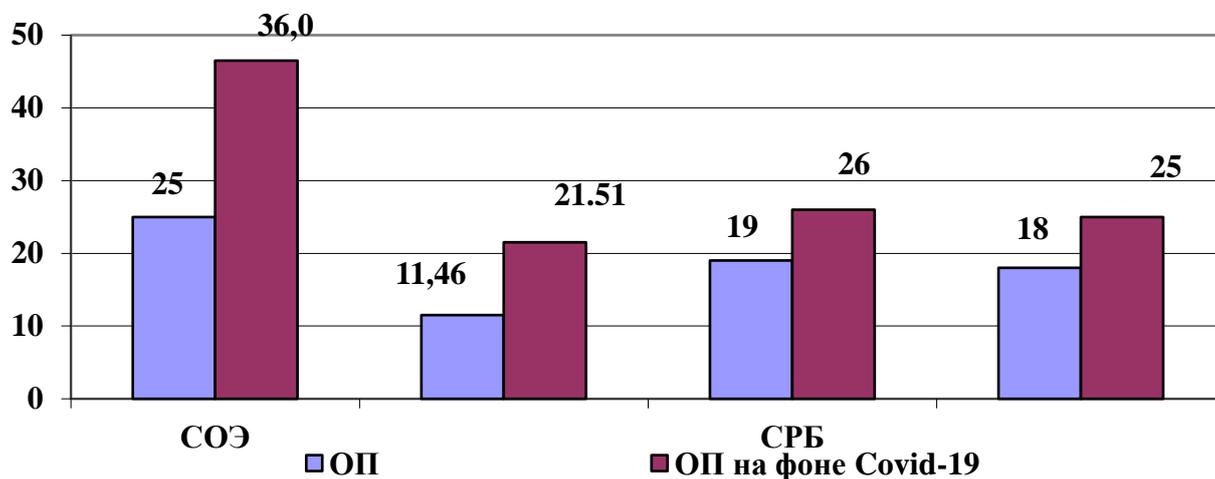


Рис. 3.2. Динамика неспецифических признаков активности воспалительного процесса

Реже, но встречалась диспротеинемия с аглобулинемией у 18% (7) и у 25% (17) детей. Концентрация (максимальная) С-реактивного белка составила $19 \pm 2,2$ мг/л и $26 \pm 2,5$ мг/л, а минимальная - $10 \pm 1,8$ мг/л и $15 \pm 1,9$ мг/л (при норме до 6 мг/л).

В зависимости от возраста у здоровых детей выявлены статистически недостоверные различия между параметрами ренальных функций, что и послужило основанием для объединения этих показателей в общую группу и использования в дальнейшем средние показатели, как нормативные. У 100% больных с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 до лечения отмечались изменения в моче.

При исследовании мочевого синдрома определили лейкоцитурию, которая составила по накопительной пробе: $4500,0 \pm 178,0$ и $7140,0 \pm 165,0$ количество клеток в 1 мл; микрогематурию (до $1250,0 \pm 120,0$ и $2300,0 \pm 135,5$ эритроцитов в мл).

Протеинурия не превышала 0,18 г/л и 0,76 в одноразовой порции и 387,0 ±5,3 мг/24 часа, а также не более 709,0±22,8 мг/24 часа. У всех обследованных детей определена положительная бактериурия. Повышение суточной протеинурии тесно связано с патогенетическим воздействием вируса, выявленным гистопатологическими исследованиями. SARS-COV-2 может прямо повреждать проксимальные тубулы, что указывает на выраженное повреждение функции проксимальных тубул.

Изучено состояние «мочевого синдрома» у детей с острым пиелонефритом и установлено более значимое повреждение всех клиничко-лабораторных параметров у детей перенесших в анамнезе Covid -19. Так, эти показатели имели различную динамику в зависимости от этиологического фактора болезни.

Результаты исследования показали, что клубочковая фильтрация в активном периоде ОП у детей без наличия Covid-19 оставалась в пределах нормативных показателей, тогда как у детей с ОП на фоне Covid-19 определено значимое уменьшение СКФ, что по-видимому зависит от воздействия токсинов вирусной инфекции (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Параметры клубочковой фильтрации детей ОП в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 подгруппа (n=30)	2 подгруппа (n=35)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,6±7,8	88,46±2,47 p≤0,01	55,3±0,82 p≤0,001 p1≤0,001
Креатинин сыворотки, мг/дл	0,88±0,14	0,96±0,02 p≥0,1	1,75±0,03 p≤0,01 p1≥0,1
Протеинурия, мг/сут	50,8±9,8	387,0±5,34 p≤0,001	709,0±22,8 p≤0,001 p1≤0,001

Примечание: *p* - достоверность различий между активной стадией ОП и показателем у здоровых, *p1* – между 1 и 2 подгруппами

Мы отметили в обеих группах значимое снижение реабсорбционной функции проксимальных тубул, но более выраженное отмечено у пациентов с ОП перенесших Covid-19. Уровень аминокислотурии у всех детей был максимальным, тогда как параметры азотемии в сыворотке ($6,5 \pm 0,61$ мг/%) не превышали уровень у здоровых детей. Лишь у 18%(8) больных 2 группы отмечена транзиторная глюкозурия.

Мы отметили более выраженное повреждение функции осмотического концентрирования мочи в результате воспаления дистальных канальцев у больных ОП 2 подгруппы. Оно возникало в результате нарушения ацидогенетической функции, которое развивалось перенесших гипервентиляции при тяжелой недостаточности кислорода, что связано с нарушением ренальных функций как результат перекрестного взаимодействия органов (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Параметры функционального состояния дистальных канальцев больных ОП в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=35)
Относительный удельный вес мочи, усл.ед.	$1022,31 \pm 4,33$	$1015,63 \pm 0,71$ $p \leq 0,05$	$1013,55 \pm 0,52$ $p \leq 0,001$
pH мочи	$5,8 \pm 1,44$	$6,12 \pm 1,32$ $p \geq 0,1$	$6,18 \pm 1,12$ $p \geq 0,1$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	$51,0 \pm 2,8$	$25,03 \pm 1,06$ $p \leq 0,001$	$21,43 \pm 0,88$ $p \leq 0,001$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	$46,8 \pm 1,2$	$32,10 \pm 1,41$ $p \leq 0,001$	$29,17 \pm 1,15$ $p \leq 0,001$

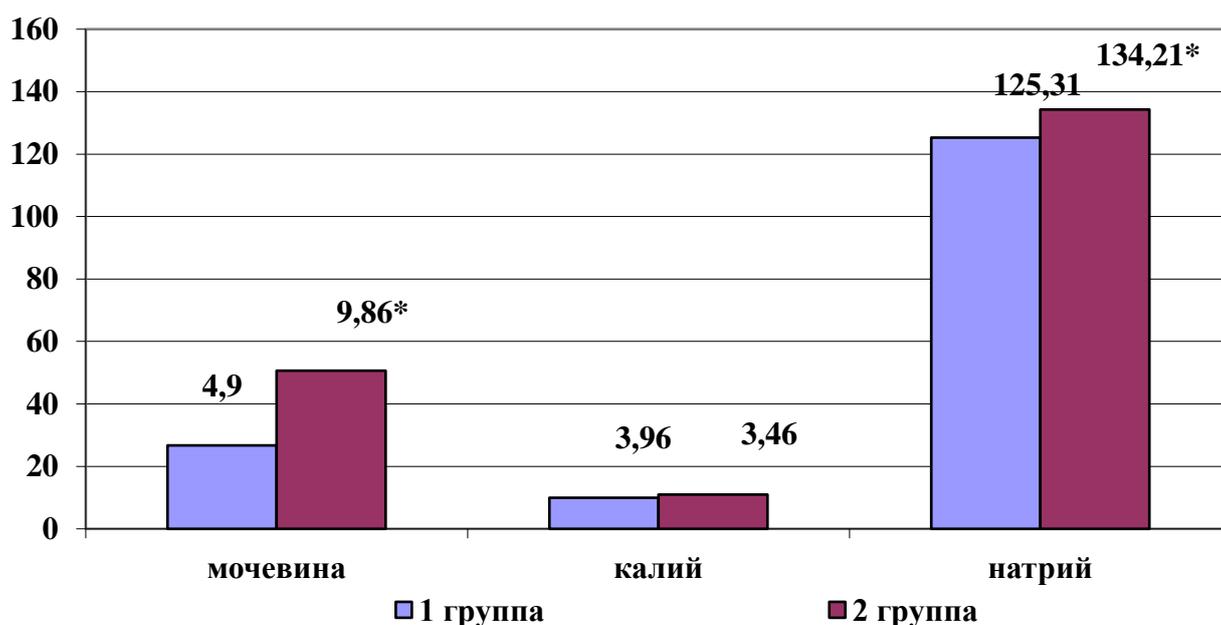
Примечание: *p*- достоверность различий при сравнении между собой параметров активной стадии ОП и у здоровых детей.

Мы выявили, что реакция мочи оставалась без изменений ($p>0,1$), тогда как концентрация титруемых кислот и аммиака значительно уменьшалась, что показало наличие большего поражения экскреции водородных ионов в проксимальных канальцах, тогда как в дистальных тубулах его уровень соответствовал уровню у здоровых детей, что было наиболее значимым у пациентов 2 группы.

Таким образом, мы связываем это явление с гемодинамической нестабильностью (проблема вентиляции), усугубляемой значимым замещением объема, положительным уровнем жидкости и реинфекцией бактериальными агентами с последующим осложнением воспаления в ренальной ткани.

Свойство тубул к концентрированию и разведению соответствовало показателям уровня у здоровых детей, потому что разница между наименьшей и наибольшей плотностью мочи составила 5 и 7 единиц.

Поражение суммарной функции почек отмечалось у больных 2 группы, тогда как у детей 1 группы данная патология не определялась (рис.3.3).



Примечание: достоверность различий при сравнении 1 и 2 группы с данным параметром у здоровых детей в активной стадии ОП в зависимости от наличия Covid-19 (ммоль/л) ($p \leq 0,05$).

Рис 3.3. Параметры суммарной функции почек детей ОП в зависимости от наличия Covid-19 (ммоль/л)

Мы исследовали один из компонентов специфических нейтрофильных гранул- уровень липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин. Установлено, что плазменный NGAL хорошо фильтруется гломерулами, но после в основном реабсорбируется в проксимальных тубулах благодаря эндоцитозу. В результате чего в моче возрастает «почечный» пул NGAL, образующийся в почках, который не попадает в кровяное русло, а полностью выделяется с мочой.

Установлено, что при поражении проксимальных тубул возрастает образование мРНК, кодирующей NGAL, в восходящем колене петли Генле и в собирательных канальцах. Ликвидация бактериальных инфекций и активирование пролиферации пораженных клеток, в особенности эпителиальных является его основной функцией. Уровень NGAL в моче у детей 2 группы был достоверно выше, чем у детей из группы сравнения ($110,74 \pm 1,27$ и $65,66 \pm 0,64$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p \leq 0,001$) (табл.3.3).

Таблица 3.3

Показатели NGAL у больных ОП в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа(n=35)
NGAL,	$4,2 \pm 1,8$	$65,66 \pm 0,64$	$110,74 \pm 1,27$

(нг/мл)		$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
---------	--	----------------	----------------

Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми.

Таким образом, концентрация NGAL в моче у детей при ОП перенесших Covid-19 была достоверно выше, чем у детей из группы сравнения ($p \leq 0,001$). Анализируя результаты этого исследования, установлено, что концентрация NGAL в моче прямо коррелирует со степенью поражения паренхимы почек, что доказывает развитие наиболее значимого повреждение ренальной ткани у детей при воздействии коронавирусной инфекции.

Признаки поражения ренальных функций почек у детей, имевших в анамнезе COVID-19, определялись из-за повреждения канальцевых составных почки (реабсорбции, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за снижения гломерулярной фильтрации. У пациентов острым пиелонефритом перенесших COVID-19 выявлено статистически выраженное снижение ацидогенеза ($p \leq 0,001$).

Результаты исследования указывают на то, что остается высокий риск развития ОП несмотря на проведение комплексного реабилитационного лечения COVID-19, обусловленный высокой вирулентностью коронавирусной инфекции. Данный феномен указывает на наличие сродства между коронавирусом и ренальной тканью, которое в дальнейшем способствует поражению более двух систем организма. Вирусные токсины выявляются во всех структурах почек с явной тропностью к гломерулам.

§3.2. Исследование клинико-лабораторных показателей, цитокинового профиля, уровня NGAL и парциальных функций почек при остром тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid -19

На основании тщательно собранного анамнеза заболевания, стало известно, что у всех больныхс ОТИН манифестация заболевания приходилась на 3-4, максимально на пятой неделе от проникновения этиологического фактора. Наиболее часто больные поступали в стационар на восьмой неделе от проявления первых клинических симптомов ОТИН и лишьдва ребёнка - на пятый день. До этого они лечились в инфекционной больнице по причине заболевания Covid -19.

ОТИН характеризуется неспецифичностью клинической картины, что обуславливает трудность своевременной диагностики.

У всех больных ОТИН степень активности процесса была неодинаковой. У 14,8% (10) детей отмечена II степени активности. Максимальная степень активности ОТИН- III отмечена у 65,7% (23) и 93,75% (30) детей соответственно.

У 84% (27) больных ОТИН перенесших Covid-19 отмечены признаки поражения клубочков в виде неполного нефротического синдрома (отёки без гипоальбуминемии и дислипидемии, тогда как у детей с ОТИН без наличия в анамнезе Covid-19 явлений поражения клубочков не обнаружены, суточная протеинурия не более 1000,0 мг/24.

У 2 (5,7%) и 14 (43,7%)больных наблюдалось увеличение креатинина сыворотки до $1,2 \pm 0,03$ и $1,5 \pm 0,02$ мг/дл, мочевины до $26,0 \pm 1,8$ и $40,0 \pm 2,2$ мг/дл соответственно. Уменьшение этих параметров на 11 и 8 день от начала заболевания указывало на функциональный характер острой почечной недостаточности.

Средние показатели СОЭ были равны $13,2 \pm 1,2$ и $19,8 \pm 0,8$ мм/час (лейкоцитоза $13,37 \pm 0,2$ и $21,40 \pm 0,59 \cdot 10^9$ /л) соответственно.

Диспротеинемия определена лишь у 20%(7) и 40,6% (13) пациентов соответственно с III степенью активности. Количество С - реактивного белка было на уровне нормы и составило - 2,0 мг/л у больных 1 подгруппы, тогда как у детей 2 подгруппы этот показатель превышал уровень у здоровых детей и составил $10,5 \pm 1,7$ мг/л. У всех

обследованных больных установлена нормохромная анемия средней степени.

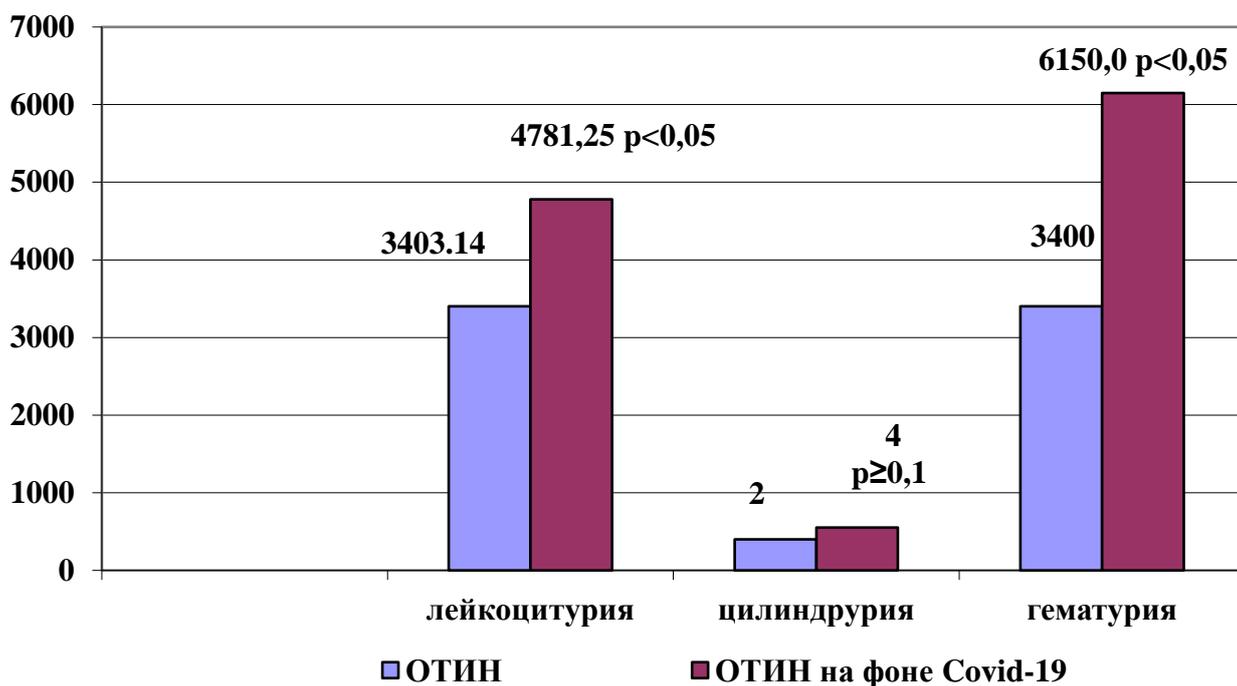


Рис. 3.4. Динамика «мочевого синдрома» у детей с ОТИН (кл. в 1 мл)

Мочевой синдром представлял собой лейкоцитурию, которая по пробе Нечипоренко составила $3403,14 \pm 60,8$ и $4781,25 \pm 119,68$ клеток в 1 мл; была характерна гематурия от $3400,0 \pm 78,7$ и $6150,0 \pm 230,5$ клеток в 1 мл. Мы определили незначительную цилиндрурию в виде гиалиновых цилиндров у 20% (7) и у 56,25% (18) (рис.3.4).

Протеинурия была не выше $0,9$ и $1,25$ г/л в однократной порции и $250 \pm 8,3$ и $700 \pm 9,77$ мг/24 часа.

Бактериурия в общем анализе мочи не определялась, кроме того при посеве мочи была отрицательной у всех наших пациентов.

У детей ОТИН 1 подгруппы мы не обнаружили нарушения СКФ, тогда как у детей 2 подгруппы отмечено достоверное ее снижение в сравнении с группой у здоровых (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Показатели гломерулярной фильтрации больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

До лечения	Показатель	
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Креатинин сыворотки, мг/дл
1 подгруппа (n=35)	88,34±1,2 p≤0,01	0,90±0,023 p≥0,1
2 подгруппа (n=32)	57,12±1,04 p≤0,001 p1≤0,01	1,53±0,08 p≤0,01 p1≥0,1
У здоровых (n=20)	98,6±7,8	0,88±0,14

Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми, p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 групп

У больных 2 подгруппы обеих нозологических форм (ОП и ОТИН) отмечалось статистически достоверное различие показателей СКФ и креатинина ($p=0,05$), что является результатом патогенетического воздействия токсинов вирусной инфекции.

Снижение реабсорбционной функции (осмотическое концентрирование) проксимальных канальцев у больных 2 подгруппы было более выраженным по сравнению с пациентами группы сравнения (1 группы).

Степень аминоацидурии была максимальной перенесших нормальных параметров аминокислот в крови ($6,03\pm0,43$ мг/%). У четверых детей 2 подгруппы определена транзиторная глюкозурия.

Статистически достоверное превышение показателя суточной протеинурии указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах, которое было наиболее выраженным у пациентов 2 подгруппы ($p\leq0,05$) (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Показатель суточной протеинурии у больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 подгруппа (n=35)	2 подгруппа(n=32)
Суточная протеинурия, (мг/24)	50,8±9,8	250,0±8,3 p≤0,001	450±0,02 p≤0,001 p1≤0,001

Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми, p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

Выраженные нарушения показателей аммониацидогенеза и осмотического концентрирования мочи у больных 2 подгруппы свидетельствует об более значимом поражении дистальных канальцев по сравнению с 1 подгруппой (табл. 3.6). Выявленные различия связаны с патогенетическим воздействием короновиральной инфекции.

Статистически не было достоверных различий показателя концентрационной функции у пациентов с ОП и ОТИН у пациентов 2 подгруппы, но достоверно отличалась от данного показателя у детей 1 подгруппы.

Мы не отметили значимых различий между значениями реакции мочи у пациентов обеих подгрупп, но более щелочная среда мочи была выявлена у больных 2 подгруппы.

У пациентов с ОТИН перенесших Covid-19 мы выявили наиболее выраженное снижение титруемых кислот по сравнению с больными ОТИН без наличия Covid-19 в анамнезе. Достоверно были снижены параметры аммониацидогенеза у детей обеих групп, но более значимое нарушение наблюдалось у детей 2 подгруппы (табл.3.6).

