ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Еремеева Алина Владимировна

Ранняя диагностика и прогнозирование течения пиелонефрита у детей в обосновании дифференцированной терапии

3.1.21 - Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Длин Владимир Викторович

доктор медицинских наук
Кудлай Дмитрий Анатольевич

Москва 2021

Оглавление

Введение 5

Глава 1. Обзор литературы. Клинико-патогенетические аспекты и основные этиологические концепции развития и прогрессирования пиелонефрита у детей на современном этапе 18

1.1. Факторы риска развития и прогрессирования пиелонефрита у детей 18

1.2. Диагностика уровня поражения органов мочевой системы при микробно-воспалительных заболеваниях мочевой системы у детей 22

1.3. Современные подходы к диагностике микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей 32

1.4. Характеристика микробиологического спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы на современном этапе 47

1.5. Современные принципы лечения и противорецидивной терапии различных форм пиелонефрита 51

1.6. Поражение почек при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) 57

Глава 2. Методы исследования и общая характеристика больных 62

2.1. Дизайн исследования 62

2.2 Клиническая характеристика обследованных групп пациентов 65

2.3. Методы исследования 77

2.3.1. Общеклинические исследования 77

2.3.2. Лабораторные методы исследования 78

2.3.3. Инструментальные методы исследования 79

2.3.4. Специальные методы исследования 80

2.3.5 Методы статистического анализа 82

Глава 3. Оценка факторов фетального программирования, акушерско-гинекологического и генеалогического анамнеза у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и пиелонефритом 84

3.1. Оценка акушерского анамнеза у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и пиелонефритом 84
3.2. Факторы фетального программирования у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, перенесших плацентарную недостаточность 93
3.3. Оценка генеалогического анамнеза у пациентов с пиелонефритом и инфекцией мочевыводящих путей 105
3.4. Оценка влияния коморбидной патологии у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы 124
Глава 4. Микробиологическая характеристика возбудителей и антибиотикочувствительность у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы 136
4.1. Микробиологическая характеристика спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы 136
4.2. Современное состояние чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы 147
Глава 5. Определение диагностической значимости липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией 164
5.1. Особенности лабораторных показателей у детей с лейкоцитурией 164
5.2. Характеристика уровней Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче детей с лейкоцитурией 165
5.3. Характеристика мочевых уровней молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией 171
Глава 6. Определение клинико-лабораторных особенностей и диагностической значимости неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии, профиброгенных цитокинов у детей с различными формами пиелонефрита 185

6.1 Особенности клинико-лабораторных показателей у детей с различными формами пиелонефрита 186
6.2 Определение диагностической значимости и динамика неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов у детей с различными формами пиелонефрита 204
6.2.1. Характеристика мочевых уровней Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у детей с различными формами пиелонефрита 204
6.2.2. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость молекулы повреждения почек у детей с различными формами пиелонефрита 222
6.2.3. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость ангиотензина 2 у детей с различными формами пиелонефрита 231
6.2.4. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость трансформирующего фактора роста β1 у детей с различными формами пиелонефрита 253
Глава 7. Оценка эффективности различных схем антибактериальной и противорецидивной терапии у детей с пиелонефритом 281
Глава 8. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19 317
Заключение 329
Выводы 370
Практические рекомендации 372
Список сокращений 375
Список литературы 377

Введение

Актуальность исследования

На сегодняшний день одной из наиболее частых бактериальных инфекций у детей является пиелонефрит, составляя от 4,8 до 32 на 1000 детского населения (Коровина Н.А., 2007, Длин В.В., 2017; Шабалов Н.П., 2017; Karmazyn B.K., 2017; Korbel L., 2017; Kaufman J., 2019). Частота возникновения рецидивов в течение первых 3-х лет после перенесённого острого пиелонефрита доходит до 35% (O'Brien V.P., 2016), что объясняет активный поиск причин развития рецидивов пиелонефрита (Длин В.В., 2017; Вялкова А.А., 2018; Захарова И.Н., 2019; Летифов Г.М., 2019; O'Brien V.P., 2016).

Поздняя диагностика из-за неспецифичности симптомов заболевания, риск осложнений и высокая вероятность прогрессирования заболевания могут приводить к формированию хронической болезни почек (ХБП) (Захарова И.Н., 2019; Bachur R.G., 2001; Averbuch D., 2014; Shah A.P. 2014). Известно, что в результате перенесенного пиелонефрита склеротические изменения в тубулоинтерстичиальной ткани почек формируются у 11-62% пациентов (Roupakias S., 2017; Jayaweera J.A.A.S., 2018; Bandari B., 2019). Распространенность и заболеваемость ХБП 1-4 степени у детей РФ не установлена (Томилина Н.А., 2017).

Дифференциальная диагностика между микробно-воспалительным поражением почек и нижних мочевых путей в настоящее время в большинстве случаев предполагает инвазивные методики, обладающие недостаточной чувствительностью и специфичностью (Leroy S., 2013).

В последние годы, исследователи из разных стран изучают новые маркеры и неинвазивные методики для дифференциальной диагностики пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей, а также предикторы развития

тубулоинтерстициального фиброза (Морозова О.Л., 2018; Зайкова Н.М., 2019; Ji Hyun Sim, 2015; Jung N., 2018; Horváth J., 2020; Mohkam M., 2020; Rafiei A., 2015).

К потенциальным биомаркерам повреждения или бактериального воспаления тубулоинтерстициальной ткани почек относят интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекулы повреждения почек (KIM-1), ангиотензин 2 (AngII), трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1) и некоторые другие (Зайкова Н.М., 2019; Морозова О.В., 2019). К наиболее перспективным с точки зрения неинвазивной диагностики и оценки тяжести течения пиелонефрита относят NGAL, KIM-1, AngII и TGF-β1 (Зорин И.В., 2017; Жежа В.В., 2018; Морозова О.В., 2019).

Многие десятилетия в структуре уропатогенов преобладают грамотрицательные микроорганизмы семейства энтеробактерий: инфицирования *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (Палагин И.С., 2012; Montini G., 2014). В последнее десятилетие увеличилась доля энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы широкого спектра и карбапенемазы (Страчунский Л.С., 2004; Журавлева, 2017; Рафальский В.В., 2018; Tratselas A., 2011; Bader M.S., 2017). Именно детский возраст ассоциируется с большим риском инфицирования *Escherichia coli ESBL u Klebsiella pneumoniae ESBL* с уровнем распространения до 75%, что определяет сложность ведения данных пациентов (Uyar Aksu N., 2017; Almomani B.A., 2018; Frazee B.W., 2018; Ranjan Dash N., 2018).

Распространение в 2020 году новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) как среди взрослого населения, так и среди детей, привело к широкому, неконтролируемому применению различных антибактериальных препаратов у амбулаторных и стационарных пациентов (Dong Y., 2020; Zhu N., 2020). Отмечено, что у части пациентов на фоне COVID-19 наблюдается поражение почек вплоть до развития острого почечного повреждения, что повышает риски летального исхода (Chen J., 2021; Perico N., 2021). Однако в настоящее время

отсутствуют данные о характере течения заболеваний органов мочевой системы (ОМС), в том числе острого пиелонефрита, у детей, перенесших COVID-19.

Таким образом, актуальность проведения исследования обусловлена необходимостью поиска новых подходов к ранней диагностике поражения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с микробно-воспалительными заболеваниями ОМС, потребностью прогнозирования прогрессирования фибротических процессов в почечной ткани, а также разработки обоснованной тактики дифференцированного лечения и диспансерного наблюдения с целью улучшения медицинской помощи и повышения качества жизни пациентов, что и определило выбор темы исследования.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день установлено, что клинические симптомы, такие как лихорадка, боли в животе и пояснице, тошнота и снижение аппетита, а также наличие и степень лейкоцитурии, бактериурии не могут быть использованы в качестве надежного критерия для дифференциальной диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита (Вялкова А.А, 2017; Leroy S., 2013; Yu Y., 2015; Birnie K., 2017; Boon H.A., 2021).

Широко исследованы традиционные маркёры воспаления: СОЭ, общее количество лейкоцитов (WBC), С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), применяемые при дифференциальной диагностике инфекции мочевых путей и пиелонефрита (Ayazi P., 2013; Shaikh N., 2014). Однако все они обладают недостаточной специфичностью для верификации пиелонефрита (Leroy S., 2013; Mahyar A., 2014; Shaikh K.J., 2020; Boon H.A., 2021).

В последнее время для дифференциальной диагностики пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей, а также в качестве предикторов развития и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза у детей исследовались NGAL, KIM-1, N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, интерлейкины (IL-1B, IL-6, IL-8),

фактор некроза опухолей-альфа, гепарин-связывающий белок, лактоферрин и липополисахарид-связывающий белок (Ji Hyun Sim, 2015; Rafiei A., 2015; Horváth J., 2020; Mohkam M., 2020).

Однако большинство исследователей изучали данные маркеры у детей раннего возраста, часто с недостаточным количеством пациентов, включением в единую группу всех вариантов течения ИМС или в периоде ремиссии пиелонефрита у детей с рефлюкс-нефропатией (Зорин И.В., 2015; Зайкова Н.М., 2019; Kim B.H., 2014; Arambašić J., 2016; Lee H.E., 2020; Moon J.H., 2020).

У детей с внебольничным инфицированием мочевой системы увеличилась частота выявления *Escherichia coli ESBL и Klebsiella pneumoniae ESBL* (Almomani B., 2018; Ranjan Dash N., 2018; Doi Y., 2019; Bader M.S., 2020). Данные о структуре уропатогенов у детей с ИМС, находящихся в условиях стационара, малочисленны и противоречивы (Овчаренко Л.С., 2017; Merga Duffa Y., 2016; Demir M., 2020;). Это обосновывает проведение исследований по изучению спектра уропатогенов и антибиотикочувствительности для рационального выбора эмпирической антибактериальной терапии.

На сегодняшний день не определены критерии назначения противорецидивной терапии, кратность и схемы применения для пациентов с различными формами пиелонефрита, в качестве противорецидивной терапии предлагается использование низких доз аминопенициллинов, нитрофурановых и растительных препаратов, а также обсуждается вопрос использования пробиотиков (Lee S.J., 2016; Gupta V., 2017; Williams G., 2019; Meena J., 2021).

В 2020 году масштабы распространения новой короновирусной инфекции (SARS-CoV-2) достигли пандемического уровня (Dong Y., 2020; Zhu N., 2020). Было доказано, что клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, в частности клетки проксимальных канальцев почек, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 (Lin L., 2020; Qi F., 2020). Впервые полученные результаты обусловили дальнейшую необходимость изучения влияния новой

коронавирусной инфекции на реализацию и течение микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей, перенесших COVID-19.

Таким образом, в настоящее время существуют предпосылки для решения проблемы по созданию новых подходов к использованию неинвазивных методик для прогнозирования течения, частоты рецидивирования и скорости прогрессирования почечного повреждения у детей с пиелонефритом.

Цель исследования

Обоснование системы диагностики и прогнозирования течения пиелонефрита у детей на основании выявления ведущих факторов риска и определения диагностической значимости маркеров почечного повреждения для разработки дифференцированной терапии.

Задачи исследования

1. Провести анализ медико-биологических факторов, определяющих риск развития и течения пиелонефрита у детей.

2. Установить современные особенности микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

3. Обосновать диагностическое значение мочевых уровней липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, молекулы повреждения почек, ангиотензина-2 и трансформирующего фактора роста-β1 с пересчетом на креатинин мочи у детей с инфекцией мочевой системы.

4. Разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования течения различных форм пиелонефрита у детей.

5. Разработать алгоритм дифференцированной противорецидивной терапии у детей с различными формами пиелонефрита на основании определения прогностического значения маркеров почечного повреждения.

6. Выявить особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые в педиатрии систематизировано влияние известных и выявлены новые (заболевания или состояния матери, потребовавшие применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности) предикторы, определяющие риск развития острого или хронического вторичного пиелонефрита у детей.

Доказано, что у детей с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и кожи, наиболее высок риск развития острого или рецидивирования хронического пиелонефрита.

При динамической оценке микробиологической характеристики возбудителей микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей у стационарных пациентов получены новые данные по увеличению доли *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, а также продуцентов β-лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* и снижению антибиотикочувствительности энтеробактерий к цефалоспоринам III-IV поколения. Это определяет необходимость оценки факторов риска выделения штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы, у всех стационарных пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей при выборе антибактериального препарата для эмпирической терапии. Доказано, что мочевая экскреция NGAL отражает уровень поражения мочевой системы у детей с

лейкоцитурией. Наиболее высокий его мочевой уровень определяется при рецидиве хронического вторичного пиелонефрита и зависит от выраженности склеротических процессов в паренхиме почек.