Таблица 3.6

Параметры функционального состояния дистальных канальцев больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых	До лечения
------------	------------	------------

	(n=20)	1 подгруппа (n=35)	2 подгруппа (n=32)
Относительный удельный вес мочи, усл.ед	1022,31±4,33	1008,78±0,37 p≤0,01	1002±3,42 p≤0,01 p1≤0,05
pH мочи	5,8±1,44	7,00±1,21 p≥0,1	7,2±1,34 p≥0,1 p1≥0,1
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	51,0±2,8	27,3±0,80 p≤0,001	25,38±1,05 p≤0,001 p1≤0,05
Экскреция аммиака (ммоль/24)	46,8±1,2	35,46±0,89 p≤0,001	32,34±1,34 p≤0,001 p1≤0,01

Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми. p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

Суммарная функция почек больных ОТИН представлена на рис.3.5

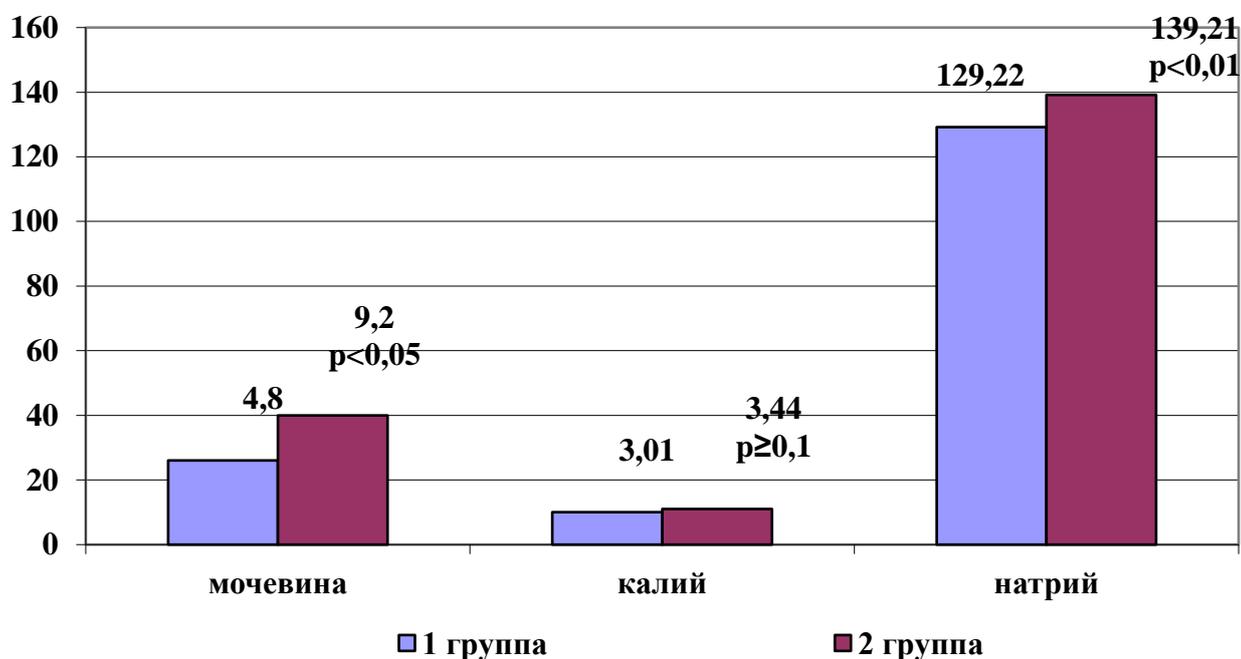


Рис. 3.5 Параметры суммарной функции почек больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19 (ммоль/л)

Показатели суммарной функции статистически имели более значимые различия у детей 2 подгруппы, кроме калия сыворотки ($3,01 \pm 0,74$; $3,44 \pm 0,66$ ммоль/л ($p \geq 0,1$)), который не имел достоверных различий у больных обеих подгрупп по сравнению с данным показателем у здоровых детей ($5,53 \pm 1,18$ ммоль/л).

Мы провели оценку состояния ренальной функции у детей с ОТИН и определили более выраженные нарушения показателей ацидо- и аммиогенеза, осмотического концентрирования, а также показателя максимального времени динамической нефросцинтиграфии у детей 2 подгруппы.

Таким образом, нарушение ренальных функций происходит в результате снижения функции дистального канальца и осмотического концентрирования в остром периоде болезни, более значимое поражение было установлено у пациентов 2 подгруппы. Следовательно, парциальные функции почек меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

Определена достоверно высокая концентрация NGAL в моче у детей 2 подгруппы, по сравнению с данным показателем у детей из группы сравнения ($89,75 \pm 1,61$ и $18,76 \pm 2,54$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p < 0,001$) (табл.3.7).

Таблица 3.7

Показатель NGAL у больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 группа (n=35)	2 группа (n=32)
NGAL, (нг/мл)	$4,2 \pm 1,8$	$18,76 \pm 3,94$ $p \leq 0,001$	$89,75 \pm 1,61$ $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$

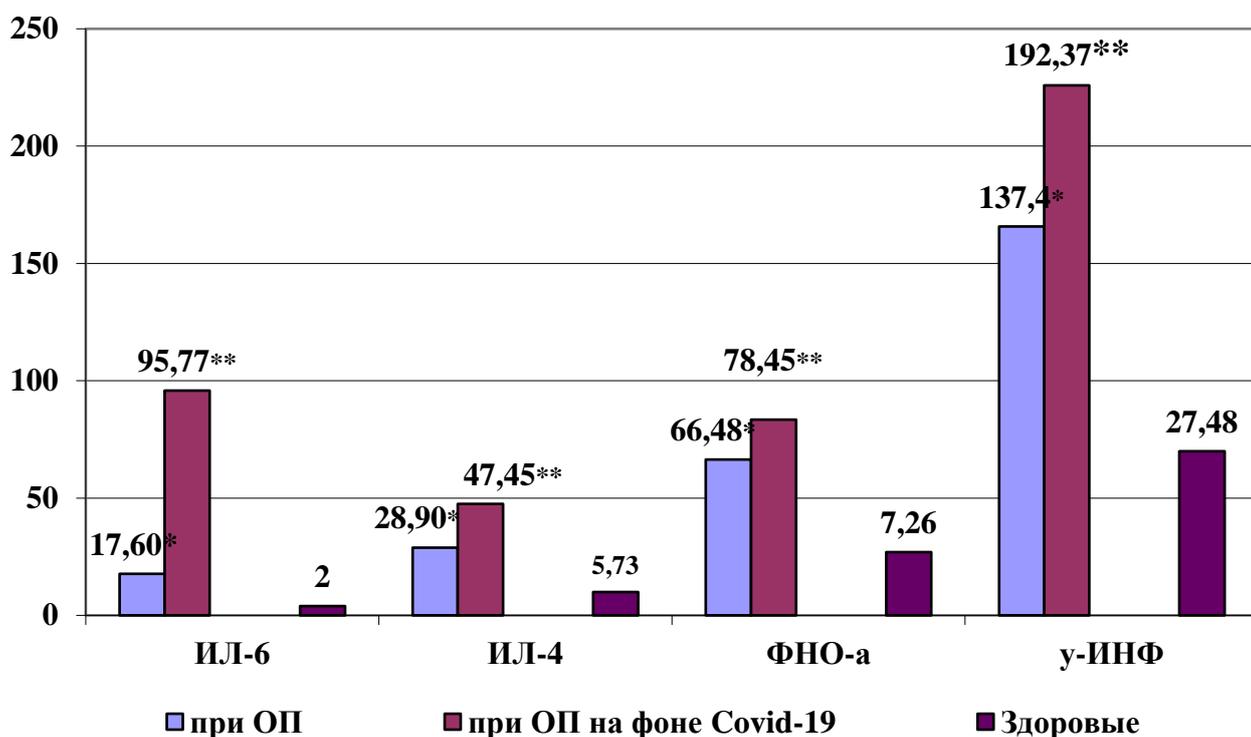
Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми, p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

Таким образом, увеличение экскреции NGAL сочеталось лишь с наличием инфекции мочевых путей и позитивным посевом мочи, тогда как перенесших ишемии-реперфузии паренхимы почек характерное ОТИН отмечено менее выраженное увеличение NGAL в моче.

§3.3. Особенности показателей цитокинового профиля сыворотки и мочи при остром пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid-19

При клинически тяжелом проявлении COVID-19 отмечено значительное повышение С-реактивного белка (CRP) и снижение количества тромбоцитов в группе, которые способствуют развитию процесса цитокинового шторма. Это состояние приводит к увеличению провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некротизации опухоли- α (TNF- α), γ -ИНФ и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), что приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу.

Достоверное повышение концентрации в крови агрессивных цитокинов ФНО- α и γ -ИНФ мы отметили у детей с активным ОП (рис. 3.6).



Примечание: * – достоверность различий между показателями цитокинового профиля в моче больных ОП до лечения и здоровыми детьми. ** – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп ($p \leq 0,001$).

Рис. 3.6. Концентрация цитокинов сыворотки больных ОП в зависимости от наличия Covid-19 (пг/мл)

Мы определили повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 у больных 1 подгруппы более чем в пять раз ($28,90 \pm 1,27$ пг/мл, ($p \leq 0,001$)), по сравнению со значениями у здоровых ($5,73 \pm 2,48$ пг/мл), что сочеталось с увеличением уровня ФНО-а и у-ИНФ (почти в девять и семь раз).

Тогда как, у больных 2 подгруппы ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен в более чем шесть раз, ФНО-а в более чем одиннадцать раз и у-ИНФ в восемь раз соответственно. Средние значения ИЛ-6 повышались в 7 раз ($p \leq 0,001$). Самые высокие уровни ИЛ-6 в крови были зарегистрированы при ОП с наличием в анамнезе Covid-19 в 39,9 раз ($p \leq 0,001$) (рис.3.6).

Мы определили, что нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных имевших в анамнезе **Covid-19**, что связано с наличием цитокинового шторма при острой почечной патологии возникающего из-за воспаления почек, повышенной проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока.

У пациентов с острым течением пиелонефрита концентрация изучаемых цитокинов в моче представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Концентрация цитокинов мочи больных ОП в зависимости от наличия Covid-19(пг/мл)

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 группа, (n=30)	2 группа, (n=35)
ИЛ-6	3,5±0,75	109,2±2,32 p≤0,001	135,0±1,77 p≤0,001 p1≤0,001
ИЛ-4	6,35±2,35	32,7±1,33 p≤0,001	38,8±1,33 p≤0,001 p1≤0,01
ФНО-а	11,8±2,50	48,4±1,39 p≤0,001	83,4±2,66 p≤0,001 p1≤0,001
у-ИНФ	13,35±3,27	147,5±2,56 p≤0,001	205,25±3,32 p≤0,001 p1≤0,001

Примечание: p – достоверность различий между показателями цитокинового профиля в моче больных ОП до лечения и здоровыми детьми. p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а и у – ИНФ в моче. У больных 1 подгруппы показатели ФНО-а повысились в четыре, а у - ИНФ в одиннадцать раз по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у детей 2 подгруппы данные показатели

превышали в 7 и в 15 раз и составили $83,4 \pm 2,66$ и $205,25 \pm 3,32$ пг/мл ($p \leq 0,001$) соответственно. На этом фоне превышение ИЛ-4 составило более чем в шесть раз ($38,8 \pm 1,33$ пг/мл ($p \leq 0,001$)).

Так, результаты анализа указывают на значительную роль ИЛ-6 как агрессивного фактора в развитии тубулоинтерстициального поражения, его уровень в моче был повышен в 31,2 раза у детей 1 подгруппы и в 38,5 раза у пациентов 2 подгруппы. Более значимый уровень ИЛ-6 при менее выраженных поражениях ТИТ и снижение его по мере возрастания тубулоинтерстициального поражения, указывает на повышенную экскрецию цитокина с мочой при повреждении канальцевых функций, из-за наличия вируса SARS-COV-2, который приводит к повреждению проксимальных тубул.

У пациентов с ОТИН наблюдалось достоверное повышение сывороточных ФНО-а и у-ИНФ цитокинов (табл. 3.9). ИЛ-4 на фоне увеличения уровня ФНО-а почти в десять раз и у-ИНФ в четыре раза у детей 1 подгруппы, превышал контрольные значения в три раза, тогда как у детей 2 группы данные показатели превышали уровень у здоровых детей в пять, пятнадцать и в 6 раз. Сывороточные концентрации ИЛ-6 нарастали у детей с ОТИН имевших в анамнезе Covid-19 ($P < 0,001$) (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Концентрация цитокинов сыворотки больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19 (пг/мл)

До лечения	Показатели			
	ИЛ-6	ИЛ-4	ФНО-а	у-ИНФ
1 группа (n=35)	$29,2 \pm 0,6$ $p \leq 0,001$	$17,7 \pm 0,7$ $p \leq 0,001$	$73,40 \pm 1,26$ $p \leq 0,001$	$110,7 \pm 1,36$ $p \leq 0,001$
2 группа	$115,6 \pm 4,3$	$29,0 \pm 1,08$	$109,2 \pm 1,89$	$165,7 \pm 6,44$

(n=32)	$p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$			
У здоровых (n=20)	2,4±0,25	5,73±2,48	7,26±1,80	27,48±2,55

Примечание: p - статистическая разница между показателями цитокинового профиля в сыворотке крови больных ОТИН до лечения и здоровыми детьми. $p1$ – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

При сравнении с идентичными параметрами активной фазы ОП, статистически достоверные различия установлены лишь по ФНО-а (табл. 3.6). Его концентрация при ОТИН отличалась более высоким уровнем (табл. 3.9).

Следовательно, изучаемые цитокины увеличиваются у детей с ОТИН, и в сыворотке, и в моче. Так, у больных 1 подгруппы уровень ФНО-а (при ОП в четыре) до восьми раз, а у-ИНФ в десять раз был выше контрольных значений, тогда как у детей 2 подгруппы их уровень превышал значения у здоровых детей в 12 и в 14 раз соответственно.

Необходимо подчеркнуть, что концентрация ИЛ-4 почти в семь раз была выше у детей 1 подгруппы по сравнению с контрольными значениями (при ОП почти в три раза), тогда как у детей 2 подгруппы в 10 раз. Мочевые концентрации ИЛ-6 были повышены в 60 раз у больных на фоне Covid-19 ($P < 0,001$). Это объясняется особенностями исследуемого цитокина в качестве значимого фактора хемотаксиса лимфоцитов, потому что они - это важные клетки, скапливающиеся в ренальной интерстиции при развитии ОТИН на фоне **Covid-19** (рис.3.7).

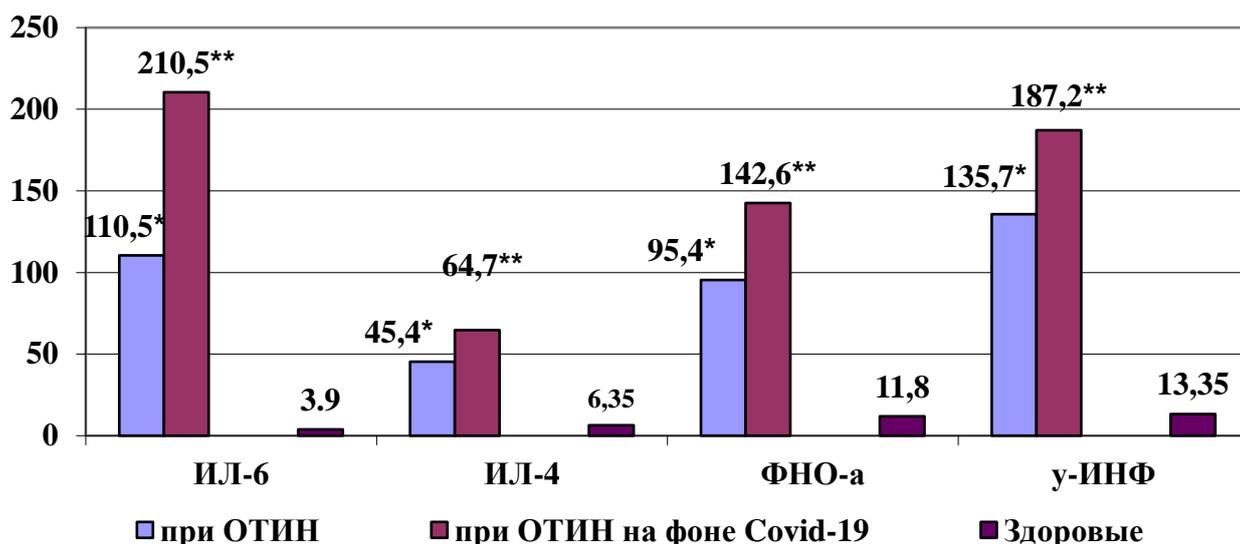


Рис.3.7. Концентрация цитокинов мочи больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19 (пг/мл)

Анализ результатов исследования показал, что в моче концентрации изучаемых цитокинов у пациентов с ОТИН имели статистически наиболее достоверное значение в отличие от сывороточных, не только по ФНО-а, но и по ИЛ-6, ИЛ-4, в отличие с таковыми при ОП у больных обеих подгрупп, что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития ОТИН, где более выраженные нарушения были характерны детям 2 подгруппы, что было обусловлено патологическим воздействием токсинов короновиральной инфекции.

§ 3.4. Функциональное состояние почек у больных с ренальной патологией по данным динамической нефросцинтиграфии

С целью изучения функционального состояния почек у 15 детей с ОТИН на фоне Covid-19 проведен анализ результатов динамической нефросцинтиграфии с использованием тубулотропного РФП Тс-МАГ-3, секретируемый эпителием проксимальных тубул. Обследовано 17 (48,5%) детей с ОТИН без наличия в анамнезе Covid-19 в качестве группы сравнения.

Оценка скинтиграмм позволила определить «горбатую» почку у 2/2 пациентов, утолщение продольного размера почки у 6/4 детей.

У пациентов с ОТИН на фоне Covid-19 у 60% больных отмечено равномерное распределение контраста, а у остальных 40% детей было отмечено диффузно-неравномерное контрастирование, тогда как у детей без наличия в анамнезе Covid-19 этот параметр составил 78 и 22%. Местная задержка контраста в ренальной ткани у детей 1-й и 2-й подгрупп отмечена у 40 и 22% пациентов, а торможение экскреции РФП определено у 48 и 18% детей соответственно.

Как показал анализ полученных данных (табл.3.10), пациентам с ОТИН свойственны равномерные QqT функциональные поражения при ДНСГ с тубулотропным РФП Тс -MAG3, но наиболее значимо нарушение данного показателя отмечено у пациентов с ОТИН на фоне Covid-19.

Таблица 3.10

Секреторная функция почек у исследуемых больных с ренальной патологией по данным ДНСГ в зависимости от наличия Covid-19

Заболевания	Тмах в группе с симметричными неизменными кривыми (в мин.)		Тмах в группе с асимметричными кривыми (в мин.)	
	Левая почка	Правая почка	На стороне III степени активности	На стороне II степени активности
ОП (n=20)	-	-	7,61±0,99 p≤0,05	4,85±0,4 p≥0,1
ОП на фоне Covid-19 (n=15)	-	-	8,52±1,05 p≤0,01 p1≥0,1	6,53±0,95 p≥0,1 p1≤0,05
ОТИН (n=17)	7,2±0,6 p≤0,05	7,2±0,6 p≤0,05	-	-
ОТИН на фоне Covid-19 (n=15)	8,2±0,7 p≤0,01 p1≥0,1	8,2±0,7 p≤0,01 p1≥0,1	-	-

Примечание: p - статистическая разница между показателями секреторной функции почек по данным ДНСГ больных ОТИН и ОП до лечения и здоровыми детьми; p1 – достоверность различий между

показателями секреторной функцией почек по данным ДНСГ больных ОТИН и ОП 1 и 2 подгрупп

У всех детей с ОТИН определено симметричное нарушение секреторной функции почек, в то время как у детей с ОТИН на фоне Covid-19 отмечено более выраженное нарушение (табл. 3.10.).

Мы не отметили нарушение экскреторной функции почек у больных с ОТИН.

Мы проанализировали секреторно-экскреторную функцию почек у пациентов с ОП. Результаты анализа компьютерных ренограмм показали, что у 2/3 больных (65%) ОП перенесших Covid-19 было свойственно своевременное равномерное распределение контраста почечной ткани, а торможение контраста было свойственно 1/3 пациентам (35%) этой группы. Тогда как у больных с ОТИН без наличия Covid-19 эти параметры составили 75 и 25%.

По данным ДНСГ секреторная дисфункция почек у больных с ОП на фоне Covid-19 была наиболее значимой, по сравнению с пациентами с ОП без наличия Covid-19 ($7,61 \pm 0,99$; $4,85 \pm 0,4$ мин.; ($p \leq 0,05$; $p \geq 0,1$)). В области «III степени активности» T_{max} составило $8,52 \pm 1,05$ и $7,61 \pm 0,99$ ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) минут, тогда как в области «II степени активности» $6,53 \pm 0,95$ и $4,85 \pm 0,4$ ($p \geq 0,1$) минут соответственно.

У большинства больных ОП в период нашего исследования определялась ассиметрия промежутка времени выделения контраста. За время наблюдения у трех больных $T/4$ не отмечалось. Среднее значение $T_{1/2}$ равнялось $9,84 \pm 1,55$ ($p \leq 0,001$) минутам в области «III степени активности ОП», тогда как в области «II степени активности» $6,79 \pm 1,34$ минут ($p > 0,1$) (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Данные экскреторной функции почек по ДНСГ у детей ОП в зависимости от наличия Covid-19 (мин.)