Установлено, что исследование мочевой экскреции AngII/Cr до начала антибактериальной терапии и/или TGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии у детей с различными формами пиелонефрита позволяет прогнозировать активность профибротических процессов в ткани почек.

Впервые в педиатрии выделены новые информативные предикторы рецидивирующего течения пиелонефрита, на основании которых разработаны алгоритмы индивидуального прогноза, позволяющие смоделировать вероятность рецидива уже в дебюте заболевания или прогнозировать частоту рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Научно обоснованы дифференцированные подходы к назначению и применению различных схем противорецидивной терапии у детей с острым и хроническим пиелонефритом на основании разработанных алгоритмов индивидуального прогноза.

Впервые в детской нефрологии выявлены клинико-патогенетические особенности пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, для которых характерна высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, более выраженные показатели воспаления - высокие сывороточные уровни прокальцитонина, частая и выраженная гематурия, персистирующая протеинурия и высокий уровень мочевой экскреции NGAL, что отражает более выраженное повреждение паренхимы почек по сравнению с пациентами с острым пиелонефритом, но не болевших COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

У детей с отягощенной наследственностью по заболеваниям и аномалиям органов мочевой системы, в качестве дополнительного фактора риска развития

микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы, предложено рассматривать наличие у матери заболеваний или состояний, потребовавших применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности.

У детей с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и кожи, показана целесообразность контролировать состояние органов мочевой системы, для своевременной диагностики микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы.

Предложены новые неинвазивные маркеры для ранней диагностики поражения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с лейкоцитурией, позволяющие своевременно выбрать тактику лечения и ведения пациента.

Установлена возможность определения тяжести склерозирующих процессов в почечной паренхиме у детей с различными формами пиелонефрита на основе определения мочевых уровней AngII/Cr до начала антибактериальной терапии или TGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии.

Установлена возможность отбора группы пациентов, нуждающихся в проведении статической нефросцинтиграфии, на основании определения мочевого уровня KIM-1/Cr до начала антибактериальной терапии.

Разработаны алгоритмы и математические модели для индивидуального прогнозирования вероятности рецидивов уже в дебюте пиелонефрита и частоты рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Обосновано дополнительно включение в обследование и последующее диспансерное наблюдение детей с клиникой острого пиелонефрита, перенесших заболевание COVID-19, сывороточных уровней прокальцитонина, фибриногена, мочевого уровня NGAL в связи с высоким риском формирования хронической болезни почек.

Разработан и внедрен в клиническую практику дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии у пациентов с острым и хроническим вторичным пиелонефритом.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента Здравоохранения города Москвы» (главный врач – проф., д.м.н. А.А. Корсунский) в 2012 - 2021 г.г. Проспективное, рандомизированное, сравнительное, контролируемое, открытое и когортное исследование включало 638 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. У 8147 детей в возрасте от 1 года до 17 лет проведено исследование микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей. Для изучения особенностей здоровья, факторов риска развития, рецидивирования, клинико-патогенетических характеристик дебюта и течения пиелонефрита применялся комплекс анамнестических, клинических, лабораторных методов с оценкой маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов, инструментальных и статистических методов исследования. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ. Всеми родителями, законными представителями пациента или самими пациентами подросткового возраста было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ведущими факторами риска развития хронического вторичного пиелонефрита являются фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода и оксидантный стресс, которые вносят существенный вклад в фетальное программирование нефрогенеза и в дальнейшем могут влиять на структуру и физиологические особенности почек.

2. Мочевой уровень NGAL/Cr отражает уровень и тяжесть поражения почек у детей с инфекцией мочевой системы, а также позволяет прогнозировать частоту рецидивов хронического вторичного пиелонефрита и дифференцированно проводить противорецидивную терапию.

3. Мочевые уровни AngII/Cr и TGF-β1/Cr отражают активность и выраженность профибротических процессов в ткани почек у детей с различными формами пиелонефрита.

4. У детей с дебютом пиелонефрита, перенесших COVID-19, отмечается более выраженное повреждение паренхимы почек по сравнению с пациентами с острым пиелонефритом, но не болевших COVID-19. При динамическом наблюдении детей, перенесших COVID-19, после дебюта острого пиелонефрита почти у четверти отмечается формирование хронической болезни почек.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1 – изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений; 3 – сопровождение детей с хроническими рецидивирующими болезнями; 6 – внутренние болезни у детей.

Личный вклад автора

Автор является ответственным исполнителем и непосредственно участвовал в планировании, теоретической разработке, технической подготовке всех этапов настоящего диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, методологические подходы к

их выполнению. Диссертант самостоятельно осуществил отбор детей с микробно-воспалительными заболеваниями ОМС и контрольных групп, участвовал в сборе анамнеза, осмотре и курации больных, проводил рандомизацию лечебных групп и контроль качества и эффективности лечения. Автором лично сформированы базы данных, проведена статистическая обработка материалов, полученных в ходе исследования, анализ полученных результатов, подготовка патентов и публикаций статей по теме диссертации, выступления на конференциях по теме диссертации, оформлены диссертационная работа и автореферат.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования определяется соответствием его дизайна критериям доказательной медицины, анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам. Выводы, положения и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов, выполненного многоэтапного и многокомпонентного исследования. Все это позволило сделать точные выводы, которые определены высокой достоверностью результатов.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на XIV, XVI, XVII, XVIII Российских конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва 2015, 2017, 2018, 2019); XII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова (Москва, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Контроль инфекции в педиатрии» (Новосибирск, 2017); Втором Конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны (Санкт-Петербург, 2018); XXV Юбилейной международной специализированной выставке

«Здравоохранение Беларуси» (BelarusMedica) (Минск, 2018); XI Межрегиональной Поволжской научно-практической конференции «Актуальные проблемы перинатологии, неонатологии, педиатрии и детской хирургии» (Ульяновск, 2018); X Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2018); XVI Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2019); Virtual World Congress of Nephrology 2021 (Канада, Монреаль, 2021).

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации исследования внедрены в клиническую практику нефрологического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, нефрологического, урологических, инфекционных отделений консультативной поликлиники ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач, д.м.н., профессор А.А. Корсунский), соматического отделения детской больницы ГБУЗ РК «Евпаторийская городская больница» (главный врач, заслуженный врач АР Крым Шевцов А.В.).

Результаты научного исследования включены в учебный процесс кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 15 статей в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 патента на изобретение «Способ контроля эффективности проводимой антибиотикотерапии при лечении острого пиелонефрита у детей грудного возраста» № 2759469 от 26.04.2021 года и «Способ отбора детей с дебютом острого пиелонефрита для проведения курса противорецидивной терапии пиелонефрита» № 2761738 от 07.06.21 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 421 странице компьютерного набора, включает введение, 8 глав (обзор литературы, общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования и лечения, 6 глав собственных исследований), заключение с обсуждением результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа иллюстрирована 70 рисунками, содержит 154 таблицы. Библиографический указатель включает 402 источника, из них 64 отечественных и 338 зарубежных авторов.

Глава 1. Обзор литературы. Клинико-патогенетические аспекты и основные этиологические концепции развития и прогрессирования пиелонефрита у детей на современном этапе

1.1. Факторы риска развития и прогрессирования пиелонефрита у детей

Высокую распространенность инфекций мочевой системы и пиелонефритов среди детского населения отмечают не только в России, но и в других странах мира [28, 57, 103]. В зарубежной литературе можно встретить термин фебрильная инфекция мочевыводящих путей, который по своей сути является синонимом пиелонефрита [276].

У детей раннего возраста отмечается большая частота микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы, при этом по данным зарубежных авторов более чем у половины детей с инфекцией мочевой системы данный диагноз не устанавливается при первом визите к врачу [292].

Клинические проявления острого пиелонефрита (ПН) у детей значительно варьируются в зависимости от возраста ребенка, вирулентности микроорганизма, иммунного ответа и соматического статуса. Ввиду неспецифичности клинических симптомов пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей, особенно у детей раннего возраста, при постановке диагноза большое значение имеют лабораторные и инструментальные методы исследования [96, 231, 292, 385]. В последнее десятилетие отмечается увеличение доли малосимптомных и атипичных вариантов пиелонефрита, это создает дополнительные трудности для раннего распознавания и своевременного лечения таких форм заболевания [60, 115, 200]. У большой части детей острый ПН дебютирует на фоне аномалий развития почек или мочевыводящих путей, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), обструктивный мегауретер, нейрогенный мочевой пузырь, нестабильность детрузора, обменные нарушения [214, 215]. Однако в дебюте

заболевания доступно выявление только грубых аномалий развития или обнаружение косвенных признаков ПМР, нейрогенных или обменных патологий. Оценка характера течения инфекции мочевой системы (ИМС) у женщин, страдающих данной патологией с детского возраста, позволила выявить изменение картины заболевания с течением времени. Выявлено снижение частоты фебрильных ИМС и переходом к нефебрильным эпизодам заболевания уже в детском возрасте, что приводит к недостаточной диагностике рецидивирующего течения хронического пиелонефрита и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [157].

Важно своевременно оценивать риск развития различных форм пиелонефрита и формировать группы риска по рецидивирующему течению пиелонефрита. Повторные атаки пиелонефрита, возникающие на фоне пузырно–мочеточникового рефлюкса и аномалий развития органов мочевыделительной системы значительно увеличивают степень повреждения паренхимы почек, приводя к ухудшению долгосрочного прогноза, формированию персистирующей протеинурии, гипертензии и хронической болезни почек [199, 251]. У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита отмечается снижение качества жизни уже в детском возрасте, именно это привлекает внимание ученых к данной проблеме [11, 31, 43, 96].

Исследования, проведенные среди женщин со средним возрастом 41 год, перенесших ИМС в детском возрасте, выявили нефросклеротические изменения по данным статичестой ДМСА нефросцинтиграфии у 58 женщин из 86 завершивших участие в исследовании [150].

Исследования последних десятилетий указывают на то, что с состоянием здоровья детей, особенно раннего возраста складывается неблагоприятная ситуация, обусловленная увеличением доли детей с хронической патологией и морфофункциональными отклонениями [3, 25, 63]. Поэтому крайне важно своевременно выявлять факторы риска развития или рецидивирования заболеваний, имеющих большую вероятность хронического течения.

Факторы риска – это потенциально опасные для здоровья: факторы экологического и социального характера, окружающей и производственной среды, факторы среды обитания, независящие от конкретного индивидуума, и поведенческие, биологические, генетические (индивидуальные), повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода [53]. Среди исследованных факторов риска развития и рецидивирования пиелонефрита: отягощенная наследственность по заболеваниям мочевой системы, артериальной гипертензии, воздействие на мать во время беременности тератогенных факторов, внутриутробные инфекции, низкая масса тела при рождении, отсутствие грудного вскармливания, заболевания ЖКТ, неадекватная антибактериальная терапия [24, 27, 50, 54, 57, 58].

По мнению большинства авторов, выявление модифицируемых факторов риска и создание алгоритмов, направленных на их своевременную коррекцию, а также проведение профилактических мероприятий позволяет снизить частоту рецидивирования ИМС и замедлить темпы прогрессирования ХБП [14, 27, 54, 57, 58]. В работе Casanova J. (2015) восприимчивость детей к рецидивирующим ИМС и склеротическим изменениям в паренхиме почек объясняется особенностями в работе врожденной иммунной системы [117]. Ambite I. et al. (2021) считают, что не существует надежных методов для прогнозирования риска рецидива острого пиелонефрита и развития нефросклеротических изменений [76].

У детей с рецидивирующими инфекциями мочевой системы повышен риск развития нефросклеротических изменений, они нуждаются в полном нефроурологическом обследовании [329]. Pietrzak-Stelasiak et al. (2017) провели проспективное исследование у 91 ребенка с рецидивирующим пиелонефритом и ИМВП в возрасте от 4 до 18 лет. По данным ДМСА-нефросцинтиграфии нефросклеротические изменения встречались чаще у детей с рецидивирующим пиелонефритом, чем при ИМВП ($p = 0,017$) [302]. Это подтверждает важность своевременной диагностики пиелонефрита и предотвращения или снижения частоты рецидивов пиелонефрита и ИМВП у детей.

Conway P.H. et al. (2007) оценили когорту из 611 детей в возрасте до 6 лет из 27 педиатрических центров, у 83 из которых развились рецидивы ИМС. Факторами риска, связанными с рецидивами в многофакторном анализе, были белая раса, возраст от 3 до 5 лет, ПМР IV и V степени [129]. Важно отметить, что даже после первой атаки ПН у детей первого года жизни нефросклеротические изменения по данным ДМСА-нефросцинтиграфии выявлены у 27,2% детей без ПМР и у 50% детей с диагностированным ПМР [304]. Shaikh N. et al. (2020) относят к предикторам рубцевания почечной паренхимы возраст пациента до 2-х лет на момент дебюта пиелонефрита [335].