Группы больных	$T_{1/2}$
----------------	-----------

	При «III степени активности»	При «II степени активности»
ОП (n=20)	9,84±1,55 p≤0,01	6,79±1,34 p≥0,1
ОП на фоне Covid-19 (n=15)	11,55±1,45 p≤0,001 p1≥0,1	7,38±1,36 p≤0,05 p1≥0,1
У здоровых(n=20)	До 6 минут	

Примечание: p - статистическая разница между показателями экскреторной функцией почек по данным ДНСГ больных ОП до лечения и здоровыми детьми; p1 – достоверность различий между показателями экскреторной функцией почек по данным ДНСГ больных ОП 1 и 2 подгрупп

Отмечено более значимое поражение экскреторной функции почек у пациентов с ОП на фоне Covid-19, чем у больных с ОП без наличия Covid-19, T1/2 было равно в области «III степени активности» 11,55±1,45 и 9,84±1,55 (p≤0,01) минут, а в области «II степени активности» 7,38±1,36 (p≤0,01) и 6,79±1,34 минут соответственно.

Кроме того, у больных ОП без наличия Covid-19 отмечено одностороннее нарушение секреторно-экскреторной функции, которое наблюдалось у 8 больных (50%), тогда как у детей с ОП на фоне Covid-19 отмечено двустороннее поражение почечной ткани у всех больных (100%).

Мы определили, что у пациентов с ОП, поражения тубулярной секреции имеют диссимметричный характер, тогда как у пациентов с ОТИН отмечено симметричное поражение почечной ткани. Для больных ОП на фоне Covid-19 характерны более выраженные изменения, причем имеющие двусторонний асимметричный характер. У детей с ОП наряду с нарушениями канальцевой секреции, выявляются экскреторные нарушения, асимметричные у большинства больных, тогда как у больных с ОТИН экскреторных нарушений не отмечено.

§ 3.5 Корреляционная взаимосвязь между клинико-лабораторными данными, цитокиновым профилем, уровнем NGAL в моче и ДНСГ

при остром пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid-19

Результаты исследования ренальных функций и цитокинового профиля указывают на то, что весомое количество случаев ренальными осложнениями в период пандемии Covid-19 объясняется нефротропностью токсинов короновиральной инфекции. Воспаление и раздражение слизистой ткани почечной паренхимы коронавирусами и их токсинами приводит к нарушению их проницаемости, распаду внутриклеточных структур, нарушению функциональной способности почки (Утегенов Н.У., 2011).

Сильная обратная взаимосвязь у пациентов 2 подгруппы определена между уровнем лейкоцитурии по пробе Нечипоренко и титруемой кислотностью мочи ($r=-0,821$; $r=-0,830$; $p\leq 0,023$).

Параметры СОЭ обратно коррелировали с титруемой кислотностью ($r=-0,667$; $r=-0,675$; $p=0,025$), аммиаком ($r=-0,679$; $r=-0,688$; $p\leq 0,022$), показателем удельного веса мочи ($r=-0,603$; $r=-0,619$; $p\leq 0,049$) у детей с ОП.

Удлинение периода воспаления указывает на большее повреждение дистальных канальцев, которое подтверждает зависимость рН мочи от периода болезни ($r=0,614$; $r=0,620$; $p\leq 0,05$).

Прямая средняя корреляционная взаимосвязь установлена в группе детей с ОП ($r=0,65$; $p\leq 0,05$) между значениями NGAL и уровнем лейкоцитоза, а также между уровнем NGAL в моче и степенью поражения ренальной ткани по данным динамической нефросцинтиграфии ($r=0,75$; $p\leq 0,05$).

Нами определена сильная прямая корреляционная взаимосвязь параметра ФНО-а крови с показателями тубулярных функций (суточной протеинурией $r=0,893$; $r=0,973$; $p\leq 0,007$). Затруднение кровотока по данным УЗД почек сильно коррелировало с увеличением ФНО-а в крови

($r=0,791$; $r=0,805$; $p\leq 0,034$). В моче этот цитокин имел положительную сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем лейкоцитурии по пробе Нечипоренко ($r=0,795$; $r=0,805$; $p\leq 0,032$) и обратную сильную корреляцию с С-реактивным белком в крови ($r=-0,778$; $r=-0,786$; $p\leq 0,039$), что указывает на наличие локального воспаления несмотря на ликвидацию системного.

Нами выявлена сильная связь между сывороточным ИЛ-4 и удельным весом мочи ($r=-0,818$; $r=-0,858$; $p\leq 0,024$). Между мочевыми уровнями ИЛ-4 достоверных корреляций не установлено.

Обратная взаимосвязь средней степени определена между у-ИНФ и титруемой кислотностью ($r=-0,646$; $r=-0,676$; $p\leq 0,032$), а так же экскрецией аммиака ($r=-0,642$; $r=-0,682$; $p\leq 0,033$); по пробе Нечипоренко обратная с эритроцитурией ($r=-0,666$; $r=-0,695$; $p\leq 0,025$) в фазе ремиссии доказывают наличие связи между тубулярными функциями и цитокинами в крови.

С ниже перечисленными параметрами ($r=-0,733$; $r=-0,776$; $p\leq 0,01$ для титруемой кислотности, $r=-0,70$; $r=-0,75$; $p\leq 0,016$ для аммиака, $r=0,626$; $r=0,633$; $p\leq 0,039$ для рН) ИЛ-4 имел сильную корреляционную взаимосвязь (табл. 18).

Таблица 3.12

Взаимосвязь между параметрами парциальных функций почек и цитокинами при ОП у детей

Параметры функционального состояния почек	Параметры цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь		Достоверность различий
		ОП	ОП на фоне Covid-19	

Суточная протеинурия	ФНО-а (сыворот.)	0,893	0,973	$p \leq 0,007$
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,795	0,805	$p \leq 0,032$
Экскреция титруемых кислот с мочой	ИЛ-4 (сывор.)	-0,733	-0,776	$p \leq 0,01$
Экскреция аммиака с мочой	ИЛ-4 (сывор.)	-0,70	-0,75	$p \leq 0,016$
рН-мочи	ИЛ-4 (сывор.)	0,626	0,633	$p \leq 0,039$
Удельный вес мочи	ИЛ-4 (сывор.)	-0,818	-0,858	$p \leq 0,024$
Экскреция титруемых кислот с мочой	у-ИНФ (сывор.)	0,646	0,676	$p \leq 0,032$
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ (сывор.)	0,642	0,682	$p \leq 0,033$
Эритроцитурия	у-ИНФ (сывор.)	-0,666	-0,695	$p \leq 0,025$

Концентрации ФНО-а в сыворотке и моче прямо сильно взаимосвязаны с лейкоцитозом ($r=0,815$; $p \leq 0,002$ и $r=0,788$; $p \leq 0,004$), с лейкоцитурией по пробе Нечипоренко ($r=0,633$; $r=0,693$; $p \leq 0,037$ для

ФНО-а крови). Мочевые концентрации ФНО-а имеют сильную корреляцию с рН мочи ($r=0,620$; $r=0,650$; $p\leq 0,042$) (табл. 3.12).

Выявили сильную взаимосвязь между уровнем лейкоцитоза и у-ИНФ сыворотки крови ($r=0,625$; $r=0,685$; $p\leq 0,046$), а так же между СОЭ и у-ИНФ ($r=0,709$; $r=0,789$; $p\leq 0,015$).

Таблица 3.13

Корреляционная взаимосвязь между показателями парциальных функций почек и цитокинами при ОТИН у детей

Показатели функционального состояния почек	Показатели цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь		Достоверность различий
		ОТИН	ОТИН на фоне Covid-19	
Лейкоцитурия	ФНО-а (сыворот.)	0,633	0,693	$p\leq 0,037$
рН мочи	ФНО-а (мочи)	0,620	0,650	$p\leq 0,042$
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,695	0,702	$p\leq 0,018$
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,666	-0,698	$p\leq 0,023$
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,666	-0,698	$p\leq 0,023$
Эритроцитурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,733	-0,757	$p\leq 0,01$

Эритроцитурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,701	-0,720	$p \leq 0,01$
Удельный вес мочи	у-ИНФ (сыворот.)	-0,700	-0,730	$p \leq 0,017$
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ (мочи)	-0,870	-0,895	$p \leq 0,001$
Суточная протеинурия	у-ИНФ (мочи)	-0,784	-0,794	$p \leq 0,004$
рН мочи	у-ИНФ(мочи)	0,763	0,788	$p \leq 0,006$

Чем меньше продолжительность болезни, тем больше уровень у-ИНФ в моче ($r=-0,787$; $r=-0,795$; $p \leq 0,004$). Сывороточные показатели этого цитокина имели сильную прямую корреляционную взаимосвязь с рН мочи ($r=0,763$; $r=0,788$; $p \leq 0,006$) и обратную с удельным весом мочи ($r=-0,700$; $r=-0,730$; $p \leq 0,017$). Егомочевые параметры были сильно взаимосвязаны с экскрецией аммиака ($r=-0,870$; $r=-0,895$ $p \leq 0,001$) (табл. 3.13).

у-ИНФ в моче - наиболее ранний маркер активности ОТИН, на что указывают наличие обратной корреляционной взаимосвязи со значениями суточной протеинурии ($r=-0,784$; $r=-0,794$; $p \leq 0,004$) и с продолжительностью болезни. Тогда как, лабораторная картина пораженных канальцевых функций проявляется в более поздний период от начала процесса.

Сопровождалось увеличением уровня ИЛ-4 как в крови, так и в мочеснижение эритроцитурии по пробе Нечипоренко ($r=-0,733$; $r=-0,757$; $p \leq 0,010$) и снижение уровня суточной протеинурии ($r=-0,666$; $r=-0,698$; $p \leq 0,023$) (табл. 3.13).

При ОТИН между ФНО-а и лейкоцитурией сильная взаимосвязь выявлена лишь для его мочевых значений: $r=0,695$; $r=0,702$; $p \leq 0,018$. А в

крови ФНО-а имеет связь лишь с уровнем СОЭ. По сравнению с ОП эта взаимосвязь обратная ($r=-0,754$; $r=-0,768$; $p\leq 0,007$), что доказывает асептическое происхождение заболевания. Установленные нами корреляционные взаимосвязи определяют важность совершенствования способов эффективного лечения ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 у детей, для оптимального восстановления иммунологических показателей и ренальных функций почек, а также предотвращения частых рецидивов заболевания.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ С НАЛИЧИЕМ В АНАМНЕЗЕ COVID-19

§ 4.1. Динамика клинико-лабораторных показателей ДНСГ после применения комплексной терапии у детей с острым пиелонефритом перенесших COVID-19

Детям с ренальной патологией (острым течением ПН и ТИН) протекающих на фоне Covid-19 перенесших традиционной терапии проводили один курс комплексного лечения препаратом «Ингавирин».

Группу сравнения (1 группу) составили 20 пациентов с ОП на фоне Covid-19, которые получали традиционное лечение.

Во вторую группу (основную) вошли 15 пациентов с ОП на фоне Covid-19 получавших комплексное лечение.

Одним из компонентов базисной терапии явилось этиотропное лечение. После окончания курсов антибиотикотерапии лечение продолжалось уроантисептиками. Назначение мембраностабилизаторов, антиоксидантов, нефропротекторов составило патогенетическое лечение болезни. Исключались из клинического исследования больные, получавшие иммуномодулирующее лечение.

Исследованным 35 пациентам с ОП на фоне Covid-19 применили один курс комплексной терапии. Курс препарата «Ингавирин» применялся в независимости от течения ОП с момента поступления в стационар.

Фармакокинетика препарата Ингавирин представляет собой воздействие на организм на уровне инфицированных клеток при гриппе; при ОРВИ; при простуде; при коронавирусе, неповреждая структуру и работу здоровых клеток. Блокируя дальнейшую циркуляцию вирусов и обуславливая их элиминацию Ингавирин стимулирует иммунную

систему организма. Необходимо подчеркнуть то, что препарат использовали и через 3-8 недель после начала заболевания, с целью профилактики развития мультисистемного синдрома, который является грозным осложнением Covid-19, основываясь на способность препарата «Ингавирин» уменьшать количество цитокинов в крови и в моче.

Так, он приводит к уменьшению длительности заболевания и риска развития осложнений.

Ликвидирование активного процесса было достигнуто к 9-му дню комплексной терапии у 11(73%)детей против 7 (35%) больных группы сравнения ($p \leq 0,05$). Наблюдались признаки интоксикации (так же субфебрилитет) и умеренная болезненность при пальпации в коставертебральном углу у 26,6% (4) пациентов получавших комплексное лечение на 7 день от начала терапии и у 50% (10)пациентов1 группы на 9 день терапии, исчезновение которых наблюдалось на 9-е и 14-есутки от начала лечения, соответственно. Ликвидация дизурических явлений наблюдалась на 12 день от начала традиционного лечения у 44% больных, тогда как у детей получавших комплексное лечение нормализация данного симптома происходила уже на 8 день от начала терапии у 75% пациентов (рис.4.1).

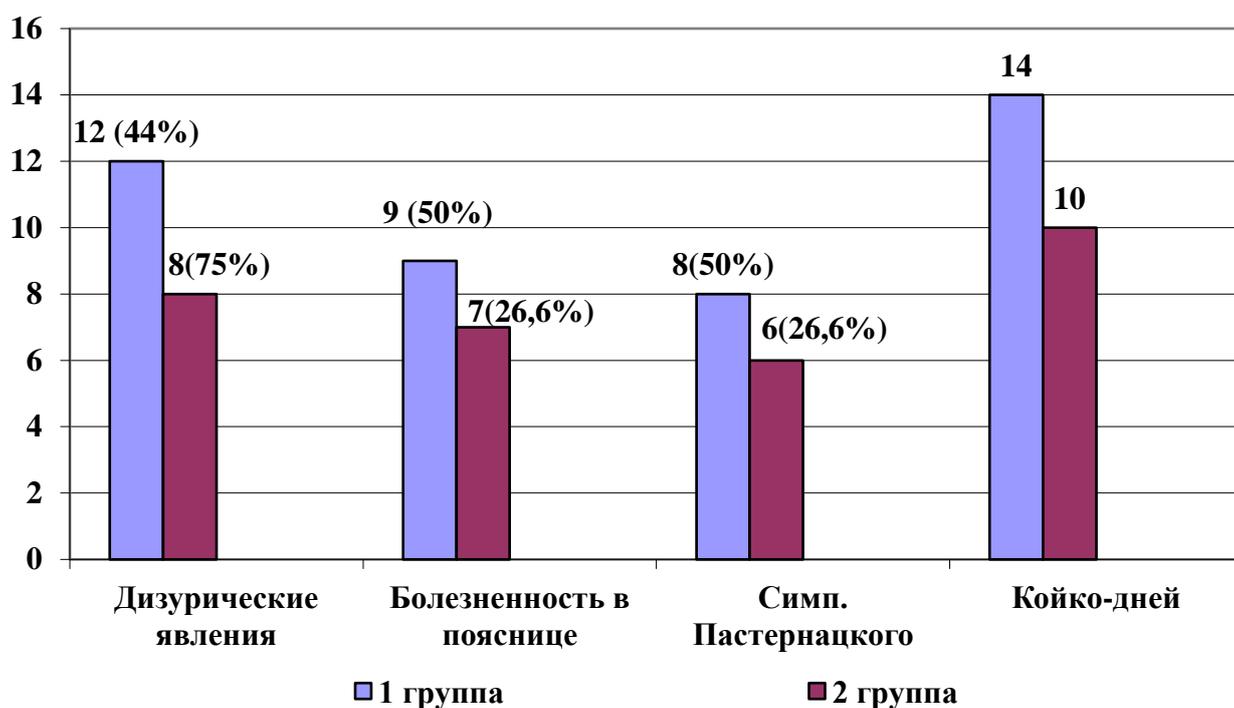


Рис.4.1. Период разрешения ренальных симптомов и койка дней у детей с ОПН фоне Covid-19 после применения комплексной терапии (в днях $M \pm m$).

Особенности параметров активности ОП в крови у пациентов представлены на рис.4.2.

В обеих исследуемых группах перенесших лечения наблюдалась достоверная нормализация острофазовых параметров. В обеих группах диспротеинемия не отмечалась у пациентов. После комплексного лечения достоверно снизились параметры СОЭ и лейкоцитов, что указывало на его противовоспалительную способность.

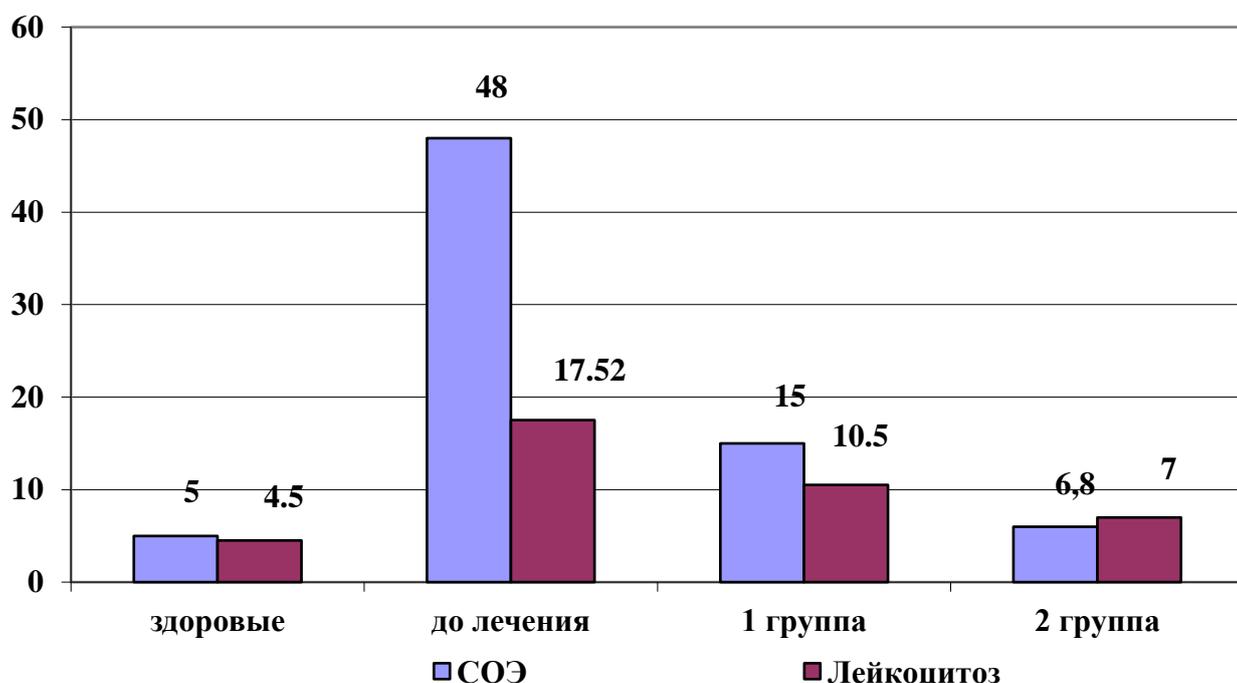


Рис. 4.2. Показатели СОЭ (мм/ч) и лейкоцитоза ($10^9/л$) после лечения детей с ОП

После комплексной терапии ОП клеточный состав мочевого осадка нормализовался по количеству лейкоцитов у 10 (66%) больных, а у пациентов 1 группы лишь у 7 (35%) детей. У оставшихся 5 (33,3%) детей из 2 группы лейкоцитурия составляла не более 4,35-5,33 клеток в п.з., по пробе Нечипоренко этот показатель составил $2000,0 \pm 55,7$ кл/мл и у 13 пациентов из 1 группы лейкоцитурия была 11,5-12,6 кл. в п.з., по пробе Нечипоренко этот показатель составил $4078,0 \pm 76,5$ кл/мл ($p=0,1$).

Таким образом, менее достоверная положительная динамика уровня лейкоцитурии отмечена после применения традиционной терапии (рис.4.2).

Имевшая место до терапии микрогематурия после применения комплексной терапии, была отрицательной у 12 (80%) больных и у 8 (40%) в группе сравнения. У оставшихся больных обеих групп число эритроцитов было равно от $6 \pm 0,8$ до $8 \pm 0,7$ клеток в п/з. По пробе

Нечипоренко число эритроцитов на фоне терапии в обеих группах в независимости от вида терапии достигло нормы ($p \leq 0,001$).

В разовых порциях протеинурия после комплексной терапии у 13 (86%) пациентов была отрицательной, а у 2 (10%) не превышала $0,01 \pm 0,005$ г/л, тогда как в группе сравнения эти показатели были идентичными у 11 (73%) и 9 (45%) больных, соответственно.

Как показал анализ «мочевого синдрома» патологическая лейкоцитурия сохранялась в группе после применения традиционного лечения, а эритроцитурия была в пределах нормы.

Показатель бактериурии у детей после лечения ОП представлен на рис. 4.3.