Shaikh N. et al. (2020) предприняли попытку использовать наряду с антибактериальной терапией, системные кортикостероиды в течение 3-х дней у 271 детей от 2 мес до 6 дет с дебютом острого пиелонефрита для уменьшения нефросклеротических изменений в паренхиме почек, группу сравнения составили 275 детей, получавших плацебо и антибактериальную терапию. По результатам проведенного исследования частота рубцевания почек составила 9,8% в группе, получавшей кортикостероиды и 16,8% – в группе плацебо (p=0,16), что соответствует абсолютному снижению риска нефросклеротических изменений на 5,9% (95% ДИ 2,2-14,1) [335]. Выявленная тенденция по снижению частоты склеротических изменений в паренхиме почек у детей с дебютом пиелонефрита на фоне применения системных кортикостероидов, при отсутствии статистической достоверности требует проведения дополнительных исследований в данном направлении.

В последние годы стали появляться данные о возможном влиянии процедур вспомогательных репродуктивных технологий и лекарственных препаратов, сопровождающих данные манипуляции, на внутриутробное развитие ребенка, а также о возможном их воздействии на процессы метилирования участков генов, приводящим к эпигенетическим изменениям [84].

Своевременное выявление детей, относящихся к группе повышенного риска по рецидивирующему течению пиелонефрита, позволяет избирательно подходить

к назначению противорецидивной терапии и выделению группы пациентов, нуждающихся в лабораторно-инструментальных исследованиях, для выявления причин, приводящих к рецидивирующему течению заболевания.

Некоторые из выявленных факторов риска невозможно изменить (возраст, белая раса, наследственная предрасположенность) – немодифицируемые факторы, ряд других факторов можно предупредить или снизить степень их воздействия (нормализация режима мочеиспусканий, фимоз, устранение функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта) путем коррекции поведения и/или медицинского вмешательства – модифицируемые факторы.

Владея информацией о рисках раннего формирования патологии органов мочевой системы (МС) и реализации микробно-воспалительных заболеваний, можно выделить группу риска для своевременного выявления ИМС, в том числе и пиелонефрита. Основой первичной профилактики является диспансерное наблюдение за детьми из группы риска, разработка индивидуальных медицинских рекомендаций по влиянию на модифицируемые факторы риска и контроль за их выполнением [53]. Это обосновывает выявление наиболее значимых факторов риска развития различных форм пиелонефрита, с включением в круг исследования появляющихся новых факторов с потенциальной возможностью влияния на них.

1.2. Диагностика уровня поражения органов мочевой системы при микробно-воспалительных заболеваниях мочевой системы у детей

Дифференциальная диагностика инфекций мочевой системы по уровню поражения у детей представляет особую сложность ввиду неспецифичности симптомов, особенно в начальный период заболевания, а также в связи с невозможностью получения адекватного субъективного анамнеза [13, 337]. Тем не менее, крайне важно разделять инфекцию мочевых путей и острый пиелонефрит, так как последний связан с более высоким риском развития

хронических почечных осложнений, таких как нефросклероз и хроническая почечная недостаточность [383]. В связи с неспецифичностью клинической картины ведущую роль в диагностике инфекций мочевой системы играют лабораторные и инструментальные методы исследования.

Диагноз ИМС первоначально ставится на основании клинической картины, результатов анализа мочи и крови, поскольку для получения результатов посева мочи требуется не менее 24-48 часов.

Клинические симптомы, такие как лихорадка, боли в животе и пояснице, тошнота и снижение аппетита, не могут быть использованы в качестве надежного критерия для дифференциальной диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита у детей, что связано с возрастными особенностями течения процесса и, часто, отсутствием самой возможности получить полный субъективный анамнез и уточнить жалобы у ребенка раннего возраста [230]. Важно отметить, что по данным систематического обзора и метаанализа, температура тела или продолжительность лихорадки имеют ограниченную диагностическую ценность и не могут быть использованы как достоверные критерии развития у ребенка пиелонефрита [103]. Это подтверждается ретроспективным исследованием, проведенным среди 350 младенцев в возрасте от 29 до 90 дней с ИМП. Выявлена схожая частота возникновения бактериемии у детей с повышением уровня ПКТ более 0,7 нг/мл, вне зависимости от наличия лихорадки в клинической картине заболевания [174].

Несмотря на то, что основополагающим лабораторным показателем, указывающим на инфицирование мочевой системы, является бактериурия патогенной микрофлорой, отсутствует соответствие между ее выявлением, степенью бактериурии и выраженностью клинических признаков заболевания, а также уровнем поражения мочевой системы [8].

Предпринимались попытки использования протеомного анализа для диагностики и верификации уровня поражения мочевой системы. Yu Y. et al. (2015) провели иерархический кластерный анализ для выявления паттернов

белка-хозяина, отличающих ИМП от колонизации уретры и вагинального загрязнения образцов мочи. Организмы, вызывающие более 98% всех ИМП, и комменсальные микробы урогенитальной и промежностной области были идентифицированы из 76 осадков мочи с чувствительностью обнаружения, которая, по оценкам, аналогична посеву мочи. Анализ протеомных данных показал, что высокое содержание белков из активированных нейтрофилов в большинстве случаев было связано с патогенами и хорошо коррелировало с активностью лейкоцитарной эстеразы и количеством лейкоцитов при микроскопии. Протеомные данные также позволили оценить повреждение уротелия, путем количественного определения белков, высоко экспрессируемых в эритроцитах и вносящих вклад в острую фазу ответа [395]. Однако проведение протеомного анализа мочи - дорогостоящий метод для использования в рутинной практике при этом ученым не удалось установить диагностическое значение протеомного анализа для выявления точного уровня поражения мочевой системы.

ИМС может быть подтверждена наличием лейкоцитов или бактерий при микроскопическом исследовании мочи, однако с помощью них невозможно верифицировать уровень поражения мочевой системы [100, 104, 332]. Результаты микробиологического исследования мочи, также не помогли установить уровень повреждения мочевой системы [207, 227].

На основании ретроспективного исследования, в котором проанализировано 1223 случаев ИМС, для диагностики пиелонефрита среди данных пациентов, отрицательная прогностическая ценность пиурии составила 75%, при этом дополнительная оценка осадка мочи после центрифугирования и окрашивания образцов не добавила диагностических преимуществ [219].

Согласно обзору Averbeck et al. (2018), нитритный тест является суррогатным маркером, так как его чувствительность составляет всего 35-57%, а специфичность – 96%. При этом сочетание с положительным нитритным тестом чувствительность лейкоцитурии повышается до 67% для диагностики ИМС [86].

Учитывая, что протеинурия может возникать при ряде других заболеваний с

различным соотношением выделяемых белков, она не может являться специфичным маркером для дифференцирования ИМС и пиелонефрита [80].

Существует достаточно много исследований, посвящённых роли таких традиционных маркёров воспаления, как СОЭ, общее количество лейкоцитов (WBC), С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) в дифференциальной диагностике инфекции мочевых путей и пиелонефрита [88, 212, 336]. Повышение уровня лейкоцитов в крови может указывать на поражение почек, но чувствительность и специфичность у данного маркера низкая [230].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Boon H.A. (2021), указывает на то, что уровень СОЭ не является достаточно точным маркером, для проведения дифференциальной диагностики между детьми с циститом и с пиелонефритом [333].

Систематический обзор и метаанализ по оценке клинической значимости проводимых лабораторных исследований в амбулаторной практике показал возможность использования СРБ для дифференциальной диагностики между циститом и пиелонефритом [104]. Другие ученые приходят к выводу, что уровень СРБ <20 мг/л в некоторой степени может помочь для исключения развития у ребенка пиелонефрита, однако необъяснимая неоднородность данных при проведении систематического обзора и метаанализа не позволяет дать рекомендации для его рутинного использования с целью проведения дифференциального диагноза [333].

Сравнительно большим диагностическим потенциалом из данной группы лабораторных показателей обладает ПКТ, предшественник кальцитонина, продуцируемого щитовидной железой и высвобождаемого при бактериальных инфекциях. ПКТ продемонстрировал значительно большую площадь под кривой, чем уровень СРБ или уровень лейкоцитов крови, значение ≥0,5 нг/мл позволяло прогнозировать раннее и позднее (рубцевание) поражение паренхимы почек [230]. Часть авторов делают вывод о том, что прокальцитонин обладает удовлетворительной точностью и достаточной клинической ценностью для

диагностики острого пиелонефрита [212, 337, 383]. Другие ученые считают, что ПКТ можно использовать как в качестве доступного биомаркера для дифференцирования ИМВП и ОП, так и для выявления детей, которым показано проведение нефросцинтиграфии с ДМСА [109, 230, 337]. Однако при наличии сопутствующей патологии, сопровождающейся воспалительными реакциями, дифференциальная диагностика ИМВП и ОП на основании классических маркеров воспаления не возможна в связи с высокой их не специфичностью, что ограничивает диагностическую ценность данных маркеров [246].

Очевидно, что белки острой фазы, такие как СРБ или ПКТ не достаточно специфичны для диагностики пиелонефрита, о чем говорится во многих исследованиях. Согласно Кокрановскому метаанализу, С-реактивный белок имеет чувствительность 94% и специфичность 39%, с пороговым значением для возможности диагностики пиелонефрита 2 мг/дл [337]. В большом проспективном исследовании среди детей с пиелонефритом ПКТ имел чувствительность 86% и специфичность 89%, с пороговым значением 1,3 нг/мл [197].

Систематический обзор и метаанализ по оценке клинической значимости прокальцитонинового теста, проведенный Shaikh K.J. (2020), указал на ограниченное количество исследований и заметную гетерогенность между исследованиями, что в настоящее время не позволило получить убедительные доказательства для использования в клинической практике использование оценки прокальцитонина для оценки уровня поражения мочевой системы при ИМС [333].

Согласно ретроспективному педиатрическому исследованию, в котором было проанализировано 1186 пациентов с использованием традиционных диагностических инструментов (СРБ, нитриты, лейкоцитарная эстераза, лейкоцитурия, протеинурия), 43% пациентов получали избыточное лечение, а 13% – получали недостаточное лечение, что приводило к рецидивирующим инфекциям, устойчивости к антибиотикам или нефросклерозу [170].

Предпринимались попытки переосмысления роли широкодоступных для анализа лабораторных показателей, одним из них является средний объём

тромбоцита (MPV). MPV отражает размеры тромбоцитов и коррелирует с их функциональной активностью. Помимо своей роли в системе гемостаза, тромбоциты активно участвуют в формировании воспаления. Имеется ряд работ, подчёркивающих значение MPV для диагностики различных инфекционных и воспалительных заболеваний [161, 296].

Диагностическая ценность MPV для определения уровня повреждения у пациентов с инфекций мочевой системы на сегодня остается противоречивой. Так, Lee I.R. et al. (2015) сообщили об увеличении MPV (p=0,011) у детей с острым пиелонефритом по сравнению с пациентами, у которых была диагностирована ИМВП. Чувствительность и специфичность MPV при пороговом значении 7,4 fl составляли в данном исследовании 45,2% и 82,1%, соответственно [225]. В работе Tekin et al. (2015) чувствительность и специфичность MPV с пороговым значением 8,2 fl составили 81,4% и 86,3%, соответственно, при диагностике острого пиелонефрита, что было существенно выше, чем у WBC, СРБ и СОЭ [355].

Ещё одним сравнительно новым маркёром, предложенным для диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний, является нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR). NLR определяется как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в общем анализе крови. Диагностическая ценность NLR была подтверждена в исследованиях, проводимых как на взрослой, так и на детской популяциях для таких заболеваний как хронический тонзиллит, средиземноморская лихорадка, астма, атопический дерматит и других [113, 139, 144]. Также есть работы, рассматривающие применение NLR в диагностике острого пиелонефрита у детей. В исследовании, проведённом Han Song Yi et al. (2016), авторы приходят к выводу, что NLR обладает большей диагностической ценностью в сравнении с WBC, СРБ и СОЭ [168]. Тем не менее, в этом исследовании авторами не проводилась оценка специфичности данного маркера, а возраст участников ограничивался детьми от 1 до 3 лет.