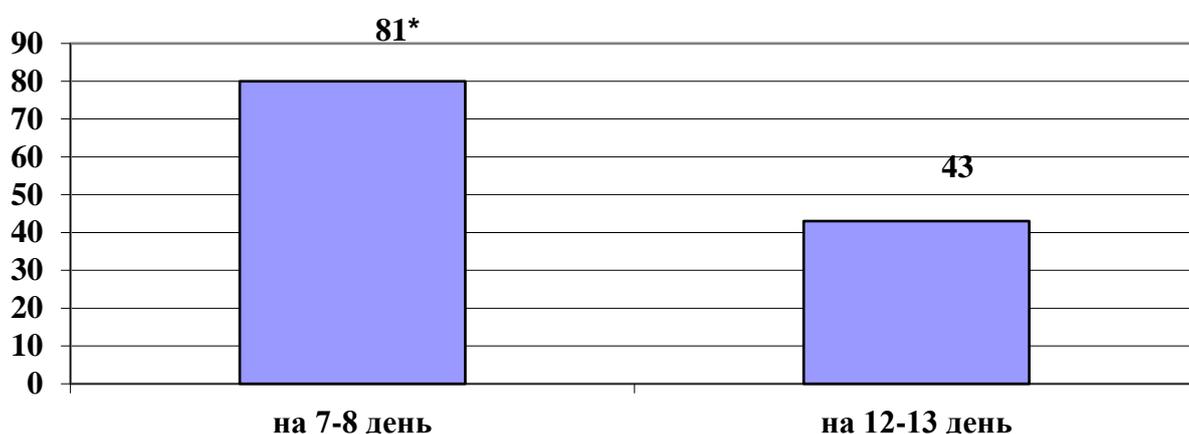


Рис. 4.3. Динамика выявления E. Coli в зависимости от лечения (%)

Одним из главных факторов наличия ОП у больных является бактериурия. Превалирующей микрофлорой была E. Coli. как до, так и после лечения. При сравнении данного показателя между группами установлено преимущество комплексного лечения, где нормализация данного показателя составила 81%, а в 1 группе лишь 43% (рис. 4.3).

Так, у детей с ОП перенесших Covid-19 получавших традиционное лечение отмечена менее значимая динамика основных клинических признаков, ликвидация которых приходилась в среднем на 12-13-й день от момента лечения.

После применения комплексной терапии в один и тот же промежуток времени отмечены значимые улучшения показателей общих и локальных симптомов воспаления в моче в независимости от варианта течения ОП.

Анализ исследования эффективности комплексной терапии по показателям функции канальцевого отдела нефрона представлены в таблице 4.1.

Выявленная до лечения транзиторная глюкозурия у пациентов ОП, была отрицательной в 100% случаях, независимо от вида применяемой терапии. После комплексного лечения у 14 (93%) пациентов ОП на фоне Covid-19 аминокислотурия не отмечалась, тогда как в группе сравнения аналогичная тенденция выявлялась у 9 (45% соответственно).

Все параметры отражающие функцию тубулярного отдела нефрона приведены в таблице 4.1 и указывают о более значимой положительной динамике ренальных функций в основной группе, таких как реабсорбционная, концентрационная, кроме ацидо-аммиогенеза. Их восстановление происходило лишь после комплексной терапии.

Таблица 4.1

Показатели гломерулярной фильтрации больных ОП в зависимости от метода лечения

Показатель	До лечения (n=35)	После лечения	
		1 группа (n=20)	2 группа (n=15)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55,3±0,82 p≤0,001	73,6±1,43 p1≤0,001	90,9±2,05 p1≤0,001 p2≤0,001
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,75±0,03 p≤0,001	1,18±0,04 p1≥0,1	0,95±0,03 p1≤0,05 p2≥0,1

Примечание: p1- достоверность различий показателей до лечения и после применения терапии; p2- при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОП.

Результаты лечения показали наиболее достоверное повышение СКФ у детей 2 группы после применения препарата «Ингавирин» ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$) (табл. 4.1).

Суточная протеинурия у пациентов на фоне комплексного лечения была значимо ниже, по сравнению с 1 группой ($p_1 \leq 0,01$ и $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$, соответственно), что обосновывает нефропротективное преимущество комплексной терапии.

Таблица 4.2

Особенности параметров функции канальцевого отдела нефрона у больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения n=35	После традиционного лечения, n=20	После комплексной терапии, n=15
Суточная протеинурия (мг/24)	450,0±5,4	112,5±13,6 $p_1 \leq 0,01$	35,0±1,4 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Относительный удельный вес мочи (усл.ед.)	1003,57± 3,69	1015,83±0,51 $p_1 \leq 0,02$	1021,26±0,52 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	21,43±0,88 $p < 0,001$	34,4±1,03 $p_1 \leq 0,01$	45,0±0,95 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
экскреция аммиака (ммоль/24)	29,17±1,15 $p < 0,001$	38,8±0,73 $p_1 \leq 0,01$	41,2±1,14 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до лечения и после применения терапии; p_2 - при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОП.

Удельная плотность мочи во 2 группе была выше ($p1 \leq 0,01$). До и после различных способов терапии значения рН мочи не превышали норму.

Следственно, восстановление функции концентрирования и ацидо-аммониогенеза, реабсорбции, более достоверно происходило в основной группе.

После лечения достоверное увеличение реабсорбции низкомолекулярного белка отмечено в обеих группах. Но у детей получавших комплексную терапию уменьшение его выделения составило более пяти раз (в группе сравнения - в 2 раза ($p1 \leq 0,01$)). В обеих группах суточная протеинурия имела положительную динамику, но наиболее значительное улучшение данного показателя мы наблюдали в основной группе ($p1 \leq 0,01$; $p1 \leq 0,001$, $p2 \leq 0,001$ соответственно).

Достоверное увеличение в независимости от варианта лечения было характерно удельному весу мочи ($p1 \leq 0,01$; $p2 \leq 0,001$).

Значимое увеличение выделения аммиака и титруемых кислот отмечено у детей основной группы, тогда как такая закономерность в группе сравнения не была характерной. Следовательно, наиболее значимое восстановление показателя ацидо-аммониогенеза наблюдалось у больных после комплексной терапии ($p1 \leq 0,001$; $p2 \leq 0,001$).

При наступлении ремиссии у пациентов 1 группы полного восстановления функционального состояния тубул не наблюдалось. Эти показатели имели лишь тенденцию к восстановлению, тогда как у детей 2 группы мы отметили достоверную нормализацию всех показателей функционального состояния почек. Это обусловлено тем, что препарат Ингавирин положительно влияет на функцию интерферонного рецептора первого типа IFNAR на поверхностном слое эпителиальных и иммунных клеток. На фоне повышения восприимчивости

интерфероновых рецепторов происходит рост чувствительности клеток к биоимпульсам эндогенного интерферона. Активируется протеин-трансммиттер STAT1, стимулирующий образование противовирусных генов путем передачи импульсов в клеточный нуклеопротеид.

Наряду с этим, применение препарата «Ингавирин» у детей способствовало снижению уровня NGAL в моче в 11 раз и составило $10,33 \pm 0,53$ нг/мл, тогда как у детей 1 группы данный показатель уменьшился лишь в 5 раз и составил $20,75 \pm 1,32$ нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$) (табл.4.3).

Таблица 4.3

Показатель NGAL в моче у больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения (n=35)	После лечения	
		1 группа (n=20)	2 группа (n=15)
NGAL, (нг/мл)	$110,74 \pm 1,27$	$20,75 \pm 1,32$ $p_1 < 0,001$	$10,33 \pm 0,53$ $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до лечения и после применения терапии; p_2 - при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОП.

Наблюдалась высокая эффективность применения комплексной терапии по динамике уровня цитокинов в сыворотке и моче у всех детей с ОП на фоне Covid-19.

Отмечено достоверное снижение симптомов цитопатического и цитодеструктивного воздействия вируса после применения препарата Ингавирин. Данный препарат снижает уровень инфицированных клеток, ограничивает патологический очаг, восстанавливает структурную

морфологическую картину клеток в очаге патологического воспаления и на раннем, и на позднем его этапе развития.

У больных 2 группы отмечена относительно скорое восстановление уровня всех исследуемых цитокинов в крови (рис.4.3).

Уровень ИЛ-4 и у-ИНФ в сыворотке у детей 1 группы перенесших традиционного лечения имел незначительную положительную тенденцию к нормализации и составил $33,95 \pm 1,0$ пг/мл и $128,9 \pm 3,83$ пг/мл ($p_1 \leq 0,05$; $p_1 \geq 0,1$), тогда как у больных 2 группы после применения комплексной терапии отмечена более высокая тенденция к нормализации в 3,9 и 4,2 раза и составила $11,8 \pm 1,05$ пг/мл и $45,4 \pm 2,06$ пг/мл ($P_1 \leq 0,001$, $P_2 \leq 0,001$), которая приблизилась к значениям у здоровых детей ($5,73 \pm 0,73$ пг/мл) (табл.4.2).

К концу терапии 1 группы больных отмечена положительная динамика значения ФНО-а в 2 раза ($40,7 \pm 2,15$ пг/мл ($p_1 \leq 0,01$)), а во 2 группе данный показатель имел более высокую тенденцию к нормализации в 4,4 раза ($19,1 \pm 0,33$ пг/мл ($p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$)), тогда как у здоровых детей этот цитокин составил $7,26 \pm 1,80$ пг/мл (табл.4.2).

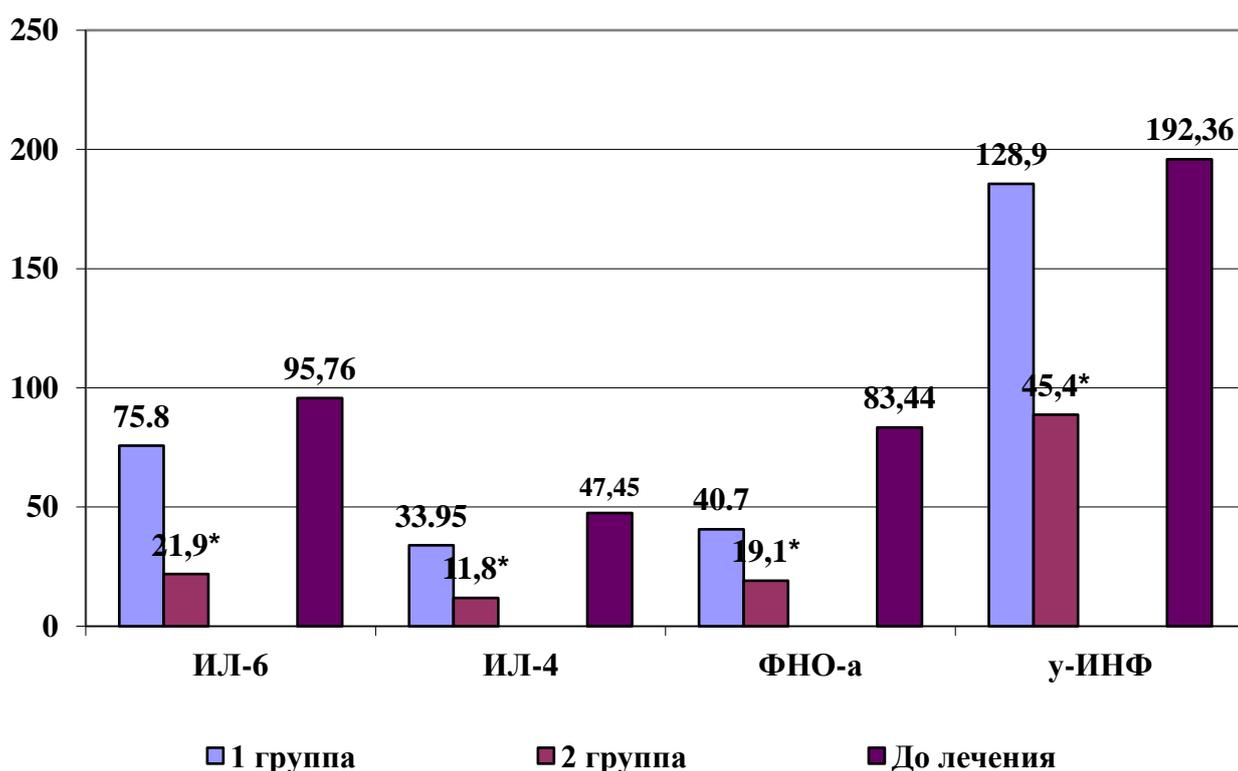
Перенесших лечения 1 группы больных значение ИЛ-6 имело невысокую тенденцию к восстановлению составив при этом $75,8 \pm 1,58$ ($p_1 \leq 0,05$), а во 2 группе данный показатель имел наиболее положительную динамику и уменьшился в 4,37 раза ($21,9 \pm 0,87$ пг/мл) ($p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$) (рис.4.4).

Перенесших традиционной терапии в 1 группе подтверждается выраженная тенденция к восстановлению в крови ФНО-а, ИЛ-4, ИЛ-6 и у-ИНФ в сторону снижения.

У детей 2 группы перенесших комплексного лечения выявлено значимое снижение уровня ФНО-а, у – ИНФ, ИЛ-6 и ИЛ-4 в крови, в отличие от больных 1 группы.

Мы отметили незначительное восстановление таких показателей, как ИЛ-4, ИЛ-6, у-ИНФ в сыворотке крови в 1 исследовательской группе, несмотря на клиническое улучшение. Тогда как, у детей 2 группы, уровни всех сывороточных цитокинов имели наиболее положительную динамику.

Перенесших клинической ремиссии ОП, развившегося в результате инфицирования Covid-19, отмечена активность иммуновоспалительного процесса как на системном, так и локальном уровнях, о чем свидетельствуют полученные данные. Данные результатов анализа указывают на необходимость изучения уровня цитокинов в крови как маркера ранней диагностики усугубления болезни, и оценки выбранной тактики лечения.



**- достоверность различия показателей цитокинового профиля при сравнении между 1 группой детей получавших традиционное лечение и 2 группой получавших комплексную терапию у больных с ОП.*

Рис. 4.4. Уровень цитокинов в крови после применения комплексной терапии у детей ОП перенесших Covid-19 (пг/мл).

Воздействие комплексного лечения на показатели мочевых уровней изучаемых цитокинов у детей ОП перенесших Covid-19 представлено в таблице 43.

После применения традиционной терапии уровень цитокинов в моче у детей 1 группы уменьшался, не доходя до уровня у здоровых детей. Но лишь ФНО-а и у-ИНФ существенно уменьшались, а ИЛ-4 не имел положительную тенденцию к нормализации, что указывает лишь на противовоспалительное действие традиционного варианта терапии.

Результаты исследования показали, что значение ИЛ-6 на фоне традиционной терапии уменьшился в 2 раза, составив при этом $64,9 \pm 0,41$ пг/мл, а перенесших комплексного лечения этот параметр имел более выраженную тенденцию к восстановлению и уменьшился в 4,9 раз ($27,2 \pm 1,36$ пг/мл ($P_1 \leq 0,001$, $P_2 \leq 0,001$)) (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Параметры мочевых уровней цитокинов у больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения (пг/мл)

Показатель	До лечения, n=35	После традиционного лечения, n=20	После комплексной терапии, n=15	P
ИЛ-6	$135,0 \pm 6,14$	$64,9 \pm 0,41$ $p1 \leq 0,001$	$27,2 \pm 1,36$ $p1 \leq 0,001$,	$p2 \leq 0,001$
ИЛ-4	$38,8 \pm 3,23$	$39,50 \pm 0,60$ $p1 \geq 0,1$	$15,26 \pm 1,2$ $p1 \leq 0,01$	$p2 \leq 0,001$

ФНО-а	83,4±1,35	56,0±1,13 p1≤0,001	30,70±0,93 p1≤0,001	p2≤0,001
у-ИНФ	205,25±8,98	140,25±6,77 p1≤0,01	61,10±2,84 p1≤0,001	p2≤0,001

Примечание: p1- достоверность различий показателей до и после лечения; p2— при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии

В группе больных получавших комплексное лечение отмечалось значимое уменьшение ФНО-а, которое доходило до уровня у здоровых детей. Данный факт указывает на наиболее достоверный противовоспалительный эффект комплексной терапии острого процесса. Отмечено достоверное увеличение показателей ИЛ-4 и у-ИНФ и уменьшение ФНО-а. Мы связываем это с тем, что противовоспалительный эффект предлагаемого метода терапии дополняется и обуславливается стимуляцией хелперной активности Т-лимфоцитов.

Так, у детей ОП развившемся на фоне Covid-19 комплексное лечение приводит к наиболее значимому уменьшению мочевых уровней ФНО-а, одновременно приводя к увеличению антибактериального свойства лимфоцитов на локальном уровне.

Регресс синтеза ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкинов (IL-6)) является противовоспалительным воздействием препарата.

С целью изучения функционального состояния канальцевого отдела нефрона использована динамическая нефросцинтиграфия с тубулотропным препаратом РФП Tc-MAG-3 у 35 детей ОП.

Анализ эффективности лечения показал, что лишь у 3 детей (20%) при комплексном лечении сохраняются нарушения Tmax, а у остальных пациентов 2 группы (80%) секреторная функция почек значимо

повысилась ($p < 0,05$), тогда как у детей 1 группы получавших традиционную терапию данный параметр сохранялся без изменений у 10 (50%) больных ($p \geq 0,1$) и составил соответственно $4,64 \pm 1,02$ и $5,65 \pm 2,86$ минут ($p < 0,05$).

У больных 2 группы экскреторная функция почек значительно повысилась, $T_{1/2}$ составило на стороне «нарушения III степени активности» $6,63 \pm 4,55$ минут, на стороне «нарушения II степени активности» $5,34 \pm 1,76$ минут. У детей 1 группы экскреторная функция почек тоже имела тенденцию к восстановлению, но не достигала уровня у здоровых детей, где $T_{1/2}$ составило на стороне «нарушения III степени активности» $7,25 \pm 6,80$ минут, а на стороне «нарушения II степени активности» $5,46 \pm 2,09$ минут ($p > 0,1$),

Мы связываем это с тем, что при инфекционном процессе препарат Ингавирин стимулирует продукцию противовирусного эффекторного белка МхА (ранний фактор антивирусной реакции, ликвидирующий внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых соединений различных вирусов) и фосфорилированного типа РКР, блокирующий образование вирусных белков, таким образом тормозя размножение вирусов. Так, полная клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась у 13 (86%) пациентов после комплексной терапии. В 1 группе у 11 (55%).

Таким образом, благоприятный исход после применения комплексного лечения наступал у 86% больных основной группы, тогда как у детей в группе сравнения данный показатель составил 55%. Терапевтическая эффективность комплексного применения препарата Ингавирин составила 31%.

§ 4.2. Состояние клинико-лабораторных показателей и ДНСГ после применения комплексной терапии у детей страдающих острым

тубулоинтерстициальным нефритом развившемся на фоне COVID-19

Основную группу (2 группа) детей с ОТИН развившемся на фоне Covid-19 составили 15 больных, которым применяли комплексную терапию. Группу сравнения (1 группа) составили 17 пациентов с ОТИН на фоне Covid-19. Правильный питьевой режим и диета, использование мембраностабилизаторов, нефропротекторов, антиоксидантов представляли собой традиционную терапию. Пациенты, получавшие иммуностимулирующее лечение, не включались в исследование.

32 пациента с ОТИН на фоне Covid-19 получили курс комплексной терапии, составляющим компонентом которой являлся препарат «Ингавирин».

Ликвидация клинических симптомов активного воспаления (в том числе и отёчного синдрома) отмечена на 3-й день комплексной терапии у 80% (12) детей ОТИН на фоне Covid-19 против 52% (9) из 1 группы ($p \leq 0,05$). Лишь у 20% (3) больных отмечалась умеренная отечность голеней в течение 7 дней от начала комплексного лечения против 11 дней у 47% (8) больных группы сравнения (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Динамика ликвидации клинических симптомов у детей с ОТИН на фоне Covid-19 в зависимости от методов лечения (дни, $M \pm m$)

Симптомы	Больные получавшие традиционную терапию	Больные получавшие комплексное лечение
		(n=17)

1. Экстраренальные симптомы		
Повышение температуры тела:		2,1±0,42
- больше 38° С	2,4±0,1	1,5±0,22
- 37-38° С	1,7±0,26	p≤0,001
Общее состояние	9,7±0,51	6,9±0,28; p≤0,05
Отёчность параорбитальной клетчатки	9,2±0,6	7,0±0,82; p≤0,05
Улучшение аппетита	10,2±0,41	7,3±0,46; p≤0,01
Артериальная гипертензия	12,2±0,35	8,6±0,55; p≤0,01
2. Ренальные симптомы		
Боль и неприятные ощущения в поясничной области	9,4±0,44	6,9±0,28; p≤0,05
Дизурические явления	12,2±0,35	8,9±0,28; p≤0,05
Среднее пребывание больных в стационаре	14,2±0,21	9,5±0,3; p≤0,01

Примечание: *p-достоверность при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии*

Состояние показателей активности воспалительного процесса в крови у детей ОТИН перенесших Covid-19 представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6

**Особенности показателей активности воспаления у детей ОТИН
перенесших Covid-19 в зависимости от применяемых методов
лечения**

Показатель	До лечения, n=32	После традиционного лечения, n=17	После комплексной терапии, n=15	P
СОЭ (мм/час)	22,96±1,6	13,4±0,42 p1≤0,01	6,0±0,22 p1≤0,001	p2≤0,001
Лейкоциты (·10 /л)	17,37±1,7	9,16±0,28 p1≤0,01	6,41±0,23 p1≤0,001	p2≤0,01

Примечание: p1- достоверность различий показателей до и после лечения детей с ОТИН; p2 — при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Из таблицы видно, что значимая положительная динамика неспецифических лабораторных параметров крови отмечена во 2 группе, а у пациентов 1 группы отмечена лишь тенденция к уменьшению.

У всех пациентов ОТИН после лечения лейкоцитурия не наблюдалась (рис.16).