Традиционно всем детям, перенесшим острый пиелонефрит, рекомендовалось проведение УЗИ почек и мочевого пузыря, микционной цистоуретрографии и ДМСА-нефросцинтиграфии [202]. Этот подход был направлен на активное выявление очагов нефросклероза и ПМР любой степени с целью предотвращения «рефлюкс-нефропатии» и ее долгосрочных последствий (гипертензии и почечной недостаточности). Считалось, что раннее выявление ПМР и рубцов позволит быстро начать антибиотикопрофилактику и/или провести хирургическую коррекцию рефлюкса с целью уменьшения частоты рецидивов пиелонефрита и появления новых очагов нефросклероза в паренхиме почек. Однако данный подход со временем был пересмотрен [78, 316, 345].

Целесообразность полного инструментального обследования (УЗИ почек и мочевого пузыря, микционная цистоуретрография и ДМСА-нефросцинтиграфия) детям, перенесшим первый эпизод ИМС, активно обсуждается и в настоящее время. Большинство ученых приходят к мнению, что нет доказательств снижения частоты рецидивов инфекции или рубцевания почек если пациент подвергается полному рентгенорадиологическому обследованию после первого эпизода ИМС [376]. Также пересмотрена ценность хирургической коррекции ПМР 1-2 степени, выявленного сразу после первого эпизода ИМС, в настоящее время рекомендуется избирать наблюдательную тактику для пациентов с ПМР [106, 345] 1-2 степени, а также избирательно подходить к назначению антибиотикопрофилактики пациентам с ПМР [106, 274, 300, 318].

Большие сложности по оценке корреляции между острым пиелонефритом и его долгосрочными последствиями вызывает используемая классификация в зарубежных странах, так как при проведении систематических обзоров и метанализов исследователи пользуются в качестве отбора наличием у пациента ИМС, которая не отражает уровень поражения ОМС. В систематическом обзоре Toffolo et al. (2012) показано, что из 1029 детей с нормальной функцией почек на момент ИМС, обследованных в проспективных исследованиях, только у 0,4% отмечено ухудшение функции почек в течение нескольких лет наблюдения [258].

Похожее исследования среди детей с ИМС показало, что доля рецидивирующих ИМС в качестве основной причины ХБП составляла не более 0,3% при условии отсутствия структурных аномалий почек, очевидных при визуализирующих исследованиях после дебюта ИМС [321]. В более поздних исследованиях у пациентов с дебютом ИМС были проанализированы результаты статической нефросцинтиграфии в динамике. У 19,4% детей отмечалось прогрессирование нефросклеротических изменений, при проведении многофакторного регрессионного анализа с прогрессированием нефросклероза были связаны ПМР III-V степени и рецидивирующее течение ИМС [353].

В свете этих появляющихся новых данных текущие рекомендации по ведению первого эпизода ИМС у детей были изменены в пользу менее агрессивных стратегий визуализации. Однако нет единого мнения относительно наилучшего скринингового метода для выявления и определения характера пороков развития, степени ПМР или нефросклероза [232].

Часть ученых предлагают выполнять после первого эпизода ИМС только УЗИ почек и мочевого пузыря, а микционную цистоуретерографию только в случае обнаружения гидронефроза, аномалий ОМС, выявленных при УЗИ ОМС или при наличии «других атипичных или сложных клинических обстоятельств», однако не указываются каких именно [316]. Другие ученые рекомендуют комплексно оценивать результаты УЗИ почек и мочевого пузыря с наличием факторов риска ПМР или рецидивирующего течения ИМС для выделения детей, нуждающихся в проведении микционной цистоуретерографии и статической нефросцинтиграфии [231, 284]. Nelson et al. (2014) проанализировали данные 2259 пациентов в возрасте от 0 до 60 месяцев, которым провели УЗИ почек и мочевого пузыря, а также микционную цистоуретерографию по поводу ИМС в анамнезе для оценки прогностической ценности УЗИ. Авторы пришли к выводу, что УЗИ ОМС является ненадежным методом скрининга аномалий мочевой системы с низкой чувствительностью и специфичностью [286].

Точная диагностика уровня поражения мочевой системы у детей с

лейкоцитурией очень важна, поскольку оставшиеся без должного лечения, обследования и наблюдения пациенты могут сформировать хроническое течение заболевания [103]. Это актуально с первого эпизода заболевания, так как риск развития нефросклеротических изменений в паренхиме почек достаточно велик. По данным зарубежных авторов, после первого эпизода пиелонефрита от 15 до 57% детей имели признаки нефросклеротических изменений по результатам статической ДМСА-нефросцинтиграфии, проведенной в различные сроки после дебюта заболевания [99, 336].

В метаанализе, Shaik et al. (2014) провели оценку данных исследований детей (0-18 лет) с первой инфекцией мочевыводящих путей, которые прошли статическую нефросцинтиграфию ДМСА не менее чем через 5 месяцев после дебюта заболевания. Среди 1280 детей нефросклеротические изменения, по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии, имели место у 199 детей (15,5%) и у 100 из них (50,3%) выявлен ПМР [336].

Скрининг всех детей после первого эпизода ИМС выявлял частоту ПМР на уровне 20-30% от общего числа детей, из них ПМР IV-V степеней диагностируется у 1-4% пациентов [271, 316, 336]. Поскольку у детей с рецидивирующими инфекциями мочевой системы имеется высокий риск ПМР и нефросклеротических изменений, то для раннней диагностики этих осложнений при рецидивирующих инфекциях рекомендуется полное визуализационное обследование [336].

Только некоторые из последних исследований стали дифференцированно оценивать риски у пациентов с пиелонефритом. Так Breinbjerg A. (2021) оценивал факторы риска нефросклероза и ПМР среди 421 ребенка с острым пиелонефритом от 0 до 14 лет. По данным статической и динамической нефросцинтиграфии проведенной через 4-6 месяцев после дебюта заболевания у 17,8% детей выявлены патологические изменения, при этом у 4,7% из них степень диагностированного ПМР потребовала хирургического лечения. В качестве факторов риска, которые помогают выделять когорту пациентов, нуждающихся в

углубленном обследовании, авторы выделили инфицирование мочевой системы не кишечной палочкой, а другими микроорганизмами, повышение креатинина в дебюте заболевания, отсроченный ответ на антибактериальную терапию (более 48 часов) и аномалии, выявленные по данным УЗИ мочевой системы. Авторы делают вывод, что дальнейшая работа должна быть сосредоточена на определении более конкретных факторов риска или биомаркеров, чтобы повысить чувствительность и специфичность выявления детей с высоким риском развития рецидивирующих инфекций и/или нефросклеротических изменений [107].

Предпринимаются попытки оценки целесообразности и выделения групп пациентов, нуждающихся в проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) почек для диагностики пиелонефрита. Anfigeno L. (2021) проанализировал клинико-анамнестические данные у 51 ребёнка от 0 до 15 лет с ИМС и сопоставил их с МРТ почек. По результатам проведенного статистического анализа у 34 из 51 ребенка с ИМП (66,7%) были выявлены признаки острого поражения паренхимы почек по данным МРТ, у 27 из этих 34 (79,4%) пациентов были выявлены множественные очаги пиелонефрита. Получена статистически значимая связь (p=0,0004) между поздними сроками госпитализации и развитием пиелонефрита. При этом не выявлено статистически значимой связи между другими клиническими, анамнестическими и лабораторными параметрами (бактериурия, лейкоцитурия, лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, прокальцитонин) и развитием пиелонефрита по данным МРТ почек. У двух пациентов ультразвуковые исследования позволили выявить патологические участки в паренхиме почек, что также делает не возможным основывать диагностику пиелонефрита на результатах ультразвукового исследования. Ученые делают вывод о возможности использования МРТ почек у пациентов с фебрильной ИМС для верификации пиелонефрита [81]. Однако данный метод не везде доступен, является дорогостоящим и часто может требовать седации ребенка для проведения исследования.

На сегодняшний день существует потребность в поиске новых, простых и

малоинвазивных маркёров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью для дифференциации инфекции мочевых путей и острого пиелонефрита.

1.3. Современные подходы к диагностике микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей

По результатам оценки литературных источников в базах данных PubMed, Medline и Cochrane, в качестве перспективных маркеров для диагностики инфекции мочевой системы и пиелонефрита описывались: липокалин 2, связанный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), различные интерлейкины (IL-1B, IL-6, IL-8), молекула повреждения почек (KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG), фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α), гепарин-связывающий белок (HBP), лактоферрин, липополисахарид-связывающий белок (LBP), костный морфогенный белок-2 (BMP-2), белок теплового шока-70 (HSP-70), а также цистатин С (CysC) [51, 183, 270, 391].

Нейтрофильный липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой, был так назван, так как впервые был выделен из активированных нейтрофилов человека в 1993 году. NGAL человека состоит из 1 полипептидной цепи, состоящей из 178 аминокислотных остатков с молекулярной массой 22 kDa Последующие исследования показали, что NGAL экспрессируется и секретируется в разнообразных органах и типах клеток как в норме, так и при патологических состояниях. При различных неблагоприятных воздействиях NGAL может секретироваться иммунными клетками, гепатоцитами, клетками почечных канальцев, адипоцитами, клетками предстательной железы, эпителием респираторного и пищеварительного трактов [130, 329].

В дальнейшем было открыто двоякое влияние липокалина 2, связанного с нейтрофильной желатиназой, на почечный эпителий. NGAL оказывает бактериостатическое действие, которое объясняется его способностью

захватывать и истощать сидерофоры – небольшие железосвязывающие молекулы, которые синтезируются некоторыми бактериями в качестве источника железа, а также имеет про-апоптозную активность [181, 283, 329-340].

На животных моделях было показано, что в эмбриональных ренальных тканях NGAL стимулирует дифференцировку эпителия, способствуя перемещению стромальных интерстициальных клеток-предшественников на периферию развивающейся почки. Это приводит к дифференцировке мезенхимальных предшественников, которые образуют нефрон-подобные структуры, в которых затем экспрессируются специфические маркеры, характерные для клубочков, проксимальных канальцев, петель Генле и дистальных канальцев. Эти процессы стимулируются и регулируются различными клеточными сидерофорами, связывающимися с NGAL [329]. Кроме того, в культивируемых клетках собирательных трубок NGAL стимулирует преобразование эпителиальных клеток в тубулярные структуры [166]. Одно из последних исследований показало, что секретируемый макрофагами NGAL, способствует регенерации поврежденных эпителиальных клеток почечных канальцев мышей [365].

Уровни NGAL повышаются через 12 часов после заражения и достигают пика в течение 3 дней [85]. Его секреция варьируется в зависимости от возраста и пола, но различия невелики, поэтому нет необходимости в стандартизации [152]. Jung N. et al. (2018) оценивал диагностическую ценность мочевого уровня NGAL (uNGAL) для верификации ИМС у детей первых трех месяцев жизни. Автором была показана высокая чувствительность (90,2%) и специфичность (92,5%) uNGAL [198]. Выявленные особенности NGAL привели к активному изучению данного маркера у пациентов с заболеваниями почек.

Много работ было посвящено исследованию уровней NGAL как в крови, так и в моче у пациентов с острым почечным повреждением преренального и ренального генеза, все они показали достаточно высокий уровень прогностической ценности данного маркера [223, 288, 341, 379].

Ряд ученых рекомендуют оценивать мочевой уровень NGAL у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) для оценки вероятности постренальной этиологии ОПП, что помогает определять необходимость и срочность проведения урологических процедур [364]. Выявленные максимально высокие уровни uNGAL у пациентов с постренальным вариантом развития острого почечного повреждения исследователи связывают с тем, что секреция NGAL повышается не только при повреждении клеток, но и в связи с нарушением функции канальцев, которое развивается при обструкции мочевой системы. Это подтверждается экспериментальными исследованиями при создании модели односторонней обструкции мочеточника. По результатам гистологических исследований было выявлено, что уровень NGAL значительно увеличился при расширении восходящей петли Генле. Также уровень NGAL, исследованный в моче из лоханки перевязанной почки, значительно превышал уровень NGAL изученный в моче из здоровой почки [220].

Kim B.H. et al. в 2014 году предпринял попытку определения уровней NGAL в плазме крови и моче для верификации пациентов с ИМС. Было проведено исследование NGAL у 444 детей (812 образцов мочи и 323 образцов крови), средний возраст составил 4,29 ± 2,93 года, из них было 107 детей с течением ИМВП и пиелонефрита, а также у 337 здоровых детей. В результате чего ученые получили данные о более высоких значениях NGAL как в плазме, так и в моче у детей с ИМС. Диагностику ИМС проводили по результатам оценки лейкоцитурии и повышения лейкоцитарной эстеразы. Для уровня NGAL в плазме крови (sNGAL) пороговое значение составило 65,25 нг/мл при чувствительности 70% и специфичности 35%, для мочевого уровня NGAL пороговое значение составило 5,75 нг/мл, чувствительность 70% и специфичность 42% среди пациентов с положительным тестом на лейкоцитарную эстеразу. Для пациентов с лейкоцитурией значения исследуемых показателей были выше (пороговое значение sNGAL составило 82,5 нг/мл при чувствительности 70% и специфичности 60%), для мочевого уровня NGAL пороговое значение составило

10,3 нг/мл, чувствительность 70% и специфичность 70%. Полученные данные не позволили авторам рекомендовать данные тесты для диагностики ИМС [206]. Важно отметить, что авторы не выделяли уровень поражения мочевой системы, а оценивали NGAL одновременно у пациентов с поражением как нижних мочевых путей, так и почек, а для диагностики ИМС использовали только лейкоцитурию и оценку теста на лейкоцитарную эстеразу.