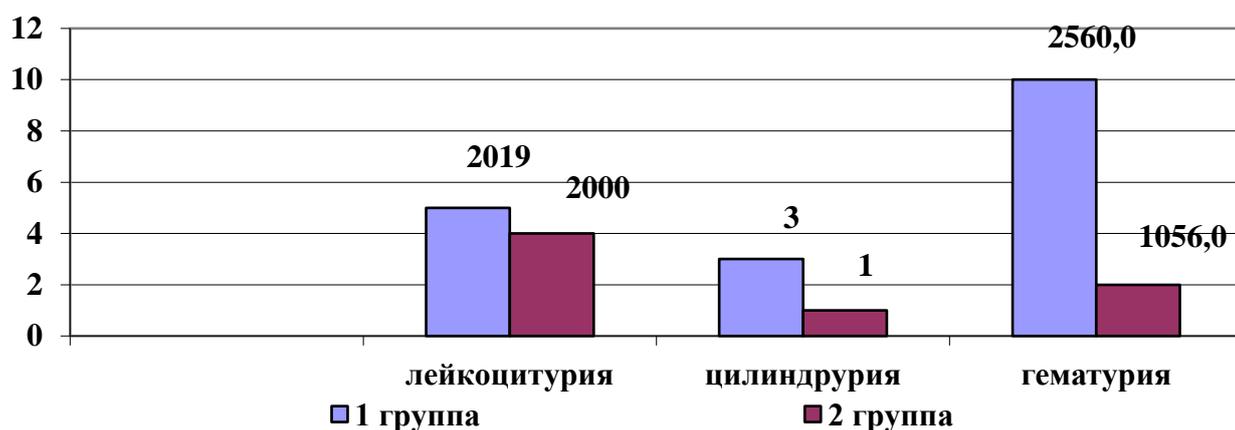


Рис. 4.5 Динамика «мочевых маркеров» у детей с ОТИН после применения комплексной терапии (кл/мл)

Уровень эритроцитов в моче достиг уровня у здоровых детей у 87% (13) пациентов. Лишь у 13% (2) детей на 11-й день комплексного лечения данный показатель оставался в пределах до пяти клеток в поле

зрения. По пробе Нечипоренко этот показатель перенесших комплексного лечения достоверно ($p \leq 0,01$) уменьшался и составил $1056,0 \pm 58,4$ кл/мл.

Несмотря на то, что перенесших традиционной терапии так же достоверно ($p \leq 0,05$) уменьшалось число эритроцитов, наибольшее восстановление данного параметра наблюдалось во 2 группе ($p \leq 0,01$). В 1 группе микрогематурия отсутствовала у 66,6% (10), а во 2 группе у 86,7% (13) больных. В 1 группе число эритроцитов составило $2560,0 \pm 67,2$ кл/мл, а во 2 группе $1100 \pm 32,3$ (рис.4.5).

Цилиндрурия, отсутствовала у всех детей как 1 группы, так и у всех больных 2 группы. Выделение белка в одноразовых порциях больных 2 группы имело «следовый» характер у 20% (3) детей, а у 80% (12) было отрицательным.

Таблица 4.7

Показатели гломерулярной фильтрации больных ОТИН в зависимости от метода лечения

Показатель	До лечения (n=32)	После лечения	
		1 группа (n=17)	2 группа (n=15)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$57,12 \pm 1,04$ $p \leq 0,001$	$73,7 \pm 1,63$ $p_1 \leq 0,001$	$95,8 \pm 1,54$ $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Креатинин сыворотки, мг/дл	$1,53 \pm 0,08$ $p \leq 0,001$	$1,08 \pm 0,02$ $p_1 \geq 0,1$	$0,90 \pm 0,03$ $p_1 \geq 0,1$ $p_2 \geq 0,1$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до лечения и после применения терапии; p_2 - при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Так, у больных 1 группы отмечалось менее значимое восстановление основных клинических признаков, полная нормализация которых наблюдалось на 12-13-й день от начала лечения, тогда как у больных 2 группы восстановление всех показателей происходило в

более ранние сроки и наступало к 9-10 дню от начала комплексного лечения.

Результаты лечения показали наиболее достоверное повышение СКФ у детей 2 группы после применения препарата «Ингавирин» ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$) (табл. 4.7).

Состояние тубулярного отдела нефрона на фоне комплексной терапии исследовано у 15 больных с ОТИН перенесших Covid-19. Результаты анализа даны в таблице 4.8.

Таблица 4.8

Показатели функции канальцевого отдела нефрона у детей ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения n=32	После традиционного лечения, n=17	После комплексной терапии, n=15
Суточная протеинурия (мг/24)	250,0±9,5	195,0±13,1 $p_1 \leq 0,01$	27,56±1,63 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$
Относительный удельный вес мочи (усл.ед.)	1005,91± 3,09	1015,7±0,52 $p_1 \leq 0,05$	1020,0±0,66 $p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$
рН мочи	7,0±1,21	5,7±0,92 $p_1 \geq 0,1$	5,25±0,65 $p_1 \geq 0,1$; $p_2 \geq 0,1$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	25,38±1,05 $p \leq 0,001$	35,4±0,92 $p_1 \leq 0,01$	48,9±2,12 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	32,34±1,34 $p \leq 0,001$	39,1±0,81 $p_1 \leq 0,01$	44,3± 0,75 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до и после лечения больных с ОТИН; p_2 — при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Мы отметили более достоверное уменьшение уровня экскреции белка (до значений у здоровых детей) у детей ОТИН, что указывает на нормализацию реабсорбционной функции проксимальных канальцев на фоне применения комплексной терапии ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$). В 1 группе

эти показатели имели положительную тенденцию к уменьшению ($195,0 \pm 6,6$; $p_1 \leq 0,01$).

Все функции дистальных канальцев значительно улучшались во 2 группе, а у пациентов 1 группы перенесших традиционного лечения существенно восстанавливался максимальный удельный вес (табл. 4.8). Достоверные различия для всех параметров определены при сравнении показателей между группами ($p_1 \leq 0,05$), кроме рН мочи. Более выраженное статистическое повышение показателей концентрационной функции отмечено во 2 группе. Наблюдалась нормализация ацидо- и аммиогенеза в обеих группах, но восстановление экскреции титруемых кислот и аммиака было наиболее достоверным у детей на фоне комплексного лечения ($p_1 \leq 0,001$ для титруемых кислот; $p_2 \leq 0,001$ для аммиака).

Таблица 4.9

Показатель NGAL в моче у больных ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения (n=32)	После лечения	
		1 группа (n=17)	2 группа (n=15)
NGAL, (нг/мл)	$89,75 \pm 1,61$	$16,70 \pm 1,41$ $P_1 \leq 0,001$	$7,75 \pm 0,56$ $P_1 \leq 0,001, P_2 \leq 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до и после лечения больных с ОТИН; p_2 - при сравнении курсов комплексного и традиционного лечения больных с ОТИН.

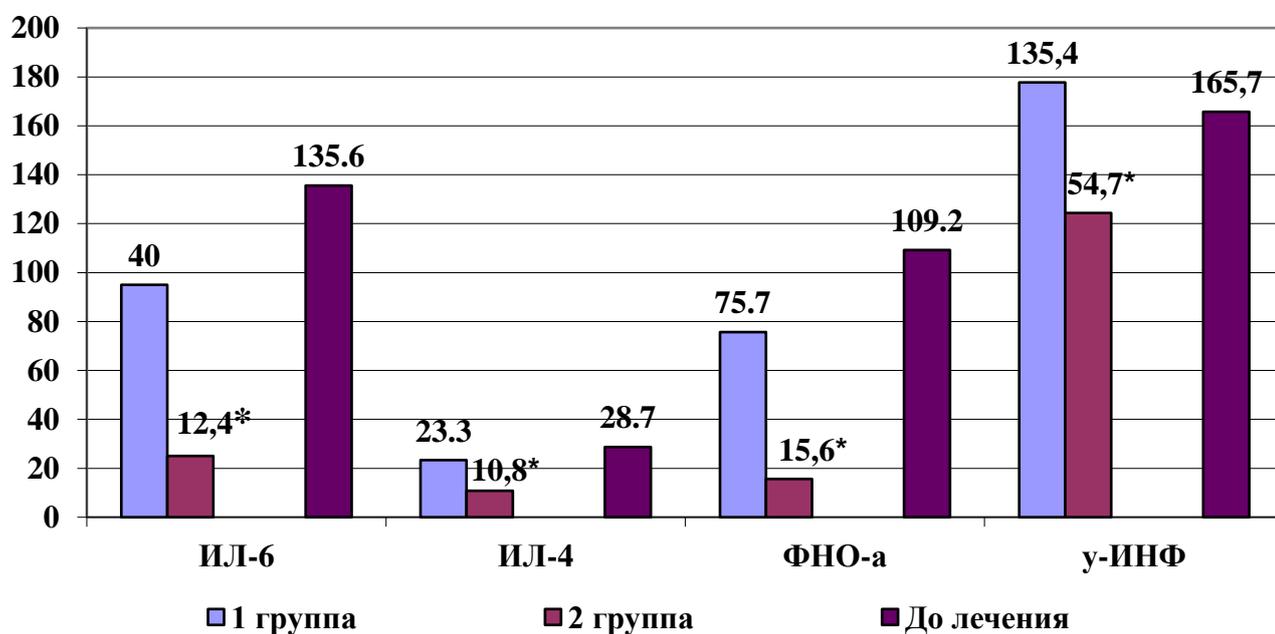
Так, у детей 2 группы перенесших применения препарата «Ингавирин» наблюдалось достоверное снижение NGAL в 12 раз и составило при этом $7,75 \pm 0,56$ нг/мл ($p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001$), тогда как при общепринятом лечении всего лишь в 5 раз ($16,70 \pm 1,41$; $p_1 \leq 0,001$) (табл.4.9).

Таким образом, применение комплексного лечения способствует к стабильной и полноценной коррекции значения NGAL в моче при ОТИН у детей перенесших Covid-19.

Нами было изучено состояние уровня цитокинов в сыворотке и моче у 15 пациентов с ОТИН перенесших Covid-19 после применения комплексной терапии (рис.4.4).

Анализ результатов исследования описанный на рисунке 4.6, отражает наиболее скорое восстановление уровня цитокинов в крови у пациентов на фоне комплексной терапии. При этом у детей 1 группы значения ФНО-а почти в десять (при ОП в шесть), у-ИНФ в пять раз, а ИЛ-6 в десять раз превышали контрольные, тогда как у детей 2 группы уровень ФНО-а, у-ИНФи ИЛ-6 после применения комплексной терапии превышали лишь в 1,4, в 2 и 3 раза соответственно.

Так отмечено достоверное уменьшение агрессивных цитокинов в 1 группе, но оставались выше уровня у здоровых детей и на этом фоне наблюдалась лишь тенденция к уменьшению концентрации ИЛ-4.



*- достоверность различия при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Рис.4.6. Концентрация цитокинов сыворотки больных ОТИН на фоне Covid-19 после применения комплексной терапии (пг/мл)

Мы представили состояние показателей мочевых уровней цитокинов у пациентов с ОТИН в таблице 4.10.

Мы определили, что у детей 1 группы концентрация ФНО-а около восьми (при ОП в четыре), а ИЛ-6 в одиннадцать раз превышали значения у здоровых детей, тогда как у пациентов 2 группы уровень ФНО-а и ИЛ-6 превышали лишь в 1,5 и 5 раз соответственно.

Таким образом, значение ИЛ-4 в моче во 2 группе на фоне комплексного лечения был ниже по сравнению с 1 группой и приблизился к уровню у здоровых детей (в два раза выше уровня у здоровых), тогда как в 1 группе данный показатель в четыре раза превышал концентрацию у здоровых.

Таблица 4.10

Мочевые уровни цитокинов у детей ОТИН перенесших Covid-19 в зависимости от применяемых методов лечения (пг/мл)

Показатель	До лечения, n=32	После традиционного лечения, n=17	После комплексной терапии, n=15	P
ИЛ-6	115,0±1,14	44,8±0,41 p1≤0,001	18,7±1,41 p1≤0,001	p2≤0,001
ИЛ-4	64,7±4,7	34,55±1,25 p1≤0,001	14,05±1,86 p1≤0,001	p2≤0,001
ФНО-а	142,6±3,3	83,10±2,76 p1≤0,001	17,0±1,14 p1≤0,001	p2≤0,001
у-ИНФ	187,2±8,6	140,4±7,7 p1≤0,001	66,4±4,5 p1≤0,001	p2≤0,001

Примечание: p1- достоверность различий показателей до и после лечения пациентов ОТИН; p2 — при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

С положительным влиянием комплексного лечения мы связываем наиболее значимые значения по у-ИНФ между группами,

после которого во 2 группе наблюдалось более достоверное уменьшение (в 2,8 раз) изучаемого параметра по сравнению с 1 группой ($140,4 \pm 7,7$ пг/мл, $p_1 \leq 0,001$; $66,4 \pm 4,5$ пг/мл $p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$).

Таким образом, мочевые концентрации изучаемых цитокинов больных с ОТИН имели достоверное уменьшение, по сравнению с 1 группой.

После комплексного лечения детей с ОТИН с наличием в анамнезе Covid-19 секреторная функция как на стороне «нарушения III степени активности», так и на стороне «нарушения II степени активности» имела более выраженное достоверное улучшение в сравнении с группой больных получавших традиционное лечение, T_{max} составило $5,25 \pm 1,58$ и $4,5 \pm 1,6$ минут ($p_1 \leq 0,01$), и $6,41 \pm 3,70$ и $5,32 \pm 1,69$ минут ($p_1 \leq 0,05$), соответственно.

Мы отметили полное выздоровление перенесших применения комплексной терапии у 86,6% пациентов, тогда как после применения традиционных методов лечения данный показатель составил лишь 60% (рис.4.7).

Разница показателя полного выздоровления между группами составила 26,6%, что подтверждает значимую достоверность по данному параметру.

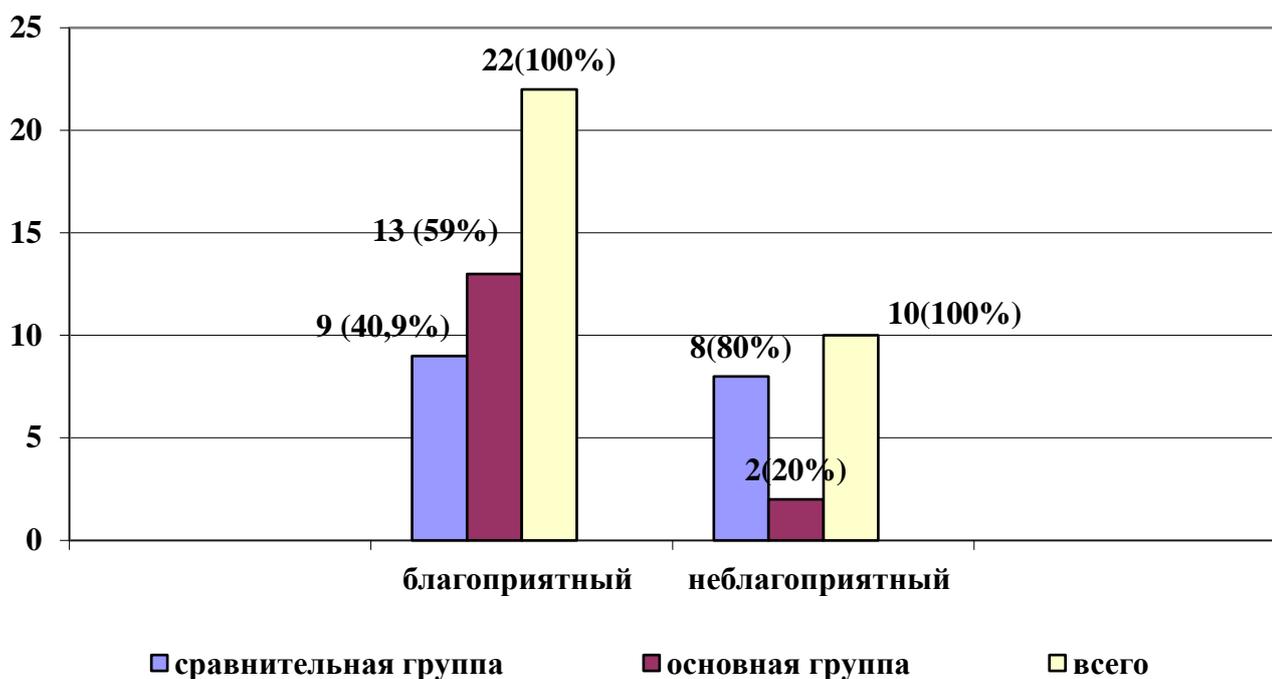


Рис.4.7 Сравнительная оценка числа детей с ОТИН с различным исходом заболевания после комплексного лечения (%)

Катамнестические результаты лечения (в сроки до 6 месяцев) показали, что на фоне применения комплексного лечения переход ОП и ОТИН в хроническое течение наблюдался только у 18% пациентов (после традиционного лечения - у 55% и у 50% больных, соответственно).

Преимущество комплексного лечения с применением препарата «Ингавирин» обусловлено значимым клинико-лабораторным эффектом по восстановлению всех симптомов болезни и обосновывается, в первую очередь, с точки зрения нормализации иммунологических параметров и ренальных функций, выраженным уменьшением экстраренальных признаков, одновременно, содействуя значительному сокращению сроков стационарного лечения и профилактике частых обострений болезни у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) была объявлена пандемией, учитывая ее глобальное распространение. На детей приходится 19% пациентов и вероятность тяжелого заболевания у них меньше, чем у взрослых хотя у детей дошкольного возраста, младенцев могут быть тяжелые клинические проявления [1,2]. В течение двух лет поражение органов мочевыделительной системы у детей при заболевании Covid-19 имеет прогрессирующий характер и на сегодняшний день является одной из колоссально актуальных проблем медицины [98, 104, 142, 154, 220, 225]. Почечная патология имеет высокий риск развития у детей на разных стадиях Covid-19 по сравнению с общей популяцией [154, 246].

Ряд авторов установили, что частота смертельных исходов при сочетании почечной патологии и Covid-19 превышает параметры, связанные лишь с почечными причинами [61, 258]. Необходимо подчеркнуть, что развитие ренальной патологии на фоне Covid-19 утяжеляет течение нефрологических нарушений, приводит к еще более выраженному ухудшению внутрпочечной гемодинамики и способствует развитию нефросклероза [37].

Ряд исследований показали, что во многих случаях диагностика почечной патологии в детском возрасте остается поздней, что является причиной повышения количества больных, составляющих группу риска возникновения почечных заболеваний. Из-за неэффективной и запоздалой медицинской помощи болезнь продолжается и во взрослом периоде.

Таким образом, невозможно предотвратить почечную патологию у взрослых, не выявив ее в детстве [167]. На сегодняшний день важной

остается проблема, касающаяся взаимосвязи структурно-функциональных показателей почек и показателей цитокинового профиля сыворотки и мочи у детей на фоне Covid-19.

В нынешних условиях разрабатываются современные допустимые биомаркеры бактериального воспаления: интерлейкины, NGAL. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения значимости повышенной экскреции NGAL как одного из диагностических маркеров повреждения почечной паренхимы.

Целью исследования явилось: определить особенности ренальных нарушений и оценить взаимосвязь между парциальными функциями почек и цитокиновым профилем у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные показатели у детей с острой ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 и оценить состояние ренальных функций.

2. Исследовать уровень и определить значение цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-6, TNF-а, у-ИНФ) у детей с острыми заболеваниями органов мочевой системы на фоне Covid-19 как интегрального показателя деятельности почек.

3. Исследовать клиническую и диагностическую значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в моче у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19.

4. Определить корреляционную взаимосвязь между показателями ренальных функций и цитокиновым профилем сыворотки крови и мочи у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19.

5. Обосновать эффективность комплексной терапии острой ренальной патологии на фоне Covid-19 у детей и наметить пути адаптации их в современном практическом здравоохранении.

Под нашим наблюдением находилось 132 детей с тубулоинтерстициальными (ТИПП) поражениями почек в нефрологическом отделении Хорезмского областного детского многопрофильного медицинского центра (ОДММЦ).

Мы разделили всех наших пациентов на две группы, каждую из них разделили на две подгруппы. В первую группу включены дети с острым пиелонефритом (n=65), где 1 подгруппу составили 30 детей не имевших в анамнезе Covid-19, а 2 подгруппу составили 35 больных перенесших в анамнезе Covid-19.

Во вторую группу вошли больные с острым тубулоинтерстициальным нефритом (n=67), которые также были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – 35 пациента у которых в анамнезе не отмечен Covid-19 и 2 подгруппа – 32 больных, которые в анамнезе перенесли Covid-19.

Диагноз ОП устанавливался на основании классификации Н.А. Коровиной (2003). По данным анализа результатов клинико-лабораторных и функциональных методов исследования определена наиболее частая встречаемость вторичной формы пиелонефрита перенесших дисметаболической нефропатии (n=42 (64,6%)). Не выявлены причины, способствующие его развитию только у 5 (7,7%) пациентов с острым течением заболевания, тогда как у остальных 27,7% (18) больных определена первичная форма ОП.

Основной контингент наших больных составили 43 (32,5 %) ребенка в возрасте от 7 до 11 лет (рис. 1), где большинство больных были женского пола 21 (32,4%), а мальчики составили – 10 (15,3%).

Возрастные группы формировались согласно классификации периодов детства, рекомендованной А.Ф. Туром. Соотношение девочки /мальчики составило 1,24: 1.

Различные вирусные инфекции у 65% (13) детей 1-й группы и у 100% (35) детей 2-й группы; переохлаждение в 16,6% (5) и в 22,8% (8) случаях также являлись провоцирующими факторами.

У детей с ОП определены следующие основные клинические симптомы: лихорадка фебрильного характера у 90% (27) и у 100%(35) детей перенесших симптомов интоксикации. Эти признаки сочетались с дизурическими нарушениями (императивные позывы, поллакиурия, редкие микции) у 33,3% (10) и у 48,5% (17) детей, болезненность при мочеиспускании отмечена в 33,3% (9) и в 25,7% (10) случаев; у 46,6% (14) и у 71% (25) пациентов соответственно, наблюдали интестинальные расстройства (запоры или диарея);у 50% (15) и у 54% (19) пациентов соответственно, отмечены абдоминальные боли, что мы связываем с интоксикацией детского организма.

Диагноз заболевания в группе больныхс ОТИН устанавливался по рабочей классификации ТИН у детей (Коровина Н. А., Захарова И. Н., 2003).

Степень активности больных с ОТИН устанавливалась в соответствии с критериями, разработанными Н.А. Коровиной, О.Н. Ржевской (1991).

Наиболее часто ОТИН у детей встречался в возрасте от 16 до 18 лет у 26 (38,8%) детей из 67, по сравнению с детьми в возрасте от 7 до 11 лет -12 (17,9%) больных, а у пациентов 12-15 летнего возраста ОТИН отмечен у 22 (32,8%) больных (из них 12 (17,9%) мальчиков и 10 (14,9%) девочек) и еще реже у детей от 4 до 6 лет (7 (10,5%)).

В отличие от первой группы, мальчики доминировали среди больных ОТИН (35 из 67) (52,2%). В этой категории больных преобладали дети старшего школьного возраста (26 (38,8%)). Срок определения ОТИН после перенесенного заболевания Covid-19 в анамнезе от даты поступления составил от 1 месяца до 3 месяцев.

Поражение тубулоинтерстициальной ткани у исследованных нами детей было связано с перенесенной респираторно-вирусной инфекцией (одновременно или же сразу после вирусной инфекции) у 11,4% (4) и у 100% (32) больных соответственно. Токсико-аллергическим действием перенесших бактериальных инфекций (ангина, отит), лишь у больных ОТИН без наличия Covid-19 в анамнезе (1 группа)- у 31,4% (11) пациента, перенесших ДМН у 57,1% (20) детей. Дисметаболический ГИН наблюдался у детей в виде вторичной оксалатно-кальциевой кристаллурии, нарушением обмена мочевой кислоты у 57,1% (20) пациентов.

Необходимо выделить особенности клинического статуса ОТИН, учитывая проблему ранней диагностики. Клинические симптомы ОТИН у 60% (40) детей наблюдались на 3 - 4 неделе после начала заболевания в виде признаков интоксикации: снижения аппетита, слабости, боли в головной области, нарушении сна наблюдались у 74% (26) и у 93% (30) пациентов 1-й и 2-й подгрупп, незатяжной фебрильной лихорадки у 80% (28) и у 93,75% (30) соответственно, частых абдоминальных болей у 43% (15) и у 59% (19) больных. Экстраренальные проявления (отёчный синдром) наблюдались у 60% (21) и у 87,5% (28) пациентов соответственно, изолированный мочевой синдром у 34% (12) и у 16% (5) больных, склонность к гипертонии отмечена лишь у 25% (8) детей 2-й подгруппы.

Пациенты с ОП и ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения были разделены на 2 группы. Пациенты составлявшие 1-ю группу (30 и 35) принимали лишь стандартную терапию (группа сравнения).

Помимо стандартной (традиционной) терапии дети 2-й группы (35 и 32 соответственно) в комплексе лечебного процесса получали противовирусное лекарственное средство «Ингавирин». Больным с ОП и ОТИН основной группы (2-й группы) проводили один курс терапии противовирусным препаратом «Ингавирин» (детям от 3 до 6 лет - по 5 мг в сутки 1 раз, от 7 до 12 лет - по 10 мг 1 раз в сутки, 5–7 дней). Ингавирин относится к группе противовирусных и противовоспалительных средств. Показания к применению: для профилактики ОРЗ или для терапии аденовирусной инфекции, гриппа, ОРВИ и коронавируса. Лекарство повышает иммунитет путем увеличения уровня клеток, которые непосредственно приводят к уничтожению вирусной структуры. Активное вещество способствует активации цитотоксических лимфоцитов, что в свою очередь приводит: к уменьшению длительности лихорадки; к снижению выработки цитокинов; к уменьшению продукции миелопероксидазы; к ликвидации воспаления и катаральных проявлений.

Ингавирин способствует профилактике формирования осложнений, путем активацией протективных свойств организма, иммунные клетки разрушают протеины вирусов на клеточном уровне. Активирует эффектор противовирусного протеина, что приводит к торможению процесса репликации вирусов. Повышение уровня интерферона в крови позитивно воздействует на репродуктивную способность лейкоцитов.

Клиническую динамику, а также лабораторный анализ больных проводили до и после курса комплексной терапии и стандартного лечения по протоколу исследования.

Мы отметили в обеих группах значимое снижение реабсорбционной функции проксимальных тубул, но более выраженное отмечено у пациентов с ОП имевших Covid-19. Уровень аминокислотурии у всех детей был максимальным, тогда как параметры аминокислоты в сыворотке ($6,5 \pm 0,61$ мг/%) не превышали уровень у здоровых детей.

Лишь у 18% (8) больных 2 группы отмечена транзиторная глюкозурия.

Мы отметили более выраженное повреждение функции осмотического концентрирования мочи в результате воспаления дистальных канальцев у больных ОП 2 подгруппы. Оно возникало в результате нарушения ацидогенетической функции, которое развивалось перенесших гипервентиляции при тяжелой недостаточности кислорода, что связано с нарушением ренальных функций как результат перекрестного взаимодействия органов.

Мы выявили, что реакция мочи оставалась без изменений ($p > 0,1$), тогда как концентрация титруемых кислот и аммиака значительно уменьшалась, что показало наличие большего поражения экскреции водородных ионов в проксимальных канальцах, тогда как в дистальных тубулах его уровень соответствовал уровню у здоровых детей, что было наиболее значимым у пациентов 2 группы.

Свойство тубул к концентрированию и разведению соответствовало показателям уровня у здоровых детей, потому что разница между наименьшей и наибольшей плотностью мочи составила 6 и 8 единиц.

Поражение суммарной функции почек отмечалось у больных 2 группы, тогда как у детей 1 группы данная патология не определялась.

Мы исследовали один из компонентов специфических нейтрофильных гранул- уровень липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин. Установлено, что плазменный NGAL хорошо фильтруется гломерулами, но после в основном реабсорбируется в проксимальных тубулах благодаря эндоцитозу. В результате чего в моче возрастает «почечный» пул NGAL, образующийся в почках, который не попадает в кровяное русло, а полностью выделяется с мочой.

Уровень NGAL в моче у детей 2 группы был достоверно выше, чем у детей из группы сравнения ($p < 0,001$).

Анализируя результаты этого исследования, установлено, что концентрация NGAL в моче прямо коррелирует со степенью поражения паренхимы почек, что доказывает развитие наиболее значимого повреждение ренальной ткани у детей при воздействии коронавирусной инфекции.

Результаты исследования указывают на то, что остается высокий риск развития ОП несмотря на проведение комплексного реабилитационного лечения COVID-19, обусловленный высокой вирулентностью коронавирусной инфекции. Данный феномен указывает на наличие сродства между коронавирусом и ренальной тканью, которое в дальнейшем способствует поражению более двух систем организма. Вирусные токсины выявляются во всех структурах почек с явной тропностью к гломерулам.

Острое течение тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) было диагностировано у 67 (51%) детей, из них 35 (52%) ребенка без

наличия в анамнезе Covid-19 составили 1 группу и 2 группу составили 32 (48%) детей с наличием в анамнезе Covid-19.

На основании тщательно собранного анамнеза заболевания, стало известно, что у всех больных манифестное начало ОТИН проявлялось на 3-4, максимально пятой неделе от проникновения этиологического фактора.

ОТИН характеризуется неспецифичностью клинической картины, что обуславливает трудность своевременной диагностики. У 84% (27) больных ОТИН с наличием в анамнезе **Covid-19** отмечены **признаки поражения клубочков** в виде неполного нефротического синдрома (отёки без гипоальбуминемии и дислипидемии, тогда как у детей с ОТИН без наличия в анамнезе **Covid-19** явлений **поражения клубочков не обнаружены**, суточная протеинурия не более 1000,0 мг/24.

У больных 2 подгруппы обеих нозологических форм (ОП и ОТИН) отмечалось статистически достоверное различие показателей СКФ и креатинина ($p=0,05$), что является результатом патогенетического воздействия токсинов вирусной инфекции.

Снижение реабсорбционной функции (осмотическое концентрирование) проксимальных канальцев у больных 2 подгруппы было более выраженным по сравнению с пациентами группы сравнения (1 группы).

Статистически достоверное превышение показателя суточной протеинурии указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах, которое было наиболее выраженным у пациентов 2 подгруппы ($p=0,05$).

Выраженные нарушения показателей аммиоацидогенеза и осмотического концентрирования мочи у больных ОТИН свидетельствует на более значимое поражение дистальных канальцев по сравнению с 1 подгруппой. Выявленные различия связаны с патогенетическим воздействием короновирусной инфекции.

Статистически не было достоверных различий показателя концентрационной функции у пациентов с ОП и ОТИН 2 подгруппы, но достоверно отличалась от данного показателя у детей 1 подгруппы.

Статистически значимо не отличалась реакция мочи у пациентов обеих групп, но состояла на более щелочной стороне у больных с ОП.

Более выраженное нарушение выделения титруемых кислот определили у пациентов с ОТИН перенесших **Covid-19** по сравнению с больными с ОТИН без наличия **Covid-19**. Показатели аммиоогенеза имели достоверное снижение у детей обеих групп, но было более выраженными у детей 2 подгруппы.

Мы провели оценку состояния ренальной функции у детей с ОТИН и определили более выраженные нарушения показателей ацидо- и аммиоогенеза, осмотического концентрирования, а также показателя максимального времени динамической нефросцинтиграфии у детей 2 подгруппы. Следовательно, парциальные функции почек меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

Определена достоверно высокая концентрация NGAL в моче у детей 2 подгруппы, по сравнению с данным показателем у детей из группы сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, увеличение экскреции NGAL сочеталось лишь с наличием инфекции мочевых путей и позитивным посевом мочи, тогда

как перенесших ишемии-реперфузии паренхимы почек характерное ОТИН отмечено менее выраженное увеличение NGAL в моче.

При клинически тяжелом проявлении COVID-19 отмечено значительное повышение С-реактивного белка (CRP) и снижение количество тромбоцитов в группе, которые способствуют развитию процесса цитокинового шторма. Это состояние приводит к увеличению провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некротизации опухоли- α (TNF- α), γ -ИНФ и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), что приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу.

Достоверное повышение концентрации в крови агрессивных цитокинов ФНО- α и γ -ИНФ мы отметили у детей с активным ОП.

Мы определили повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 у больных 1 подгруппы более чем в пять раз ($p \leq 0,001$), по сравнению со значениями у здоровых ($5,73 \pm 2,48$ пг/мл), что сочеталось с увеличением уровня ФНО- α и γ -ИНФ (почти в девять и семь раз).

Тогда как, у больных 2 подгруппы ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен в более чем шесть раз, ФНО- α в более чем одиннадцать раз и γ -ИНФ в восемь раз соответственно. Средние значения ИЛ-6 повышались в 7 раз ($p \leq 0,001$). Самые высокие уровни ИЛ-6 в крови были зарегистрированы при ОП у детей перенесших Covid-19 в 39,9 раз ($p \leq 0,001$).

Мы определили, что нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных имевших в анамнезе **Covid-19**, что связано с наличием цитокинового шторма при острой почечной патологии возникающего из-за воспаления почек, повышенной

проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока.

Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-а и у – ИНФ в моче. У больных 1 подгруппы показатели ФНО-а повысились в четыре, а у - ИНФ в одиннадцать раз по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у детей 2 подгруппы данные показатели превышали в 7 и в 15 раз ($p \leq 0,001$). На этом фоне превышение ИЛ-4 составило более чем в шесть раз ($p \leq 0,001$).

Так, результаты анализа указывают на значительную роль ИЛ-6 как агрессивного фактора в развитии тубулоинтерстициального поражения, его уровень в моче был повышен в 31,2 раза у детей 1 подгруппы и в 38,5 раза у пациентов 2 подгруппы. Более значимый уровень ИЛ-6 при менее выраженных поражениях ТИТ и снижение его параметров по мере возрастания тубулоинтерстициального поражения, указывает на повышенную экскрецию цитокина с мочой при повреждении канальцевых функций, из-за наличия вируса SARS-COV-2, который приводит к повреждению проксимальных тубул.

У пациентов с ОТИН наблюдалось достоверное повышение сывороточных ФНО-а и у-ИНФ цитокинов. В три раза превышал контрольные значения протективный ИЛ-4 перенесших повышения концентрации ФНО-а почти в десять раз и у-ИНФ в четыре раза у детей 1 подгруппы, тогда как у детей 2 группы данные показатели превышали уровень у здоровых детей в пять, пятнадцать и в 6 раз. Сывороточные концентрации ИЛ-6 нарастали у детей с ОТИН развившемся на фоне Covid-19 ($P < 0,001$).

При сравнении с идентичными параметрами активной фазы ОП, статистически достоверные различия установлены лишь по ФНО-а. Его концентрация при ОТИН отличалась более высоким уровнем.

Следовательно, изучаемые цитокины увеличиваются при ОТИН, не только в сыворотке, но и в моче. Так, почти в восемьраз уровень ФНО-а (при ОП в четыре), а у-ИНФ в десять раз был выше контрольных у больных 1 подгруппы, тогда как у детей 2 подгруппы их уровень превышал значения у здоровых детей в 12 и в 14 раз соответственно.

Необходимо подчеркнуть, что концентрация ИЛ-4 почти в семь раз была выше у детей 1 подгруппы по сравнению с контрольными значениями (при ОП почти в три раза), тогда как у детей 2 подгруппы в 10 раз. Мочевые концентрации ИЛ-6 были повышены в 60 раз у больных перенесших Covid-19 ($P < 0,001$). Это объясняется особенностями исследуемого цитокина в качестве значимого фактора хемотаксиса лимфоцитов, потому что они - это важные клетки, скапливающиеся в ренальной интерстиции при развитии ОТИН на фоне Covid-19.

Анализ результатов исследования показал, что в моче концентрации изучаемых цитокинов у пациентов с ОТИН имели статистически наиболее достоверное значение в отличие от сывороточных, не только по ФНО-а, но и по ИЛ-6, ИЛ-4, в отличие с таковыми при ОП у больных обеих подгрупп, что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития ОТИН, где более выраженные нарушения были характерны детям 2 подгруппы, что было обусловлено патологическим воздействием токсинов коронавирусной инфекции.

С целью изучения функционального состояния почек у 15 детей с ОТИН на фоне Covid-19 проведен анализ результатов динамической нефросцинтиграфии с использованием тубулотропного РФП Тс-МАГ-3,

эксcretируемый эпителием проксимальных тубул. Обследовано 17 (48,5%) детей с ОТИН без наличия в анамнезе Covid-19 в качестве группы сравнения.

У пациентов с ОТИН на фоне Covid-19 у 60% больных отмечено равномерное распределение контраста, а у остальных 40% детей было отмечено диффузно-неравномерное контрастирование, тогда как у детей без наличия в анамнезе Covid-19 этот параметр составил 78% и 22%. Местная задержка контраста в ренальной ткани у детей 1-й и 2-й подгрупп отмечена у 40% и 22% пациентов, а торможение экскреции РФП определено у 48 и 18% детей соответственно.

Как показал анализ полученных данных, пациентам с ОТИН свойственны равномерные Qq_m функциональные поражения при ДНСГ с тубулотропным РФП Tc-MAG3, но наиболее значимое нарушение данного показателя отмечено у пациентов с ОТИН перенесших Covid-19.

У всех детей с ОТИН определено симметричное нарушение секреторной функции почек, в то время как у детей с ОТИН перенесших Covid-19 отмечено более выраженное ее нарушение. Мы не отметили нарушение экскреторной функции почек у больных с ОТИН.

Мы проанализировали секреторно-экскреторную функцию почек у пациентов с ОП. Результаты анализа компьютерных ренограмм показали, что у 2/3 больных (65%) ОП перенесших Covid-19 было свойственно своевременное равномерное распределение контраста почечной ткани, а торможение контраста было свойственно 1/3 пациентам (35%) этой группы. Тогда как у больных с ОТИН без наличия Covid-19 эти параметры составили 75 и 25%.

По данным ДНСГ секреторная дисфункция почек у больных с ОП Covid-19 была наиболее значимой, по сравнению с пациентами с ОП без наличия Covid-19 ($p \leq 0,05$; $p \geq 0,1$). В области «нарушения III степени активности» T_{max} составило $8,52 \pm 1,05$ и $7,61 \pm 0,99$ ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) минут, тогда как в области «нарушения II степени активности» $6,53 \pm 0,95$ и $4,85 \pm 0,4$ ($p \geq 0,1$) минут соответственно.

У большинства больных ОП в период нашего исследования определялась ассиметрия промежутка времени выделения контраста.

Отмечено более значимое поражение экскреторной функции почек у пациентов с ОП перенесших Covid-19, чем у больных с ОП без наличия Covid-19.

Кроме того, у больных ОП без наличия Covid-19 отмечено одностороннее нарушение секреторно-экскреторной функции, которое наблюдалось у 8 больных (50%), тогда как у детей с ОП перенесших Covid-19 отмечено двустороннее поражение почечной ткани у всех больных (100%).

Мы определили, что у пациентов с ОП, поражения тубулярной секреции имеют диссимметричный характер, тогда как у пациентов с ОТИН отмечено симметричное поражение почечной ткани. Для больных ОП с наличием в анамнезе Covid-19 характерны более выраженные изменения, причем имеющие двусторонний характер. У детей с ОП наряду с нарушениями канальцевой секреции, выявляются экскреторные нарушения, асимметричные у большинства больных, тогда как у больных с ОТИН экскреторных нарушений не отмечено.

Прямая средняя корреляционная взаимосвязь установлена в группе детей с ОП ($r=0,65$; $p \leq 0,05$) между значениями NGAL и уровнем

лейкоцитоза, а также между уровнем NGAL в моче и степенью поражения ренальной ткани по данным динамической нефросцинтиграфии ($r=0,75$; $p\leq 0,05$).

Нами определена сильная прямая корреляционная взаимосвязь параметра ФНО-а крови с показателями тубулярных функций (суточной протеинурией $r=0,893$; $r=0,973$; $p\leq 0,007$). В моче этот цитокин имел положительную сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем лейкоцитурии по пробе Нечипоренко ($r=0,795$; $r=0,805$; $p\leq 0,032$), что указывает на наличие местного воспаления несмотря на ликвидацию системного.

Нами выявлена сильная связь между сывороточным ИЛ-4 и с удельным весом мочи ($r=-0,818$; $r=-0,858$; $p\leq 0,024$). Между мочевыми уровнями ИЛ-4 достоверных корреляций не установлено.

Прямая сильная взаимосвязь определена между у-ИНФ и титруемой кислотностью ($r=0,646$; $r=0,676$; $p\leq 0,032$), а также экскрецией аммиака ($r=0,642$; $r=0,682$; $p\leq 0,033$); по пробе Нечипоренко обратная с эритроцитурией ($r=-0,666$; $r=-0,695$; $p\leq 0,025$) в фазе ремиссии доказывают наличие связи между тубулярными функциями и цитокинами в крови.

С нижеперечисленными параметрами ($r=-0,733$; $r=-0,776$; $p\leq 0,01$ для титруемой кислотности, $r=-0,70$; $r=-0,75$; $p=0,016$ для аммиака, $r=0,626$; $r=0,633$; $p\leq 0,039$ для pH) ИЛ-4 имел сильную корреляционную взаимосвязь.

Концентрации ФНО-а в сыворотке и моче прямо сильно взаимосвязаны с лейкоцитозом ($r=0,815$; $p\leq 0,002$ и $r=0,788$; $p\leq 0,004$), с лейкоцитурией по пробе Нечипоренко ($r=0,633$; $r=0,693$; $p\leq 0,037$ для

ФНО-а крови). Мочевые концентрации ФНО-а имеют сильную корреляцию с рН мочи ($r=0,620$; $r=0,650$; $p\leq 0,042$).

Чем меньше продолжительность болезни, тем больше уровень у-ИНФ в моче ($r=-0,787$; $r=-0,795$; $p\leq 0,004$). Сывороточные показатели этого цитокина имели сильную прямую корреляционную взаимосвязь с рН мочи ($r=0,763$; $r=0,788$; $p\leq 0,006$) и обратную с удельным весом мочи ($r=-0,700$; $r=-0,730$; $p\leq 0,017$). Его мочевые параметры были сильно взаимосвязаны с экскрецией аммиака ($r=-0,870$; $r=-0,895$; $p\leq 0,001$).

у-ИНФ в моче - наиболее ранний маркер активности ОТИН, на что указывают наличие обратной корреляционной взаимосвязи со значениями суточной протеинурии ($r=-0,784$; $r=-0,794$; $p\leq 0,004$) и с продолжительностью болезни. Тогда как, лабораторная картина пораженных канальцевых функций проявляется в более поздний период от начала процесса.