При использовании дополнительных инвазивных методик (ДМСА-нефросцинтиграфия на 7 день лечения), подтверждающих течение пиелонефрита, исследователи получили более высокий уровень чувствительности и специфичности как плазменного, так и мочевого уровней NGAL, однако в исследовании Yilmaz A. (2009) был всего 31 пациент с пиелонефритом и 29 детей с ИМП. Контрольная группа для оценки уровня uNGAL состояла из 29 детей. По данным авторов средний уровень uNGAL был значительно выше (p=0,0001) в группе детей с пиелонефритом, чем в контрольной группе (91,02 нг/мл и 14,29 нг/мл, соответственно), при пороговом значении 20 нг/мл, чувствительность составила 97%, а специфичность 76%. При оценке с пересчетом на мг креатинина мочи (uNGAL/Cr) его значение также было значительно выше (p=0,0001) в группе пациентов с пиелонефритом (201,81 нг/мг Cr и 18,08 нг/мг Cr, соответственно), при использовании порогового значения 30 нг/мг Cr чувствительность составила 98%, а специфичность 76% [390].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Abbasi A. et al. (2020), показал высокую ценность для диагностики ИМС у детей и подростков при уровне uNGAL 30-39,9 нг/мл с чувствительностью 89% и специфичностью 89% [65]. Авторы приходят к выводу о возможности использования данных тестов для диагностики ИМС. Lee J.H. et al. (2020) ретроспективно изучили медицинские карты 261 ребенка с пиелонефритом, для оценки связи между наличием анемии и уровнем NGAL в плазме крови для прогнозирования нефросклеротических изменений, острого пиелонефрита и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Оценка NGAL и СРБ в сыворотке крови проводилась при поступлении и через 72 часа от

начала лечения. Более высокие уровни NGAL в плазме 338,4 нг/мл были у пациентов с анемией (78 детей) по сравнению уровнем NGAL 153,3нг/мл у пациентов без анемии (183 ребенка), выявлена корреляция между уровнями NGAL и количеством эритроцитов (r=-0,397, p <0,001). Оптимальные пороговые значения NGAL и СРБ в сыворотке для выявления анемии составили 211 нг/мл (чувствительность 48,4%, специфичность 81,0%) и 3,7 мг/дл (чувствительность 63,6%, специфичность 62,2%) соответственно. Наличие анемии и повышенного уровня NGAL при поступлении (>150 нг/мл) были независимыми факторами риска нефросклероза у детей с пиелонефритом [226].

Часть исследователей проводили оценку NGAL в моче с использованием в качестве контрольной группы не только здоровых детей, но и пациентов с лихорадкой, вызванной другими заболеваниями, при сравнении с детьми, развившими пиелонефрит в возрасте от 0 до 4-х лет. Значительно повышенные уровни NGAL в моче наблюдались в группе детей с пиелонефритом и не выявлялись у детей с другими лихорадочными состояниями и в контрольной группе здоровых детей [223]. Схожий дизайн исследования был у Valdimarsson S. et al. (2017) при оценке нескольких биомаркеров у 108 детей первых двух лет жизни с ИМС. Авторы пришли к выводу, что NGAL в моче с пороговой концентрацией 38 нг/мл имел чувствительность 93% и специфичность 95%, при перерасчете NGAL на креатинин мочи имел пороговую концентрацию 233 нг/мг Cr с чувствительностью 96% и специфичностью 100% для диагностики ИМС у детей раннего возраста [368]. Lubell T.R. et al. (2017) при исследовании uNGAL у пациентов с пиелонефритом в возрасте от 3 до 24 месяцев был получен схожий диагностически значимый уровень uNGAL 39,1 нг/мл с чувствительностью 97,1% и специфичностью 95,6% [240]. В одном из последних исследований, проведенных Moon J.H. (2021), была показана значительно большая диагностическая ценность uNGAL для диагностики пиелонефрита, чем С-реактивного белка и уровня лейкоцитов в крови [275].

Krzemień G. et al. (2018) оценили диагностические возможности sNGAL,

uNGAL у 66 детей первых двух лет жизни с дебютом ИМС. В качестве контрольной группы выступили 18 здоровых младенцев. Ученые обнаружили, что уровни sNGAL и uNGAL были значительно выше при пиелонефрите, по сравнению с пациентами, развившими ИМВП, и с контрольной группой. Уровень sNGAL, положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов в крови, С-реактивным белком и прокальцитонином, а уровень uNGAL с С-реактивным белком. Оптимальное пороговое значение для sNGAL составило 76,2 нг/мл (чувствительность 92,9%, специфичность 94,4%), для uNGAL – 42,2 нг/мл (чувствительность 73,8%, специфичность 72,2%) для диагностики пиелонефрита и sNGAL – 39,0 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 55,6%) для диагностики ИМВП [214].

Arambašić J. et al. (2016) в сходной возрастной группе среди пациентов с ИМС (средний возраст 2,5 года) выявил другие диагностически значимые уровни. Так для диагностики пиелонефрита пороговое значение uNGAL составило 29,4 нг/мл (чувствительность 92,5%, специфичность 90,7%) [82].

Большинство исследователей проводили оценку uNGAL у пациентов раннего возраста, однако получали достаточно разнообразные диагностически значимые уровни uNGAL, что можно объяснить недостаточным количеством пациентов, включением всех вариантов ИМС и ограничением возраста детей, включаемых в исследование. Важно отметить, что изучение уровня uNGAL у пациентов с различными формами пиелонефрита выявило наиболее значимое повышение его уровня у детей с рецидивирующим пиелонефритом, авторами подчеркивается необходимость дальнейшего изучения данного маркера [384].

Другие исследователи к перспективным маркерам для диагностики острого пиелонефрита кроме NGAL, отнесли N-ацетил-β-D-глюкозаминидазу (NAG), молекулу повреждения почек-1 (KIM-1), фактор некроза опухолей — альфа (TNF-α) и интерлейкин -8 (IL-8) [51, 270, 291, 343, 394].

В 1998 г. T. Ichimura et al. при изучении постишемической репарации почечного эпителия у крыс обнаружили ген KIM-1 (kidney injury molecule 1),

высокая экспрессия которого была специфична для клеток эпителия поврежденных проксимальных почечных канальцев [192]. KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1-го типа, состоящий из внеклеточной и цитоплазматической частей, которые в норме экспрессируются в незначительных количествах. Сегмент KIM-1 располагающийся над мембраной содержит участки чувствительные к действию металлопротеиназ, в результате протеолитического отщепления внеклеточной части KIM-1, образуется свободная форма KIM-1, которая определяется в плазме и моче [93]. Было подтверждено, что уровень KIM-1 в моче тесно связан с тканевым уровнем KIM-1 и коррелирует с повреждением ткани почек [349, 386, 393]. К повышению KIM-1 в моче приводит развитие ишемии эпителия проксимальных канальцев или их токсическое повреждение [193, 259]. Цитоплазматический домен KIM-1 в эпителии почек, способен к фосфолированию, что определяет его возможность в передаче внутриклеточных сигналов [87, 193]. Доказано, что KIM-1 на ранней стадии процесса повреждения почек заметно активируется. Ученые пришли к выводу, что KIM-1 модулирует регенерацию и репарацию клеток почечного эпителия после гипоксического или токсического повреждения, стимулируя фагоцитоз остатков погибающих эпителиальных клеток в проксимальных канальцах [386].

Одновременно увеличение концентрации KIM-1 может приводить к снижению количества внутриклеточного ядерного рецептора Nur77 — индуктора апоптоза. Данный механизм препятствует программируемой гибели клеток и повышает их выживаемость в стрессорных условиях [95]. Противовоспалительная активность KIM-1 проявляется за счет сложного каскада, который запускается после захвата из мочи апоптотических телец эпителиальными клетками проксимальных канальцев, в результате чего индуцируется взаимодействие цитоплазматического домена молекулы повреждения почек с белком p85, что в свою очередь подавляет активность транскрипционного фактора NF-kB, который отвечает за продукцию клеткой провоспалительных цитокинов [110, 386].

Однако опыты проведенные на крысах, с различными дозами *Escherichia*

coli введенными трансуретрально для индукции изолированного пиелонефрита, показали, что повышение уровня KIM-1 в моче было только у животных, которым вводили более чем 10^5 КОЕ *Escherichia coli* [343]. Другие исследователи вводили различные дозы *Escherichia coli* в корковый слой паренхимы почек и повышение уровня KIM-1 в моче было выявлено у всех животных экспериментальной группы [224]. Это позволило сделать вывод о том, что повышение KIM-1 в моче у пациентов с пиелонефритом, может свидетельствовать о более тяжелом повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек. Данное предположение подтверждается работами, доказывающими, что KIM-1 играет ключевую роль в восстановлении эпителия канальцев, опосредуя эффероцитоз (апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками без развития воспалительной реакции) и связанную с ним передачу сигналов, подавляющих воспаление [70].

При исследовании уровня KIM-1 в моче у пациентов с антенатальным гидронефрозом не получено различий в его уровне между детьми, подвергшимися хирургическому лечению, и пациентами из группы наблюдения, не нуждавшимися в хирургической коррекции гидронефроза [389]. Другие ученые оценивали уровень KIM-1 в моче у детей с тяжелой и легкой степенями гидронефроза, не подвергшихся оперативному лечению. Уровни uKIM-1 и uKIM-1/Cr существенно не различались у пациентов с различными степенями гидронефротической трансформации и с контрольной группой [291].

Уровень KIM-1 в моче у пациентов с хронической болезнью почек (диабетическая нефропатия, гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит, васкулиты и поликистоз почек) достоверно не отличался от контрольной группы [331]. У детей с дислипидемией и инсулинорезистентностью до формирования ХБП также не получено данных о повышении экскреции uKIM-1 по сравнению с контрольной группой детей [163].

Однако другие ученые считают, что оценка уровня uKIM-1 или uKIM-1/Cr может служить скрининговым методом для выявления пациентов с ХБП [133].

Исследование, проведенное Krzemień G. et al. (2019) среди пациентов с ИМВП и пиелонефритом, выявило диагностическую значимость uKIM-1 с пороговым значением 2,4 нг/мл при чувствительности 73% и специфичности 63% для прогнозирования пиелонефрита. Однако в данном исследовании не проводился пересчет uKIM-1 на креатинин мочи, а также группа пациентов с ИМВП состояла только из 22 детей, в то время как количество детей с пиелонефритом составило 49 пациентов [215].

Lee H.E. et al. (2015) оценивали KIM-1 в моче с использованием в качестве контрольной группы не только здоровых детей, но и пациентов с лихорадкой, вызванной другими заболеваниями, при сравнении с детьми, развившими пиелонефрит в возрасте от 0 до 4-х лет. Повышение уровня KIM-1 в моче наблюдалось только в группе детей с пиелонефритом и не выявлялось у детей с другими лихорадочными состояниями и в контрольной группе здоровых детей. По результатам, проведенной через 6 месяцев статической ДМСА-нефросцинтиграфии, авторы приходят к выводу, что KIM-1 можно использовать в качестве маркера прогнозирующего нефросклеротические изменения у пациентов с пиелонефритом [223].

Другие исследователи оценивали уровень KIM-1 в моче у детей раннего возраста от 0 до 24 месяцев с ИМВП и пиелонефритом, по данным авторов uKIM-1 не является эффективным диагностическим маркером пиелонефрита у детей раннего возраста [213].

Yim H. E. et al. (2014) выявили достоверные различия уровня uKIM-1 между пациентами с ИМВП и контрольной группой детей, а также высокий уровень корреляционной связи между цистатином С и uKIM-1 и рекомендовали использовать данный биомаркер у пациентов с ИМС [392].

Среди интерлейкинов наибольшее количество работ было посвящено изучению уровней IL-8 и IL-6 в моче. Исследование, проведенное у 35 детей первого года жизни (13 пациентов с пиелонефритом, 13 детей с ИМВП и 9 пациентов с бессимптомной бактериурией) выявило достоверное повышение

уровней IL-6 и IL-8 в моче у детей с пиелонефритом, минимальные значения данных цитокинов были среди пациентов с бессимптомной бактериурией [468]. Другие ученые оценивали уровень IL-6 и IL-8 в моче у 21 ребенка с острым пиелонефритом и 22 детей с циститом, контрольная группа состояла из 38 детей. Исследование не выявило статистически значимой разницы по мочевым уровням IL-6 и IL-8 между пациентами с острым пиелонефритом и пациентами с циститом, в контрольной группе пациентов уровни IL-6 и IL-8 в моче были статистически значимо ниже [69].