Сопровождалось увеличением уровня ИЛ-4 как в крови, так и в моче снижение эритроцитурии по пробе Нечипоренко ($r=-0,733$; $r=-0,757$; $p=0,010$) и снижение уровня суточной протеинурии ($r=-0,666$; $r=-0,698$; $p\leq 0,023$; для эритроцитурии $r=-0,701$; $r=-0,720$; $p\leq 0,015$).

При ОТИН между ФНО-а и лейкоцитурией сильная взаимосвязь выявлена лишь для его мочевых значений: $r=0,695$; $r=0,702$; $p\leq 0,018$. А в крови ФНО-а имеет связь лишь с уровнем СОЭ. По сравнению с ОП эта взаимосвязь обратная ($r=-0,754$; $r=-0,768$; $p\leq 0,007$), что доказывает асептическое происхождение заболевания.

Установленные нами корреляционные взаимосвязи определяют важность совершенствования способов эффективного лечения ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 у детей,

для оптимального восстановления иммунологических показателей и ренальных функций почек, а также предотвращения частых рецидивов заболевания.

Детям с ренальной патологией (острым течением ПН и ТИН) протекающих на фоне Covid-19 перенесших традиционной терапии проводили один курс комплексного лечения препаратом «Ингавирин».

Группу сравнения (1 группу) составили 20 пациентов с ОП на фоне Covid-19, которые получали традиционное лечение. Во вторую группу (основную) вошли 15 пациентов с ОП на фоне Covid-19 получавших комплексное лечение.

Фармакокинетика препарата Ингавирин представляет собой воздействие на организм на уровне инфицированных клеток при коронавирусе, не повреждая структуру и работу здоровых клеток. Блокируя дальнейшую циркуляцию вирусов и обуславливая их элиминацию Ингавирин стимулирует иммунную систему организма.

Так, он приводит к уменьшению длительности заболевания и риска развития осложнений.

Ликвидирование активного процесса было достигнуто к 9-му дню комплексной терапии у 11 (73%) детей против 7 (35%) больных группы сравнения ($p \leq 0,05$). Ликвидация дизурических явлений наблюдалась на 12 день от начала традиционного лечения у 44% больных, тогда как у детей получавших комплексное лечение нормализация данного симптома происходила уже на 8 день от начала терапии у 75% пациентов.

Так, у детей с ОП на фоне Covid-19 получавших традиционное лечение отмечена менее значимая динамика основных клинических

признаков, ликвидация которых приходилась в среднем на 12-13-й день от момента лечения.

После применения комплексной терапии в один и тот же промежуток времени отмечены значимые улучшения показателей общих и локальных симптомов воспаления в моче в независимости от варианта течения ОП.

Все параметры отражающие функцию тубулярного отдела нефрона указывают о более значимой положительной динамике ренальных функций в основной группе, таких как реабсорбционная, концентрационная, кроме ацидо- аммониегенеза. Их более выраженное восстановление происходило после комплексной терапии.

Результаты лечения показали наиболее достоверное повышение СКФ у детей 2 группы после применения препарата «Ингавирин» ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

Суточная протеинурия у пациентов перенесших комплексного лечения была значимо ниже, по сравнению с 1 группой ($p_1 \leq 0,01$ и $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$, соответственно), что обосновывает нефропротективное преимущество комплексной терапии.

Удельная плотность мочи во 2 группе была выше ($p_1 \leq 0,01$). До и после различных способов терапии значения рН мочи не превышали норму. Следственно, восстановление функции концентрирования и ацидо- аммониегенеза, реабсорбции, более достоверно происходило в основной группе.

После лечения достоверное увеличение реабсорбции низкомолекулярного белка отмечено в обеих группах. Но у детей получавших комплексную терапию уменьшение его выделения составило более пяти раз (в группе сравнения - в 2 раза ($p_1 \leq 0,01$)). В обеих группах суточная протеинурия имела положительную динамику,

но наиболее значительное улучшение данного показателя мы наблюдали в основной группе ($p_1 \leq 0,01$; $p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$ соответственно).

Достоверное увеличение в независимости от варианта лечения было характерно удельному весу мочи ($p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,001$).

Значимое увеличение выделения аммиака и титруемых кислот отмечено у детей основной группы, тогда как такая закономерность в группе сравнения не была характерной. Следовательно, наиболее значимое восстановление показателя ацидо-аммониогенеза наблюдалось у больных после комплексной терапии ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

При наступлении ремиссии у пациентов 1 группы полного восстановления функционального состояния тубул не наблюдалось. Эти показатели имели лишь тенденцию к восстановлению, тогда как у детей 2 группы мы отметили достоверную нормализацию всех показателей функционального состояния почек. Это обусловлено тем, что препарат Ингавирин положительно влияет на функцию интерферонового рецептора первого типа IFNAR на поверхностном слое эпителиальных и иммунных клеток.

Наряду с этим, применение препарата «Ингавирин» у детей способствовало снижению уровня NGAL в моче в 11 раз, тогда как у детей 1 группы данный показатель уменьшился лишь в 5 раз ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

Отмечено достоверное снижение симптомов цитопатического и цитодеструктивного воздействия вируса после применения препарата Ингавирин. Данный препарат снижает уровень инфицированных клеток, ограничивает патологический очаг, восстанавливает структурную и морфологическую картину клеток в очаге патологического воспаления и на раннем, и на позднем его этапе развития.

У больных 2 группы отмечена относительно скорое восстановление уровня всех исследуемых цитокинов в крови.

Уровень ИЛ-4 и у-ИНФ в сыворотке у детей 1 группы перенесших традиционного лечения имел незначительную положительную тенденцию к нормализации ($p_1 \leq 0,05$; $p_1 \geq 0,1$), тогда как у больных 2 группы после применения комплексной терапии отмечена более высокая тенденция к нормализации в 3,9 и 4,2 раза ($P_1 \leq 0,001$, $P_2 \leq 0,001$), которая приблизилась к значениям у здоровых детей ($5,73 \pm 0,73$ пг/мл).

К концу терапии 1 группы больных отмечена положительная динамика значения ФНО-а в 2 раза ($p \leq 0,01$), а во 2 группе данный показатель имел более высокую тенденцию к нормализации в 4,4 раза ($p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$), тогда как у здоровых детей этот цитокин составил $7,26 \pm 1,80$ пг/мл.

Перенесших лечения 1 группы больных значение ИЛ-6 имело невысокую тенденцию к восстановлению ($p_1 \leq 0,05$), а во 2 группе данный показатель имел наиболее положительную динамику и уменьшился в 4,37 раза ($p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$). У детей 2 группы перенесших комплексного лечения выявлено значимое снижение уровня ФНО-а, у – ИНФ и ИЛ-4 в крови, в отличие от больных 1 группы.

Мы отметили незначительное восстановление таких показателей, как ИЛ-4, ИЛ-6, у-ИНФ в сыворотке крови в 1 исследовательской группе, несмотря на клиническое улучшение. Тогда как, у детей 2 группы, уровни всех сывороточных цитокинов имели наиболее положительную динамику.

Данные результатов анализа указывают на необходимость изучения уровня цитокинов в крови как маркера ранней диагностики усугубления болезни, и оценки выбранной тактики лечения.

После применения традиционной терапии уровень цитокинов в моче у детей 1 группы уменьшался, не доходя до уровня у здоровых детей. Но лишь ФНО-а и у-ИНФ существенно уменьшались, а ИЛ-4 не имел положительную тенденцию к нормализации, что указывает лишь на противовоспалительное действие традиционного варианта терапии.

Результаты исследования показали, что значение ИЛ-6 перенесших традиционной терапии уменьшился в 2 раза, а перенесших комплексного лечения этот параметр имел более выраженную тенденцию к восстановлению и уменьшился в 4,9 раз ($p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$). В группе больных получавших комплексное лечение отмечалось значимое уменьшение ФНО-а, которое доходило до уровня у здоровых детей. Данный факт указывает на наиболее достоверный противовоспалительный эффект комплексной терапии острого процесса. Отмечено достоверное увеличение показателей ИЛ-4 и у-ИНФ и уменьшение ФНО-а. Мы связываем это с тем, что противовоспалительный эффект предлагаемого метода терапии дополняется и обуславливается стимуляцией хелперной активности Т-лимфоцитов.

Так, у детей ОП развившемся на фоне Covid-19 комплексное лечение приводит к наиболее значимому уменьшению мочевых уровней ФНО-а, одновременно приводя к увеличению антибактериального свойства лимфоцитов на локальном уровне.

Регресс синтеза ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-6)) является противовоспалительным воздействием препарата.

С целью изучения функционального состояния канальцевого отдела нефрона использована динамическая нефросцинтиграфия с тубулотропным препаратом РФП Тс-МАГ-3 у 35 детей ОП.

Анализ эффективности лечения показал, что лишь у 3 детей (20%) при комплексном лечении сохраняются нарушения T_{max} , а у остальных пациентов 2 группы (80%) секреторная функция почек значительно повысилась ($p \leq 0,05$), тогда как у детей 1 группы получавших традиционную терапию данный параметр сохранялся без изменений у 10 (50%) больных ($p \geq 0,1$) и составил соответственно $4,64 \pm 1,02$ и $5,65 \pm 2,86$ минут ($p \leq 0,05$).

У больных 2 группы экскреторная функция почек значительно повысилась, $T_{1/2}$ составило на стороне «нарушения III степени активности» $6,63 \pm 4,55$ минут, на стороне «нарушения II степени активности» $5,34 \pm 1,76$ минут. У детей 1 группы экскреторная функция почек тоже имела тенденцию к восстановлению, но не достигала уровня у здоровых детей, где $T_{1/2}$ составило на стороне «нарушения III степени активности» $7,25 \pm 6,80$ минут, а на стороне «нарушения II степени активности» $5,46 \pm 2,09$ минут ($p > 0,1$),

Мы связываем это с тем, что при инфекционном процессе препарат Ингавирин стимулирует продукцию противовирусного эффекторного белка МхА (ранний фактор антивирусной реакции, ликвидирующий внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых соединений различных вирусов) и фосфорилированного типа РKR, блокирующий образование вирусных белков, таким образом тормозя размножение вирусов.

Так, полная клиничко-лабораторная ремиссия наблюдалась у 13 (86%) пациентов после комплексной терапии. В 1 группе у 11(55%).

Таким образом, благоприятный исход после применения комплексного лечения наступал у 86% больных основной группы, тогда как у детей в группе сравнения данный показатель составил 55%. Терапевтическая эффективность комплексного применения препарата Ингавирин составила 31%.

Основную группу (2 группа) детей с ОТИН развившемся на фоне Covid-19 составили 15 больных, которым применяли комплексную терапию. Группу сравнения (1 группу) составили 17 пациентов с ОТИН на фоне Covid-19. 32 пациента с ОТИН перенесших Covid-19 получили курс комплексной терапии, составляющим компонентом которой являлся препарат «Ингавирин».

Ликвидация клинических симптомов активного воспаления (в том числе и отёчного синдрома) отмечена на 3-й день комплексной терапии у 80% (12) детей ОТИН перенесших Covid-19 против 52% (9) из 1 группы ($p \leq 0,05$). Лишь у 20% (3) больных отмечалась умеренная отечность голеней в течение 7 дней от начала комплексного лечения против 11 дней у 47% (8) больных группы сравнения.

Так, у больных 1 группы отмечалось менее значимое восстановление основных клинических признаков, полная нормализация которых наблюдалось на 12-13-й день от начала лечения.

Состояние тубулярного отдела нефрона на фоне комплексной терапии исследовано у 15 больных с ОТИН перенесших Covid-19.

Мы отметили достоверное уменьшение уровня экскреции белка (до значений у здоровых детей) у детей ОТИН, что указывает на нормализацию реабсорбционной функции проксимальных канальцев на фоне применения комплексной терапии ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$). В 1 группе эти показатели имели только тенденцию к уменьшению ($195,0 \pm 6,6$; $p_1 \leq 0,01$).

Статистическое повышение показателей концентрационной функции отмечено лишь во 2 группе. Наблюдалась нормализация ацидо- и аммиогенеза в обеих группах, но восстановление экскреции титруемых кислот и аммиака, было наиболее достоверным у детей перенесших комплексного лечения ($p_1 \leq 0,001$ для титруемых кислот; $p_2 \leq 0,001$ для аммиака).

Так, у детей 2 группы перенесших применения препарата «Ингавирин» наблюдалось достоверное снижение NGAL у детей в 12 раз ($p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$), тогда как при общепринятом лечении всего лишь в 5 раз ($p_1 \leq 0,001$).

Таким образом, применение комплексного лечения способствует к стабильной и полноценной коррекции значения NGAL в моче при ОТИН у детей перенесших Covid-19.

Нами было изучено состояние уровня цитокинов в сыворотке и моче у 15 пациентов с ОТИН на фоне Covid-19 после применения комплексной терапии.

Анализ результатов исследования, отражает наиболее скорое восстановление уровня цитокинов в крови у пациентов перенесших комплексной терапии. При этом у детей 1 группы значения ФНО-а почти в десять (при ОП в шесть), у-ИНФ в пять раз, а ИЛ-6 в десять раз превышали контрольные, тогда как у детей 2 группы уровень ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-6 после применения комплексной терапии превышали лишь в 1,4, в 2 и 3 раза соответственно.

Так отмечено достоверное уменьшение агрессивных цитокинов в 1 группе, но перенесших традиционной терапии концентрация ФНО-а и у-ИНФ оставалась выше уровня у здоровых детей и на этом фоне наблюдалась тенденция к повышению концентрации ИЛ-4.

Мы определили, что у детей 1 группы концентрация ФНО-а около восьми (при ОП в четыре), а ИЛ-6 в одиннадцать раз превышали значения у здоровых детей, тогда как у пациентов 2 группы уровень ФНО-а и ИЛ-6 превышали лишь в 1,5 и 5 раз соответственно.

Таким образом, значение ИЛ-4 в моче во 2 группе перенесших комплексного лечения был ниже по сравнению с 1 группой и приблизился к уровню у здоровых детей (в два раза выше уровня у здоровых), тогда как в 1 группе в четыре раза превышал концентрацию данного показателя у здоровых.

С положительным влиянием комплексного лечения мы связываем наиболее значимые значения по-ИНФ между группами, после которого во 2 группе наблюдалось более достоверное уменьшение (в 2,8 раз) изучаемого параметра по сравнению с 1 группой ($p_1 \leq 0,001$; $p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$).

Таким образом, мочевые концентрации изучаемых цитокинов больных с ОТИН имели достоверное уменьшение, по сравнению с 1 группой.

После комплексного лечения детей с ОТИН перенесших Covid-19 секреторная функция как на стороне «нарушения III степени активности», так и на стороне «нарушения II степени активности» имела более выраженное достоверное улучшение в сравнении с группой больных получавших традиционное лечение, T_{max} составило $5,25 \pm 1,58$ и $4,5 \pm 1,6$ минут ($p_1 \leq 0,01$), и $6,41 \pm 3,70$ и $5,32 \pm 1,69$ минут ($p_1 \leq 0,05$), соответственно.

Мы отметили полное выздоровление перенесших применения комплексной терапии у 86,6% пациентов, тогда как после применения традиционных методов лечения данный показатель составил лишь 60%. Разница показателя полного выздоровления между группами составила

26,6%, что подтверждает значимую достоверность по данному параметру.

Катамнестические результаты лечения (в сроки до 6 месяцев) показали, что на фоне применения комплексного лечения переход ОП и ОТИН в хроническое течение наблюдался только у 18% пациентов (после традиционного лечения - у 55% и у 50% больных, соответственно).

Отмечено, что традиционная терапия отличается незавершённостью ее противовоспалительного эффекта: концентрация всех цитокинов сыворотки на фоне лечения больных с ОП значимо уменьшалась, но оставалась в пределах патологических значений. Выявлено значимое уменьшение ФНО-а и у-ИНФ в моче, но их количество все таки не доходило до уровня у здоровых детей и ИЛ-4 оставался без изменений.

Таким образом, комплексная терапия как при ОП, так и у детей с ОТИН оказывает значительное противовоспалительное и местное иммуностимулирующее действие, увеличивая клеточную и гуморальную стимуляцию лимфоцитов *insitu*.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов имевших в анамнезе Covid-19 выявлен высокий процент тубулоинтерстициальных нарушений почек (острый пиелонефрит (49%) и острый тубулоинтерстициальный нефрит (51%)). Доминировала острая форма тубулоинтерстициального нефрита (52 %) вирусной этиологии (77%). У 100% больных ОП перенесших Covid-19 и у 40% детей с ОП без наличия в анамнезе Covid-19 отмечена третья степень активности воспалительного процесса.

2. Нарушения ренальных функций у детей перенесших Covid-19 проявлялись на фоне поражения тубулярных структур (реабсорбции, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования) и гломерулярной фильтрации. Статистически достоверное уменьшение ацидогенеза ($p \leq 0,05$) было характерно больным острым тубулоинтерстициальным нефритом перенесших Covid-19.

3. У всех детей имевших в анамнезе Covid-19 значительно ($p \leq 0,001$) повышались уровни ФНО-а, у-ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови и моче ($p \leq 0,001$). Отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между данными цитокинами и титруемой кислотностью, экскрецией аммиака, неспецифическими маркерами воспаления, эритроцитурией, лейкоцитурией, что указывает на необходимость исследования ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-4, ИЛ-6 как локальных факторов стимуляции воспаления в почечной ткани.

4. Уровень NGAL в моче прямо пропорционален степени поражения ренальной ткани. Между экскрецией NGAL и уровнем лейкоцитоза у детей с острым пиелонефритом выявлена положительная корреляция, что указывает на необходимость определения значения NGAL в моче как маркера активной фазы заболевания.

5. После применения предлагаемого метода комплексной терапии (традиционная терапия + «Ингавирин») отмечено наступление полной клинико-лабораторной ремиссии у 86,6% пациентов с тубулоинтерстициальными поражениями почек (в группе сравнения -

60%). Разница показателя полного выздоровления между группами составила 31% для ОП и 26,6% - для ОТИН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И. Распространенность кристаллурии и возможные факторы риска дисметаболических нефропатий у детей, проживающих в Свердловском и Мотовилихинском районах г. Перми // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 58–62.
2. Аверьянова Н.И. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. – 61. – № 6. – С. 104–108.
3. Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., Классова А.Т., Пилипович Л.А. Почечная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и роль цистатина С в её ранней диагностики // Вестник молодого учёного, 2020 - №2 –С.41-46.
4. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. - 2014. - № 3 (79). - С. 22-27.
5. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарева М.Б., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в российской федерации 2014–2018 г.г. О.О.О.Н. «Российское Диализное Общество»; 2019.
6. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия. – Москва, 2005. - № 4. - С. 47-61.
7. Ахмеджанова Н.И. Оптимизация диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. Автореф. дисс...д.м.н. Ташкент, 2019. 33стр.

8. Ахмеджанова Н.И., Ахматов А., Ахматова Ю.А., Махмудов Х., Хусенова Ф. Совершенствование диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. Вестник врача. Самарканд, 2019. - №4. - С.24-28.
9. Ахмеджанова Н.И., Махмудов Х., Хусенова Ф. Новые методы диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. European Science Review Austria/ -Vienna, 2019. -№9-10.–Р.26-29.
10. Ахундова А.А. Определения состояния канальцевого эпителия почек у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией//Казанский медицинский журнал, 2019. - №6. – С.877-884.
11. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87.– № 3. – С. 122–127.
12. Вялкова А. А. Диагностика тубулоинтерстициальных хронических болезней почек // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 88.
13. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № 2 (14). – С. 49–56.
14. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. – 62. – № 1. – С. 99–108.
15. Вялкова А.А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 129–131.

16. Вялкова А.А. Оптимизация диагностики вторичного тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатр. – 2011. – Т. II. – № 1. – С. 8.

17. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., и др. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №2. С. 52-57.

18. Горшкова Е.Г., Кривич М.Б. Цистатин С – ранний маркер снижения функции почек // Здоровоохранение Дальнего Востока, 2017. - №4. – С.109-111.

19. Доровских В.А. Антиоксидантная терапия в клинической практике. Метод. рекомендации для врачей. Под редакцией. Благовещенск., 2012. 118 стр.

20. Длин В.В. Дисметаболические нефропатии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 58. – № 5. – С. 36–45.

21. Длин В.В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 8–16.

22. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А, Орехова С.В. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей // Нефрология. – 2015. - № 6. – С. 60-65.

23. Завьялова Я.С. Влияние наследственности на возникновение заболеваний органов мочевого выделения // Научное периодическое издание IN SITU. – 2016. – № 5. – С. 44–46.

24. Захарова Н.Б., Гражданов Р.А. Определение биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче пациентов с хроническим пиелонефритом методами ИФА и массспектрометрии // Медицинская иммунология. - 2019. - № 2. - С. 341-350.

25. Захарова Н.Б. Значение нарушений внутрпочечной гемодинамики в формировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Лечащий Врач. – 2016. – №. 1. – С. 63–68.

26. Зорин И. В. Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции // Лечащий Врач. – 2016. – №. 6. – С. 8–11.

27. Зуфарова Ш.А. Степень эндогенной интоксикации и функциональное состояние почек у беременных с хроническими пиелонефритом и гломерулонефритом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №2. – С. 18-19.

28. Игнатова М. С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 10–15.

29. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 428.

30. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины // Нефрология и диализ. – 2011. – № 2. – С. 66–75.

31. Ильина А.С., Боровкова Н.Ю., Спасский А.А. Цистатин С в диагностике острого почечного повреждения у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Материалы IV Съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Нижний Новгород, 2017. – С. 58.