Другие исследователи показали зависимость мочевого уровня IL-8 от особенностей уропатогенов. Так у пациентов с высевом в качестве уропатогена микроорганизмов *E. coli* или *K. pneumoniae* продуцирующих ESBL выявлялось значимое увеличение мочевого уровня IL-8, при сравнении с пациентами, инфицированными *E. coli* или *K. Pneumoniae,* не продуцирующими ESBL [320]. В настоящее время часть исследователей приходят к мнению о необходимости продолжения изучения IL-6 и IL-8 в моче у пациентов с ИМС для выявления максимально специфичных цитокинов или комплексной оценки цитокинов с другими биомаркерами [334].

В настоящее время есть только единичные работы по оценке белка теплового шока-70 (HSP-70) у детей с ИМП. Так Yilmaz A. et al. (2016) оценили его уровень у 40 детей с пиелонефритом, его чувствительность и специфичность составили 100% при пороговом значении 158 мкг/мл при сравнении с группой контроля, при этом ученые отмечали достоверное его снижение на фоне проведения антибактериальной терапии [391].

Гепарин-связывающий белок оценивали в моче у взрослых пациентов с ИМС, была выявлена высокая чувствительность 89,2% и специфичность 89,8% для диагностики ПН при пороговых значениях 30 нг/мл [210]. Проведено исследование на малой группе детей с пиелонефритом (15 пациентов), которое показало еще больший уровень чувствительности 93,3% и специфичности 90,3% для диагностики пиелонефрита при пороговых значениях 32 нг/мл [209].

Таким образом, в настоящее время, одними из самых перспективных неинвазивных маркеров для оценки уровня поражения мочевой системы у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы являются нейтрофильный липокалин, связанный с желатиназой (NGAL) и молекула повреждения почек (KIM-1), что и послужило выбором данных маркеров для дальнейшего исследования.

Пиелонефрит запускает последовательные реакции в почечной паренхиме, которые в дальнейшем у ряда пациентов приводят к возникновению хронического воспалительного процесса и развитию фиброзных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек, а последующие обострения формируют замкнутую патологическую систему, в которой участвует тубулярный эпителий. Формирование тубулоинтерстициального фиброза – это общий путь для всех заболеваний почек [317]. Таким образом, определение маркеров фиброгенеза, может стать надежными индикатором прогрессирования патологического процесса в паренхиме почек [263].

Фиброгенез зависит от сложного взаимодействия различных клеток, которое управляется обширной сетью цитокинов, факторов роста и сигнальных путей [239, 317]. К биологически активным веществам способным влиять на процессы воспаления, пролиферации и фиброгенеза относятся ангиотензин 2 (AngII) и трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1). Раньше AngII рассматривали только как олигопептидный гормон, участвующий в местной и системной регуляции гемодинамики, однако в настоящее время активно изучается его роль в регуляции синтеза и деградации внеклеточного матрикса, а также профиброзирующих эффектов при патологии почек [289, 151].

Ангиотензин II (AngII) относят к одному из главных регуляторов фиброгенеза в паренхиме почек, однако основные регулирующие механизмы каскада процесса, еще недостаточно изучены [137, 239].

К факторам, стимулирующим фиброгенез, в результате активации AngII также относятся эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена-1,

остеопонтин, матриксная металлопротеиназа-2 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2. Кроме того, получено подтверждение связи AngII с гипоксией и индукцией гипоксии-индуцируемого фактора-1α, которые также вносят вклад в фиброгенез [180, 185, 354, 397].

Большинство исследований, оценивающих уровень AngII в моче, посвящены изучению у пациентов с гипертонической нефропатией, рефлюкс-нефропатией и сахарным диабетом, где подтверждена его значимость в качестве маркера отражающего активность и объем нефросклеротических изменений в паренхиме почек [20, 137, 236, 239, 244, 287].

В последние годы стали изучать значимость белков (антиген 1 стромальных клеток костного мозга, глутамин синтетаза (GLNA), субъединица бета-2 ламинина, лизофосфолипаза I, трансформирующийся протеин (RhoB) и тромбоспондин-I (TSP-1)), регулируемых AngII, у реципиентов почечного трансплантата для оценки риска отторжения трансплантата и активности интерстициального фиброза в аллотрансплантате. Была доказана связь темпов фиброза в почечном аллотрансплантате с уровнем экскреции белков, регулируемых AngII: антиген 1 стромальных клеток костного мозга ($p=0,03$), GLNA ($p=0,03$), субъединица бета-2 ламинина ($p=0,06$), лизофосфолипаза I ($p=0,002$), RhoB ($p=0,006$) и TSP-1 ($p=0,0006$) [232, 269].

TGF-β1 вырабатывается нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, эозинофилами, эндотелиоцитами, фибробластами, гладкомышечными, тучными клетками и клетками некоторых видов злокачественных опухолей. При этом моноциты и макрофаги синтезируют его постоянно, а секретируют только при повреждающих воздействиях на почечные ткани [83, 263].

Белки семейства TGF-β1 синтезируются в виде препропептида, из которого в результате процессинга отщепляется сигнальный пептид и продомен с образованием активного белка [83, 263]. Активацию TGF-β1 могут запускать протеазы, металлопротеиназы, интегрины, изменения pH, активные формы кислорода [83]. Активный TGF-β1 опосредует свои биологические функции путем

связывания с рецепторами TGF-βRI, которые представляют собой серин-тиониновые киназы, активирующие различные сигнальные пути клетки, такие как Smad с большим числом факторов транскрипции, а также митоген-активируемых протеиновых киназ, фосфоинозитид-3-киназы, белки семейства Rho, гетеротримерная протеинфосфатаза, и другие [83].

Сложность взаимодействия между AngII и TGF-β1 заключается в том, что существует не только классический путь активации TGF-β1 через стимуляцию транскрипции и синтеза моноцитами и макрофагами, но также AngII запускает опосредованные пути активации (через Smad, TSP-1, p38 MAPK и JNK) также приводящие к высвобождению TGF-β1 из его латентного комплекса [83, 127, 237, 254, 261, 284, 372]. Возможно, значительно более высокие уровни Ang II и TGF-β1 в моче, у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом связаны с наличием аномалий развития ОМС, ПМР и т.п., что приводит к нарушению кровотока и развитию гипоксии в отдельных участках паренхимы почек [156]. Указанные изменения, в свою очередь, могут вызывать повышение уровня Ang II и, как следствие, к активации TGF-β1 [180].

Присоединение микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани приводит к значительному усилению механизмов сигнальной трансдукции с участием каскада реакций фосфорилирования, активации митоген-активируемых протеинкиназ, а, следовательно, более высокой продукции AngII и TGF-β1 у пациентов с вторичным хроническим пиелонефритом [155].

По мнению ряда исследователей, TGF-β1 может играть важную роль не только в фиброгенезе, но и в регрессе воспалительных изменений и восстановлении паренхимы почек на ранних стадиях развития пиелонефрита [150]. Трансформирующий фактор роста β1 является противовоспалительным цитокином, который содружественно с интерлейкином-10 уменьшает выработку таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β, интерлейкин-2, интерлейкин-12 [83].

Независимо от причин повышения уровня TGF-β1 происходит активация профибротических сигнальных путей, инициированных ангиотензином, глюкозой и окислительным стрессом [323]. Доказано, что полиморфизмы в генах трансформирующего фактора роста-β1 могут приводить к усилению или ослаблению профибротических процессов у детей с заболеваниями почек [247]. Много исследований посвящено изучению уровня TGF-β1 в моче у пациентов с рефлюкс-нефропатией и ХБП [254, 277]. Следовательно, трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF-бета) является одновременно иммунорегуляторным и важным медиатором интерстициального фиброза.

Результаты исследований по оценке значения мочевого уровня TGF-β1 у детей с односторонним блоком почки, уропатиями с обструкцией и без обструкции мочевыводящих путей, ученые доказали информативность TGF-β1 для выявления пациентов с нефункционирующей почкой [124]. Также в исследованиях как российских, так и зарубежных ученых показано, что высокий уровень TGF-β1 в моче характерен для детей с рефлюкс-нефропатией и обструктивным пиелонефритом [19, 26, 251, 401].

TGF-β1 рассматривался как потенциальный биомаркер латентного течения пиелонефрита и фиброза почек у детей, нуждающихся в коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. По результатам проведенного исследования установлено, что коррекции ПМР недостаточно для остановки или уменьшения латентных воспалительных и фиброзных процессов, которые уже начались в почках, независимо от степени рефлюкса и варианта лечения. Измерение уровней TGF-β1 в моче может помочь в разработке неинвазивного, патофизиологически значимого, подхода к диагностике и мониторингу повреждения почек и фиброза у детей с ПМР [26, 41, 277].

Выявлено, что риск развития рефлюкс-нефропатии выше у пациентов с полиморфизмом в генах, кодирующих выработку TGF-β1. Проведенные исследования установили, что аллель TGF-β1 509T достоверно чаще встречалась у пациентов с рефлюкс-нефропатией [160, 193].

При оценке уровня TGF-β1 в моче среди детей с пиелонефритом, ИМВП и асимптоматической бактериурией в зависимости от результатов ДМСА-нефросцинтиграфии было выявлено, что пороговое значение для обнаружения нефросклеротических изменений в почках составило 40 пг/мг Cr с чувствительностью 66,7% и специфичностью 83,7% [216]. Однако данное исследование было проведено на малых группах детей от 9 до 13 человек в каждой группе.

Есть единичные статьи по оценке уровня TGF-β1 в плазме крови у пациентов с пиелонефритом как на фоне ПМР, так и без нарушений уродинамики. Исследования показали, что пиелонефрит на фоне ПМР у детей раннего возраста, сопровождался увеличением содержания в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β1 (в 2,8 раза) по сравнению с пациентами без ПМР [359], что указывает на возможность прогнозирования и определения степени нефросклеротических изменений у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями почек.

Таким образом, в последнее десятилетие имеются немногочисленные работы по участию AngII и TGF-β1 в фиброгенезе у детей с рефлюкс-нефропатией и при прогрессирующих хронических болезнях почек. Однако отсутствуют сравнительные данные по изучению уровней AngII и TGF-β1 в моче у детей в дебюте пиелонефрита и при обострении хронического вторичного пиелонефрита. Клинические и лабораторные исследования, используемые в настоящее время у пациентов с пиелонефритом, не являются эффективными предикторами последующего клинического течения и риска развития нефросклероза. В связи с этим, необходим поиск новых неинвазивных биомаркеров, которые могли бы прогнозировать течение пиелонефрита уже в дебюте заболевания и прогнозировать частоту рецидивов у детей с ХВПН.

1.4. Характеристика микробиологического спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы на современном этапе

Диагноз острого пиелонефрита подтверждается культивированием значительного количества одного штамма патогенных или условно патогенных бактерий из надлежащим образом собранных образцов мочи. Во всем мире продолжают активно обсуждать как лучше избегать ложноположительных результатов посева мочи из-за контаминации во время сбора. Методы могут быть инвазивными или неинвазивными.

Существует мнение относительно низкой специфичности неинвазивных методов из-за высокой вероятности контаминации во время сбора. Часть ученых предлагают каждый положительный результат анализа мочи, полученный из мочеприемника, до начала терапии дополнительно подтверждать инвазивными методами сбора мочи [149]. Другие исследователи приходят к мнению, что у детей до 3-х месяцев при использовании инвазивных и неинвазивных методов забора мочи чувствительность методов остается достаточно низкой [258].

Однако даже у более старших детей инвазивными методами не всегда удается адекватно собрать образец мочи для посева [123, 316]. Более того, инвазивные методы забора мочи для выполнения микробиологического исследования связаны с болью и дискомфортом как для ребенка, так и для родителей пациента [306]. Методика сбора средней порции мочи с обязательной гигиенической обработкой гениталий, лучше всего подходит для детей более старшего возраста, приученных к горшку или туалету [367]. Собрать чистый образец у детей, не приученных к туалету, может быть значительно более трудной задачей, которая требует больших временных затрат от родителей или медицинского персонала.

Ряд исследователей предлагают возможные варианты сбора мочи у детей раннего возраста, но все они также требуют значительных временных затрат.

Методика, предложенная Fernández et al. (2013), состоит из трех этапов: (1) покормить ребенка и подмыть его через 25 минут после кормления; (2) стимулировать мочевой пузырь, постукивая по надлобковой области с частотой 100 ударов в минуту в течение 30 с, пока кто-нибудь держит ребенка под мышками, свесив ноги; (3) массировать паравертебральную область поясницы легкими круговыми движениями в течение 30 секунд [367]. Этот метод был признан безопасным, быстрым и эффективным в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 127 доношенных новорожденных, показатель успешности взятия пробы мочи в середине мочеиспускания составил у 78% детей основной группы (стимуляция мочевого пузыря и массаж поясницы) и только у 33% детей контрольной группы, где младенцев держали под мышками, свесив ножки, не проводя дополнительную стимуляцию ($p < 0{,}001$) [75].

В европейских странах сбор мочи с помощью одноразовых мочеприемников самый популярный вид получения образцов мочи для проведения микробиологического исследования у детей первых трех лет жизни [167, 204]. При всех неинвазивных способах сбора мочи возможна контаминация бактериями, отсутствующими в мочевом пузыре, однако они относительно просты в исполнении, надежны, экономичны и приемлемы для детей и родителей и поэтому должны рекомендоваться для большей части пациентов. В тоже время часть стран в том числе рекомендуют оценивать преимущественно образцы мочи, полученные с помощью инвазивных методов [78, 316].

Во всем мире среди уропатогенов ведущее место занимает *Escherichia coli*, однако во многих странах мира отмечается тенденция к увеличению доли клебсиеллы, энтерококков, энтеробактера, протея [48, 71, 134, 264, 362]. Выявление в моче у детей раннего возраста микроорганизмов отличных от *Escherichia coli*, часто ассоциируется с высоким риском осложнений, таких как сепсис и менингит [305].

Основным резервуаром кишечной палочки является кишечник человека, где этот микроб является нормальным комменсалом. Анатомическая близость к

отверстию уретры увеличивает риск колонизации мочевыводящих путей. Изолят *Escherichia coli*, выделенный из мочи, часто совпадает с ректальными изолятами *Escherichia coli* того же человека [146, 242].

Уропатогенные *E. coli* характеризуются дополнительными механизмами вирулентности, которые облегчают проникновение в мочевыводящие пути и почки и обладают устойчивостью к врожденному иммунному ответу. Уропатогенные *E. coli* снабжены фимбриями (или пилями), которые способствуют прикреплению к уроэпителию даже при достаточном потоке мочи, что способствует активной колонизации [242, 325]. Присутствие плазмид у *Escherichia coli* может способствовать устойчивости к антибиотикам [188].

По результатам многоцентрового проспективного исследования антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных популяциях («ДАРМИС-2018») было проанализировано 1161 бактериальных изолятов. От детей и подростков было проанализировано 128 изолятов из 24 городов России. Доля энтеробактерий среди детского контингента составила 93,8%, наиболее частым возбудителем была Escherichia *coli* (79,7%) и *Klebsiella pneumoniae* – 7,8%. Сравнение с данными результатов исследования «ДАРМИС-2010-2011» позволило констатировать значительный прирост доли *E. Coli,* продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра с 6,3% до 23,5%. Была выявлена высокая частота штаммов *E. coli* резистентных к ампициллину – 51% и амоксицилину/клавуланату – 47,1%, среди цефалоспориновых антибиотиков отмечался примерно одинаковый уровень чувствительности (цефтазидин – 81,4%, цефтибутен – 80,4%, цефепим – 80,4%, цефепим – 79,4%). Максимальную эффективность в отношении всех энтеробактерий выявили у меропенема – 100% и эртапенема – 100% [48]. Однако необходимо отметить недостаточное количество изолятов для проведения эпидемиологического на территории Российской федерации с учетом участия более 20 центров, что не позволяет получить репрезентативную выборку из различных регионов РФ.

Другое российское многоцентровое эпидемиологическое исследование

«МАРАФОН 2015-2016» включало оценку 2786 неповторяющихся изолятов энтеробактерий, из них 1316 (47,2%) изолятов *Klebsiella pneumoniae* и 837 (30,0%) изолятов *Escherichia coli*, выделенных в 49 стационарах 25 городов России. Продукция β-лактамаз расширенного спектра выявлена у 67,8% изолятов. Большинство исследованных изолятов были резистентными к цефотаксиму – 78,4%, цефтазидиму – 67,2%, цефепиму – 68,4%. Выявлена резистентность к карбапенемам (имипенему – 6,9%, меропенему – 6,5% и эртапенему – 23,6%) [40]. Данное исследование включало анализ изолятов полученных из различных локусов (моча, кровь, кожа и т.д.), однако не была проведена оценка возрастных особенностей спектра и антибиотикочувствительности энтеробактерий.

В последние годы во многих странах мира отмечается рост *E. Coli,* продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра [128, 134, 173, 250, 313]. Demir M. et al. (2020) проанализировали результаты микробиологического исследования мочи у 842 детей от 0 до 18 лет с ИМС из Турции. По результатам посева мочи *Escherichia coli* была обнаружена у 58,9%, *Klebsiella* – у 17,9% и *Proteus* – у 15,8% пациентов. Для всех микроорганизмов выявлена высокая устойчивость к ампициллину (87,3%), цефуроксиму (71,6%) и триметоприм-сульфаметоксазолу (60,8%). Низкий уровень устойчивости микроорганизмов был к нитрофурантоину (21,4%), пиперациллину/тазобактаму (19,1%), имипенему (8,6%), меропенему (8,8%), амикацину (6,2%) и цефоперазон/сульбактаму (4,7%). При этом среди госпитализированных детей с ИМС показатели резистентности были выше, чем у амбулаторных пациентов [134].

На африканском континенте выявляется сходный уровень высева *E. Coli* (49,5%), однако с большей долей *Klebsiella* (27,9%) [264]. В Индии остается еще достаточно высокий уровень *E. Coli* до 75,5% от общего количества уропатогенов с большей долей *Enterococcus* (19%), и при этом с практически равным уровнем высева *Klebsiella* (14,5%). Обращает на себя внимание, что в этих регионах наблюдается высокий процент *E. Coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (46%). Доля чувствительных штаммов *E. coli* к

цефуроксиму составила 31,6%, к ко-тримоксазолу – 26,3%, выше чувствительность была к амоксициллин-клавуланату – 52,4% и к нитрофурантоину – 82,9% [362].

В Швейцарии среди детей с пиелонефритом без ПМР в возрасте от 20 дней до 3-х лет наблюдался наибольший высев *Escherichia coli* (96%) и минимальный остальных микроорганизмов: *Proteus mirabilis* – у 2%, *Klebsiella spp*. – у 1% и у 1% детей *Enterococcus faecalis.* Доля микорорганизмов продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра составила всего 4% [298].

Грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбапенемазы (ферменты, разрушающие карбапенемные антибиотики), являются еще одной важной проблемой для многих стран мира и России [34, 35, 59, 249, 271]. Наиболее часто продукция карбапенемаз (CP) выявляется у *Klebsiella pneumoniae и Pseudomonas aeruginosa,* которые также могут приводить к развитию микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей.

Таким образом, на сегодняшний день разные регионы мира имеют многообразные спектры уропатогенов у педиатрических пациентов, с очень значительной вариацией по доли микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы и карбопенемазы расширенного спектра [113, 290, 327]. Эти данные обосновывают проведение собственных исследований по изучению спектра уропатогенов и антибиотикочувствительности у детей с ИМВП и различными формами пиелонефрита, находящихся в условиях стационара.

1.5. Современные принципы лечения и противорецидивной терапии различных форм пиелонефрита

Лечение дебюта или рецидива пиелонефрита должно включать максимально раннее назначение эмпирической антибактериальной терапии. Очень часто пациенты с дебютом острого пиелонефрита нуждаются в стационарном лечении. В настоящее время, эффективными признаны короткие

курсы внутривенного введения антибиотиков (до 4-х дней) с последующим переходом на пероральный прием антибактериальных препаратов. Также обсуждаются возможности использования исключительно пероральных препаратов для лечения пиелонефритов легкой и средней степени тяжести [79, 111, 276, 357, 387, 398]. Основанием этому послужили исследования, в которых сравнивали пероральные антибиотики в течение 10–14 дней с внутривенными антибиотиками и последующим переходом на пероральные антибиотики. Время купирования лихорадки и уровень лейкоцитурии и СРБ через 72 часа после начала терапии существенно не различались между группами, а также не было получено различий по частоте выявления нефросклеротических изменений по данным ДМСА-нефросцинтиграфии [175, 256, 271].

Поэтому пероральный прием антибиотиков рекомендуется в амбулаторных условиях. Госпитализация показана детям в тяжелом клиническом состоянии, при рвоте, выраженных симптомах интоксикации, раннем возрасте или подозрении на несоблюдение режима лечения [62, 111, 357, 387, 398].

Золотого стандарта эмпирического лечения антибиотиками не существует; Паттерны резистентности могут сильно отличаться в разных странах, что доказывается исследованиями, проведенными в различных странах [71, 194, 308, 310, 312], в которых оценивался спектр уропатогенов. Педиатры должны знать о местных особенностях возбудителей ПН, чтобы оптимально выбирать стартовую терапию. Частота возникновения рецидивов в течении первых 3-х лет после перенесённого острого ПН доходит до 35%, при этом в 86% случаев интервал между первым эпизодом и рецидивом не превышает 6 месяцев [273]. Аномалии развития мочевой системы и ПМР, как правило, остаются не выявленными до первого эпизода ПН [138, 273]. Нередки случаи, когда предрасполагающие факторы к рецидивирующему течению ПН, обнаружить не удаётся [98]. Таким образом, перенесённый острый ПН сам по себе может являться показанием к проведению противорецидивной профилактики, даже в отсутствии иных факторов риска.

В последние десятилетия, широкое распространение получило применение длительных курсов антибактериальных препаратов в низких дозах. В мировой педиатрической практике наиболее распространено применение амоксициллина, в том числе в комбинации с клавулановой кислотой, и триметоприма в качестве монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом (ко-тримаксозол) [105, 178]. По результатам одного из последних системных обзоров сравнения эффективности различных схем противорецидивной терапии подтверждена эффективность применения малых доз антибактериальных препаратов для снижения риска развития рецидива пиелонефрита у пациентов после первого эпизода заболевания и имеющих ХВПН [378]. Alsubaie S.S. et al. (2019) делают выводы, что эффективность применения антибактериальных препаратов для профилактики рецидивов пиелонефрита остается неясной в связи с невозможностью обобщения результатов не оптимально спланированных клинических испытаний [74].

Ещё одним часто используемым противомикробным агентом является нитрофурантоин, в русскоязычной литературе выделяемый в отдельную группу уросептиков. Тем не менее, несмотря на наличие, на сегодняшний день, большого количества исследований, вопрос целесообразности назначения антибиотиков и уросептиков с целью профилактики рецидивов пиелонефрита до сих пор остаётся предметом дискуссий [350]. Эффективность такой профилактики была поставлена под сомнение в ряде систематических обзоров, в том числе, опубликованных Кокрановским сотрудничеством. Немаловажной проблемой является и рост устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам с появлением полирезистентных штаммов [281, 352].

Триметоприм+Сульфаметоксазол обладают высокой биодоступностью, хорошим профилем безопасности и создают высокую концентрацию действующего вещества в моче. Однако согласно исследованиям, проведённым в разных странах, устойчивость *E. coli* к триметоприму на сегодняшний день составляет до 85%, что делает его применение невозможным в регионах с

высоким уровнем распространения резистентных штаммов [105]. В Российской Федерации устойчивость кишечной палочки к ко-тримоксазолу с 2010 года к 2018 году возросла с 17% до 31,4% [48, 49].

По результатам проведенного в 2019 году метанализа лечение нитрофурантоином может привести к снижению риска ИМС, в отличие от пациентов, получавших триметоприм+сульфаметоксазол в качестве противорецидивной терапии [378].

Активное распространение штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра, в большинстве стран мира существенно ограничивает применение препаратов из группы бета-лактамов в качестве средства эмпирической терапии и противорецидивной профилактики [145, 195, 294]. В 2010 году в Российской Федерации резистентность *E. coli* к ампициллину и амоксициллину/клавулановой кислоте составляла 38,4% и 32,1%, соответственно для популяции пациентов моложе 18 лет [49]. К 2018 году среди детей и подростков отмечено существенное увеличение резистентных штаммов к ампициллину и амоксициллину/клавулановой кислоте до 53,3% и 43,3%, соответственно [48].