32. Исмаилова З.А., Юлдашев Б.А., Ахматов А.А. Хронический пиелонефрит у детей перенесших нарушенного обмена мочевой кислоты: особенности анамнеза и клинико-лабораторная характеристика // Doktor axborotnomasi. 2019, - №1. - С.45-49.

33. Каштальян О.А. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.

34. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей.- М.: Медпрактика, 2002. – 71 с.

35. Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой // Нефрология, 2018. - №1. – С.75-82.

36. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Беловолова Р.А., Юрченко Р.В. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации, дисфункции иммунной системы и их дифференцированная коррекция при пиелонефрите у детей // Нефрология. - Санкт-Петербург, 2001. - № 3.- С. 135.

37. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. Пособие для врачей. - М.: МИА, 2015. - С. 163.

38. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов. Руководство для врачей. СПб. 2010. 428 с.

39. Макарова Т. П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.– 2018. – № 63(2). – С. 48–52.

40. Максудова А. Н. Исходы дисметаболических нефропатий: результат ретроспективного исследования // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 51–53.

41. Марочков А.В., Точило С.А., Шваренок В.В., Мигунова У.С. Применение витаминов и микроэлементов в комплексном лечении критических состояний и синдрома полиорганной дисфункции: методические рекомендации. Витебск; ВГМУ, 2019. – 60 с.

42. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т 7. № 4. С. 901-904.

43. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. Идиопатическая гиперкальциурия у детей // Нефрология. – Барнаул, 2014. - №1. – С. 33-52.

44. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И., Лобанов Ю.Ф. Гиперкальциурия у детей с инфекцией мочевой системы // Нефрология. – Барнаул, 2014. - №1. – С. 74-79.

45. Мизиев И.А., Махов М.Х. Исследование сывороточной концентрации цистатина С для мониторинга скорости клубочковой фильтрации с целью ранней диагностики острого повреждения почек у больных с сочетанной травмой // Урология, 2017. - №5. – С.48-51.

46. Настаушева Т.Л. Современные аспекты нефрологии детей и подростков: краткое практическое руководство. – Воронеж: Просто типография, 2013. – 200 с. 119.

47. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии // Клинич. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

48. Плешкова Е.М., Яйленко А.А., Химова Ю.А. Особенности течения окислительного стресса при обострении хронического пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. – М., 2012. - №2. – С. 30-32.

49. Попова Е.В. Влияние обменных нефропатий на формирование тубулоинтерстициального нефрита у детей // Сборник материалов XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 2017. С. 62.

50. Попова Е.В. Клинико-лабораторные маркеры тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Автореферат дисс...канд.мед.наук, Екатеринбург – 2018, - 21с.

51. Попова Е.В. «Nephro Risk» – компьютерная программа прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. №2. С. 165–167.

52. Попова Е.В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №4. С. 25–31.

53. Пухова Т. Г. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 89–91.

54. Раснер П.И. Воспалительные заболевания органов мочевой системы // Русский Медицинский Журнал. – 2016. – Т. 24, № 23. – С. 1553-1561.

55. Рычкова С. В. Обменные нефропатии и тубулоинтерстициальный нефрит в педиатрической практике: учебное пособие – Санкт-Петербург: РусБланк, 2013. – 50 с.

56. Савченко А.А. Витамины как основа иммунометаболической терапии // Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. – 213 с.

57. Сереженков А.В., Горелов А.И. Цитокиновый профиль крови пациентов с хроническим пиелонефритом // Педиатрия. 2013.- С. 510-512.

58. Смирнова, Н.Н. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии // Нефрология. - 23(4). -2019.-С. 112-118. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>.

59. Хрущева Н. А. Факторы риска и причины хронизации заболеваний почек у детей // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 250.

60. Чугунова О.А., Амергулова С.Б., Коваленко А.А. и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии//Педиатрия, 2017. - №5. – С.22-31.

61. Яшин Я.И., Веденин А.Н., Яшин А.Я. Лекарственные препараты, лекарственные растения БАДы с антиоксидантной активностью //Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т. 17. № 3. С. 496-505.

62. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Reports*. 2020; 5(5):580–5.

63. Akl K., Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hypercalciuria in children: isolated and associated with hypercalciuria\hyperoxaluria // Saudi J. Kidney Dis. Transpl., 2012. - №23(5).- P. 979-984.

64. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Associations between fluid balance and outcomes in critically ill children: a protocol for a systematic review and meta-analysis. Can J Kidney Health Dis. 2018 Mar 1;4(3):2054358117692560.

65. Alon U. S. Pediatric Tubulointerstitial Nephritis //Pediatric Nephrology. – 2014. – P. 1–30.

66. Alper Jr, B. Tubulointerstitial Nephritis Clinical Presentation// Medscape. – 2017.

67. Alshami A., Roshan A., Catapang M., Jöbsis J.J., Kwok T., Polderman N., Sibley J., Sibley M. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome//Pediatr. Nephrol. 2017- V-32, P.1897–1905.

68. Anil Vasudevan, Mukta Mantan, Sriram Krishnamurthy, Priya Pais, Georgie Mathew, Pankaj Hari, Madhuri Kanitkar, Sanjeev Gulati, Arvind Bagga, Om P Mishra, Indian Society of Pediatric Nephrology. Managing Children with Renal Diseases during COVID-19 Pandemic // Indian Pediatrics. 2020. V-57, №7. P.641-651.

69. Ayasreh-Fierro N., Ars-Criach E., Lopes-Martin V. et al. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene // Nefrologia. 2013. Vol. 33, N 4. P. 587–592.

70. Bantis A. Can Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Be Used as Prognostic Markers of Infection following Ureteroscopic Lithotripsy? // ISRN urology. – 2014. – V. 2014. – P. 1–6.

71. Basiratnia M., Derakhshan D., Yeganeh B.S., Derakhshan A. Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: Report of two pediatric cases. *Pediatr. Nephrol.* 2021, 36, 1019–1023.

72. Batlle D., Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // *J Am Soc Nephrol.* 2020.V-31.№7. P.1380–3.

73. Bitsori M., Karatzi M., Dimitriou H., Christakou E., Savvidou A., Galanakis E. Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions // *Pediatr Nephrol.* – 2011. № 26. P.2003–2007.

74. Budnik T.V. Exchange nephropathy in children: the urgency of diagnosis, prognosis and timely correction // *Health of Ukraine.* – 2012. –№ 6. – P. 68.

75. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006; 129:1441–1452.

76. Chin J. Expert consensus on diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019 - nCoV) infection with acute kidney injury. *Nephrol.* 2020;3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200222-00035>.

77. Cueto-Manzano A.M., Martínez-Ramírez H.R., Cortes-Sanabria L., Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* 2017.p. 329-335. London: Elsevier, Inc.

78. Cusumano A.M., Rosa-Diez G.J., Gonzalez-Bedat M.C. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to endstage renal disease epidemiology. *WorldJ. Nephrol.* 2016;5(5): 389–397.

79. Duell B.L., Carey A.J., Tan C.K., Cui X., Webb R.I., Totsika M., et al. Innate transcriptional networks activated in bladder in response to

uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection // *J Immunol.* - 2012. № 188. P.781-792.

80.Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinire V. et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin // *Kidney Int.* 2014. Vol. 86, № 3. P. 589–99.

81.Feehally J., Brusselmans A., Finkelstein F.O., Harden P., Harris D., Manuzi G., Naicker S., Tonelli M., Cameron H. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology. *Kidney Int. Suppl.* 2016; 6(2): 42–51.

82. Fedusenko, A.A. Diffuse lesions of the kidneys. Ultrasound and CT imaging // *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* – 2011. – № 3–4. – P. 104–113.

83.Ferenbach, D. A. Kidney tubules: intertubular, vascular, and glomerular cross-talk// *Current opinion in nephrology and hypertension.* – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 194–202.

84. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe // *Biol Sex Differ.* 2020 May; 11(1):29.

85.Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M.E., Conklin L., Abrams J., Roguski K., Wallace B., Prezzato E., Koumans E.H.et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020-V.69-№32.P. 1074–1080.

86. Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Unluguzel G., Dede F., Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar // *Pediatr Nephrol.* – 2010. № 25. P.905–912.

87. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Critical coronavirus and kids epidemiology (CAKE) study. *Pediatric critical care and COVID19. Pediatrics.* 2020 June:20201766.

88. González-Dambrauskas S., Vásquez-Hoyos P., Camporesi A., Díaz-Rubio F., Piñeres-Olave B.E., Fernández-Sarmiento J., Gertz S., Harwayne-Gidansky I., Pietroboni P., Shein S.L. et al. *Pediatric critical care and COVID-19// Pediatrics J* 2020. V- 146,e20201766.

89. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China// *N Engl J Med* 2020. V.382-№18. P.1708-20.

90. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013 Jun;13(2):333–8.

91. Goligorsky M. S. Oxidative Stress and the Kidney: Riding on the Curve of Hormesis // *Antioxidants & redox signaling.* – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 117.

92. Gonzalez-Quiroz M., Nitsch D., Hamilton S., O’Callaghan Gordo C., Saran R., Glaser J., Correa-Rotter R., Jakobsson K., Singh A., Gunawardena N., Levin A., Remuzzi G., Caplin B., Pearce N. DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open.* 2019; 9: 031169.

93. Gorin Y. The Kidney: An Organ in the Front Line of Oxidative Stress-Associated Pathologies //Antioxidants & redox signaling. – 2016. – V. 25. – №. 12. – P. 639-641.
94. Grams M.E., Juraschek S.P., Selvin E., Foster M.C., Inker L.A., Eckfeldt J.H. Trends in the Prevalence of Reduced GFR in the United States: A Comparison of Creatinine- and Cystatin C–Based Estimates. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(2) : 253–260.
95. Gifford F. J. Endemic Nephropathy Around the World //Kidney International Reports. – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 282.
96. Gifford F.J. Endemic Nephropathy Around the World // Kidney International Reports. – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 282.
97. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China// *Pediatrics.* 2020.V. 145. №.6. P. 1346–1350.
98. Douglas J Stewart, John C Hartley and JelenaStojanovic. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 //Elsevier. Published Online 2020. V-4. P.28-29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4)
99. Harris D.C., Dupuis S., Couser W.G., Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2(3): 275–278.
100. Henry H.L., Mohan Shenoy, Philip A., Kalra. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review // *Children J* 2022.V-9. №3. P.1-14.
101. Hettinga Y. M. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis// *JAMA ophthalmology.* – 2015. – V. 133 (2) – P. 140–145.

102. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.

103. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // *Intensive Care Med*. 2015. V-41. №8. P.1411–23.

104. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. 2020; 395:497–506.

105. Jeyalan V., Storrar J., Wu H.H., Ponnusamy A., Sinha S., Kalra P.A., Chinnadurai R. Native and transplant kidney histopathological manifestations in association with COVID-19 infection: A systematic review // *World J. Transpl*. 2021,.11. – №. 11. P. 480–502.

106. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front public Heal*. 2020; 8:152.

107. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr; 46(4):654–72.

108. Joyce E. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring // *Pediatr Nephrol*. – 2017. V.32. – P. 577.

109. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults // *N Engl J Med*. 2017. V-376. №1. P.11–20.

110. Khlebovets N.I. Tubulointerstitial nephritis in children // Journal of the Grodno State Medical University. – 2014. – № 1. – P. 94–97.

111. Koppe L., Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;73(2):248–257.

112. Kristin J. Marks, Michael Whitaker, Nickolas T. Agathis, Onika Anglin, Jennifer Milucky, Kadam Patel, Huong Pham, Pam Daily Kirley, Breanna Kawasaki, James Meek, Evan J. Anderson, Andy Weigel, Sue Kim, Ruth Lynfield, Susan L. Ropp, Nancy L. Spina, Nancy M. Bennett, Eli Shiltz, Melissa Sutton, H. Keipp Talbot, Andrea Price¹⁹; Christopher A. Taylor, Fiona P. Havers. COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization of Infants and Children Aged 0–4 Years with Laboratory Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 2020–February 2022 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2022-V. 71. №. 11. Page 429-436.

113. Leven C., Hudier L., Picard S. et al. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units // *Presse Med.* 2014. Vol. 43, № 11. P. 369–376.

114. Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J., Donner J.-A., Fogo A.B. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. 2017.

115. Lew S.Q., Wallace E.L., Srivatana V., Warady B.A., Watnick S., Hood J. et al. Telehealth for Home Dialysis in COVID-19 and Beyond: A Perspective From the American Society of Nephrology COVID-19 Home Dialysis Subcommittee. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):142-148. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.005>.

116. Li P.K., Chow K.M., Matsuo S. Asian Chronic Kidney Disease (CKD) Best Practice Recommendations – Positional Statements for Early

Detection of CKD from Asian Forum for CKD Initiatives (AFCKDI).
Nephrology (Carlton). 2011;16(7):633–641.

117. Li P.K., Ng J.K., Cheng Y.L., Kwan T.H., et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. Nephrology (Carlton). 2017;22 (4):35–42.

118. Liern M., Bohorquez M., Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases \ Arch Argent Pediatr, 2013. - №111 (2). – P. 10.

119. Lopez-Novaya J.M. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathy: clinical aspects // Nephrology. –2013. – T. 17. – № 2. – P. 9–16.

120. Lotfi B, Farshid S, Dadashzadeh N, Valizadeh R, Rahimi MM. Is Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Associated with Renal Involvement? A Review of Century Infection // Jundishapur J Microbiol.

121. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children // N Engl J Med. 2020. V-382. №17. P.1663–5.

122. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // Acta Paediatr. 2020. V-109. №8. P.1088–95.

123. Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children // Korean J Pediatr. – 2013. № 56. P.218–223.

124. Mastrangelo Antonio, Morello William, Vidal Enrico, Guzzo Isabella, Annicchiarico Petruzzelli Luigi, Benetti Elisa, Materassi Marco, Giordano Mario, Pasini Andrea, Corrado Ciro, Puccio Giuseppe, Chimenz Roberto, Pecoraro Carmine, Massella Laura, Peruzzi Licia, Montini

Giovanni//On behalf of the COVID-19 Task Force of the Italian Society of Pediatric Nephrology. Impact of COVID-19 Pandemic in Children with CKD or Immunosuppression. CJASN, март 2021 г., 16 (3) 449–451; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13120820>

125. Mise K. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary n-acetyl- β -glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – V. 11. – №. 4. – P. 593–601.

126. Morozov Dmitry, Morozova Olga, Budnik Ivan, Pervouchine Dmitri, Pimenova Evgeniya, Zakharova Natalya. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations // Journal of Pediatric Urology. – 2016. P. 1-15.

127. Muratov G. R. Patology of the urinary system in the children's population of the Kharkiv region: incidence and some risk factors // Ukrainian Journal of Nephrology and DIALIS. – 2015. – № 3. – P. 21–26.

128. Nacaroglu H.T., Demircin G., Bülbül M. et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children // Ren. Fail., 2013.- №35(3). – P. 327-332.

129. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review // Clinics (Sao Paulo). 2020. V-75. №1. <https://sites.kowsarpub.com/jjm/articles/102899.html>

130. Nikibakhsh A., Poostindooz H., Mahmoodzadeh H. et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? // Indian J. Nephrol., 2012. - №22(2). – P. 88-93.

131. Narva A.S., Norton J.M., Boulware L.E. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;7;11(4):694–703.

132. Nast C. C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century // *Advances in Chronic Kidney Disease.* – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 72–79.

133. O'Neill, W. C. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* – 2014. – V. 9. – №. 2. – P. 373.

134. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis // *Intensive Care Med* 2020;46(6):1114–6.

135. Perazella M. A. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease // *Advances in Chronic Kidney Disease.* – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 57–63.

136. Perry H. M. Endothelial dysfunction in renal interstitial fibrosis // *Nephron.* – 2016. – V. 134. – №. 3. – P.167–171. 162. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser-633 // *Cardiovascular Research.* – 2016. – V. 109. – I. 1. – P. 141–150.

137. Pippias M. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary // *Clinical Kidney Journal.* – 2017. – V. 10(2). – P.154–169.

138. Renata Y., Jassar H., Katz R., Hochberg A., Nir R.R., Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis // *Eur J Pediatr.* – 2013. № 172. P.769–774.

139. Rifkin D.E., Coca S.G., Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(6): 979–84.

140. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020; 5(8):1149–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>.

141. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies // *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308–10.

142. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt D., Klein C., Sweet M.J., Hauschildt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages // *Critical reviews in immunology.*- 2011. № 31. P.379-446.

143. Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V- 20, 453–454.

144. Salarzaei M. Prevalence of Urinary Tract Infection in Children with Nephrotic Syndrome // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2017. – V. 8. – №. 7. – P. 1346–1350.

145. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Albertus P., Ayanian J. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3):A7–8.

146. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R., Bhave N., Dietrich X., Ding Z., Eggers P.W., Gaipov A., Gillen D., Gipson D., Gu H., et al. // US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73(3S1):A7–A8.

147. Seok Hui Kang,Sang Won Kim,A Young Kim,Kyu Hyang Cho,Jong Won Park and Jun Young Do. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients // J Korean Med Sci. 2020 Dec 28;35(50):434.p.9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434> eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934.

148. ShaikhN. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction // Pediatrics. – 2016. – V. 137. – №. 1. – P. 20152982.

149. Shen Q., Wang M., Che R., Li Q., Zhou J., Wang F. et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic // *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1351-1357.

150. Shirali A.C., Perazella M.A. Tubulointerstitial injury associated with chemo-therapeutic agents // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014. Vol. 21, №1. P. 56–63.

151. Stein R. Urinary tract infections in children: EAU // *European urology.* – 2015. – V. 67 (3). – P. 546–558.

152. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1):219–27.

153. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 // *The Lancet. Child & adolescent health.* Vol. 4, 2020. p. 28–9.

154. Sukalo A.V. Dismetabolic nephropathy in children // *Health protection.* – 2012. – № 8. – P. 35–41.

155. Tantisattamo E., Dafoe D.C., Reddy U.G., Ichii H., Rhee C.M., Streja E., Landman J., Kalantar-Zadeh K. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney International Reports*. 2019;4(9):1205–1218.

156. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkareva M.B. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrol Dial*. 2018;19 (4 Supplement).

157. Tramma D., Hatzistylianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // *Pediatr Nephrol*. –2012. № 27. P.1525–1530.

158. Tsai J. D. Diagnosis of pediatric urinary tract infections // *Urological Science*. – 2016. – V. 27. – №. 3. – P. 131-134.

159. Veldhuisen D.J., Ruilope L.M., Maisel A.S., Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure // *Eur. Heart J*. – 2016. – Vol. 37(33). – P. 2577–2585.

160. Verghese P.S. *Interstitial Nephritis in Children* // *Pediatric Kidney Disease*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. – P. 1013–1036.

161. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020-V.323-№11-P.1061-9.

162. Widiasta A, Sribudiani Y, Nugrahapraja H, Hilmanto D, Sekarwana N, Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy // *Noncoding RNA Res* 2020.№4. P.153–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.09.001>.

163. Xiao G, Hu H, Wu F, Sha T, Huang Q, Han J, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-

center retrospective observational study//J South Med Univ. 2021. V-41. №2. P.157-163.

164. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding// Nat Med. 2020.V-26. №4. P.502–5.

165. Zeng X. Urinary β 2-microglobulin is a good indicator of proximal tubule injury: a correlative study with renal biopsies // Journal of biomarkers. – 2014. – V. 2014. – P. 1–7.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ГЛАВА I. ХАРАКТЕР ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID- 19.....	4
§1.1. Некоторые аспекты развития ренальной патологии перенесших COVID-19 у детей.....	5
§1.2. Функциональные предпосылки развития острой нефрологической патологии у детей.....	14
§1.3. Роль цитокинов в локальном ренальном ответе.....	20
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID- 19.....	24
§2.1. Клиническая характеристика больных острым пиелонефритом...24	
§2.2 Клиническая характеристика больных острым тубулоинтерстициальным нефритом.....	32
§2.3. Материалы и методы исследования.....	39
ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК, ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, ДИНАМИЧЕСКОЙ НЕФРО- СЦИНТИГРАФИИ И УРОВЕНЬ NGAL В МОЧЕ ПРИ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ.....	44
§3.1. Исследование клинико-лабораторных показателей, цитокинового профиля, уровня NGAL и парциальных функций почек при остром пиелонефрите у детей перенесших Covid -19.....	44

§3.2. Исследование клинико-лабораторных показателей, цитокинового профиля, уровня NGAL и парциальных функций почек при остром тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid -19.....	50
§3.3. Особенности показателей цитокинового профиля сыворотки и мочи при остром пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid-19.....	57
§ 3.4. Функциональное состояние почек у больных с ренальной патологией по данным динамической нефросцинтиграфии.....	61
§ 3.5 Корреляционная взаимосвязь между клинико-лабораторными данными, цитокиновым профилем, уровнем NGAL в моче и ДНСГ при остром пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей перенесших Covid-19.....	65
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ С НАЛИЧИЕМ В АНАМНЕЗЕ COVID-19.....	71
§ 4.1. Динамика клинико-лабораторных показателей и ДНСГ после применения комплексной терапии у детей с острым пиелонефритом перенесших COVID-19.....	71
§ 4.2. Состояние клинико-лабораторных показателей и ДНСГ после применения комплексной терапии у детей страдающих острым тубулоинтерстициальным нефритом развившемся на фоне COVID-19.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124