Существенным преимуществом нитрофурантоина по сравнению с другими антибактериальными препаратами является низкий уровень влияния их на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта. Несмотря на широкое применение, уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к нитрофурантоину остаётся невысоким [279]. Так, в Российской Федерации чувствительность уропатогенных штаммов *E. coli* к нитрофурантоину остается высокой 96,2-98,1% [47, 48]. Тем не менее, относительно частое возникновение нежелательных побочных эффектов в виде тошноты и рвоты в педиатрической практике является ограничением к его широкому применению. Кроме того, нитрофурантоин элиминируется из организма значительно быстрее других препаратов, и, таким образом, требует от пациента высокого уровня приверженности лечению [105].

На территории стран СНГ, а также в ряде стран Восточной Европы, широкое применение для профилактики инфекций мочевой системы получил фуразидин [46]. Как и нитрофурантоин, фуразидин является производным нитрофурана, однако обладает значительно лучшей переносимостью. Для фуразидина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза среди всех препаратов нитрофуранового ряда (2000 мг/кг при одноразовом введении препарата внутрижелудочно в опытах на мышах) [29]. При приеме внутрь фуразидин всасывается путем простой диффузии в тонком кишечнике, преимущественно в подвздошной кишке. Метаболизируется в печени. С мочой выделяется около 6% неизмененного препарата, при этом его концентрация в моче превышает бактериостатическую.

Другим способом профилактики инфекций мочевой системы является использование препаратов растительного происхождения. Проведение систематических исследований в данной группе препаратов затруднено в силу многокомпонентности и высокой вариабельности состава фитопрепаратов.

Относительно широко исследовано на сегодняшний день применение сока клюквы. В двух исследованиях была продемонстрирована эффективность препаратов из сока клюквы, с повышенным содержанием проантоцианидинов, в снижении частоты рецидивов инфекций мочевой системы в пересчёте на пациента [66, 322]. По результатам систематического обзора Кокрановского сотрудничества проведенного в 2012 году, использование клюквенного сока не снижало общее число пациентов, у которых течение инфекции мочевой системы приняло рецидивирующий характер [196]. Однако более поздний систематический обзор показал эффективность препаратов из клюквы в сравнении с плацебо по снижению частоты рецидивов пиелонефрита [261].

Ещё одним фитопрепаратом, получившим достаточно широкое распространение является Канефрон Н, который представляет собой комбинированный фитопрепарат, в состав которого входят порошок центаврия (Centaurii herba), порошок корня любистока (Levistici radix) и порошок листьев

розмарина (Rosmarini folium) [371]. Согласно данным ряда исследований, проведённых in vitro и in vivo Канефрон Н сочетает в себе противовоспалительное, спазмолитическое, антиадгезивное и антиноцицептивное действия с мочегонными свойствами [108, 218] Канефрон Н разрешён к применению в 28 странах, включая Российскую Федерацию и Германию. На настоящий момент проведено четыре исследования эффективности Канефрона Н в профилактике рецидивов инфекций мочевой системы у детей. В исследованиях препарат показал хорошую переносимость, тем не менее, сделать однозначное заключение об его эффективности в качестве препарата для противорецидивной терапии пиелонефрита не представляется возможным ввиду малого количества пациентов, включённых в исследования [280].

Относительно новым подходом в профилактике рецидивов инфекций мочевой системы у детей является применение пробиотиков. Несмотря на то, что эффективность подобного подхода была изначально показана в нескольких исследованиях [164, 229], при проведении мета-анализа полученных данных целесообразность применения пробиотиков в целях профилактики рецидивов инфекций мочевой системы была поставлена под сомнение [184]. Однако в следующем исследовании была проведена оценка эффективности пробиотической терапии в сравнении с плацебо у пациентов без ПМР и аномалий развития мочевой системы. Терапия пробиотиками была более эффективной в снижении рецидивов ИМС (OR 0,52; 95% ДИ 0,29–0,94) по сравнению с плацебо, однако пробиотическая терапия была менее эффективна чем профилактика ИМС антибиотиками (OR: 0,82; 95% ДИ: 0,56-1,21) [260].

На сегодняшний день необходимо определить критерии назначения, кратность и схемы противорецидивной терапии для пациентов как с дебютом острого пиелонефрита, так и с рецидивирующим течением ХВПН.

1.6. Поражение почек при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

В конце 2019 года отмечено появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в 2020 году масштабы распространения достигли пандемического уровня. У части пациентов отмечалось тяжелое повреждение почек вплоть до развития острого почечного повреждения, что приводило к увеличению риска летального исхода [68, 122, 159, 301].

В настоящее время ученые считают, что клетки подоцитов и проксимальных канальцев почек, экспрессирующие ген ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) является возможной мишенью для SARS-CoV-2 [306]. Почки экспрессируют АПФ-2 больше, чем ткань легких, при этом максимальное их количество расположено в апикальной мембране щеточной каемки проксимальных канальцев, и, в меньшей степени, в подоцитах [388].

Помимо того, что АПФ-2 функционирует как вирусный рецептор, он еще может выступать в качестве линкера (синтетический олигонуклеотид, присоединяемый с помощью ДНК-лигазы к фрагменту ДНК для того, чтобы придать концам этого фрагмента структуру с заданными свойствами) между SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензиновой системой (РАС), а также и калликреин-кининовой системой [248, 360].

Второй механизм, посредством которого SARS-CoV-2 может влиять на почки, включает иммунную систему, которая, в свою очередь, может привести к повреждению почек. Этот механизм запускается при возникновении цитокинового шторма, который может как прямо, так и косвенно влиять на почки, вызывая сепсис, шок, гипоксию и рабдомиолиз [112]. Еще одним обсуждаемым механизмом является образование микротромбов у пациентов с COVID-19, которые, в свою очередь, могут привести к острой ишемии и ОПП [125].

На сегодняшний день нет точной информации о влиянии воспаления, протеинурии и/или повреждения канальцев на проникновение вируса SARS-CoV-2 и экспрессию АПФ-2 в проксимальных канальцах. Теоретически репликация

вируса в подоцитах и их дальнейшее повреждение могут приводить к протеинурии [125, 388]. В настоящее время, предполагается, что вирус проникает в артериолы и капилляры клубочков и первоначально инфицирует эндотелиальные клетки клубочков. Затем вирус попадает в канальцевую жидкость и связывается с АПФ-2 рецепторами в проксимальных канальцах [394].

Предполагается, что прямое воздействие вируса на почечные канальцы приводит к повреждению почек [347]. Это подтверждается присутствием вирусных фрагментов в моче и указывает на возможность прямого взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками почечных канальцев [126, 314, 348], что проявляется патологическими изменениями в анализах мочи у госпитализированных пациентов с Covid-19. В недавнем исследовании, проведенном Cheng et al. (2020) у 44% из 710 госпитализированных пациентов с Covid-19 наблюдалась гематурия и протеинурия [125]. В других исследованиях было включено значительно меньше пациентов, однако ученые, также отмечали появление гематурии и протеинурии у пациентов как с легкой, так и с тяжелой степенью тяжести Covid-19 [7, 33, 97, 243, 346].

Дополнительно, гипоксия, вызванная COVID-19, увеличивает вязкость крови напрямую и через индуцируемый гипоксией сигнальный путь, зависящий от фактора транскрипции, стимулируя тромбоз, а в дальнейшем и возможную активацию процессов фиброза [67, 344].

По данным различных стран, в начале пандемии заболеваемость COVID-19 была самой высокой среди пожилых людей [285, 351]. Так, например, на начало 2020 года уровень заболеваемости COVID-19 среди детей до 18 лет в Китае составлял лишь 2,4% от всех зарегистрированных случаев [285]. Однако уже к середине 2020 года многие страны стали отмечать увеличение доли педиатрических пациентов с COVID-19. По данным американских коллег, с мая 2020 года отмечалось снижение среднего возраста заболевших COVID-19 с 46 лет до 37 лет во всех регионах США. В период с июня по август 2020 года заболеваемость COVID-19 была самой высокой среди лиц в возрасте 20–29 лет, на

долю которых приходилось >20% всех подтвержденных случаев. Также с мая по август 2020 года отмечена тенденция к увеличению заболеваемости среди детей в возрастной группе 0-9 лет с 2,3% до 4,0%, а в возрастной группе от 10 до 19 лет с 5,1% до 11,5% от общего количества заболевших [101]. Другие ученые, оценивавшие долю педиатрических пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, установили, что уровень заболеваемости составлял 11% от общей доли зарегистрированных случаев заболевания COVID-19 [295]. В аналогичный временной промежуток доля пациентов детского возраста с COVID-19 в Российской Федерации составляла около 7% от общего числа зафиксированных случаев данного заболевания [7]. По мнению ряда ученых, значимо влиять на уровень диагностики COVID-19 у детей могут возрастные особенности: дети не всегда могут четко описать свое собственное состояние здоровья или оценить историю контактов, что усугубляет проблему защиты, диагностики и лечения этой группы населения [234].

У детей с COVID-19 лихорадка и кашель являются наиболее распространенными клиническими проявлениями, которые часто сопровождаются утомляемостью, миалгией, заложенностью носа, насморком, чиханием, болью в горле, головной болью, головокружением, рвотой и болью в животе. У некоторых детей может отсутствовать лихорадка, а клиническая картина может быть представлена только кашлем или диареей с рвотой и болями в животе, также у детей нередко выявляется бессимптомное носительство SARS-CoV-2 [234, 186].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Qi K. et al. (2021), позволил оценить клинические, лабораторные и визуализационные особенности течения COVID-19 у детей. Ученые провели оценку данных 2874 детей от 0 до 18 лет с COVID-19 из 37 статей. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка (48,5%, 95% ДИ: 41,4–55,6%), кашель (40,6%, 95% ДИ: 33,9–47,5%), бессимптомная инфекция (27,7%, 95% ДИ: 19,7–36,4%), а тяжелое течение заболевания отмечалось у 1,1% пациентов. Распространенность лейкопении

составляла 7,3% (95% ДИ: 3,4–12,2%), лимфопения была у 5,5% (95% ДИ: 2,8-8,9%) пациентов, повышение С-реактивного белка отмечалось у 14% (95% ДИ: 6,8-22,8%). Компьютерная томография грудной клетки показала одностороннее поражение легких у 29,4% (95% ДИ: 24,8–34,3%), двустороннее поражение легких – у 24,7% (95% ДИ: 18,2–31,6%). Ученые пришли к выводу, что у детей COVID-19 протекает относительно легко, с довольно большим количеством бессимптомных вариантов и низким уровнем тяжелого течения заболевания [307].

По данным российских ученых, клиническая картина COVID-19 у детей практически не отличалась от описанной в иностранной литературе. Садыкова Д.И. и соавт. (2021) оценили клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар. Лихорадка была самым частым симптомом COVID-19, ее регистрировали у 87,7% (179 из 204), заложенность носа и ринорею выявили у 38,7% (79 из 204) больных. Кашель (сухой, малопродуктивный) отмечался у 31,9% (65 из 204) детей, а боль в горле была у каждого 6-го пациента. Боли в животе, рвоту и диарею выявляли у 6,4–15,2% госпитализированных пациентов с COVID-19. Клинико-лабораторные признаки «цитокинового шторма» выявлены еще у 5 детей с двусторонним поражением легких по типу матового стекла, лихорадкой выше 39 °С и высоким уровнем маркеров воспаления в крови. Повышение мочевины отмечалась от 4,2% среди детей с КТ 0 ст. с значимым приростом до 13% у детей с результатами исследования КТ легких, соответствующих 3-4 стадии [56].

Несмотря на то что в целом в «детской популяции» COVID-19 протекает сравнительно не тяжело, в клинической практике педиатров всего мира в конце 2020 года начале 2021 года все чаще стали встречаться, так называемый, мультисистемный воспалительный синдром (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), а также «продолжающийся симптоматический COVID-19» (ongoing symptomatic COVID-19), или постковидный синдром (postCOVID-19 syndrome) [77, 143, 315, 356].

В конце 2020 года Национальным институтом здравоохранения и

передового опыта (NICE) в Великобритании была предложена классификация постковидных состояний [356]: острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырёх недель); продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель); постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

В настоящее время проводится оценка и возможности коррекции данных состояний у взрослых пациентов [356], однако отсутствуют в доступной литературе исследования посвященные изучению данных патологических состояний у педиатрических пациентов.

Мультисистемный воспалительный синдром – угрожающее жизни состояние, нередко требующее интенсивной терапии, ассоциированное с SARS-CoV-2 (подтверждается клиническими и/или лабораторными данными, свидетельствующими о перенесенной инфекции COVID-19 в течение 4 недель до появления признаков мультивоспалительного синдрома) [120, 297]. Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей, перенесших COVID-19, является лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи) [120].

Изучение последствий и долгосрочных воздействий перенесенного COVID-19 у детей, не имевших активных жалоб или не обращавшихся за медицинской помощью, в настоящее время не проводилось.

Таким образом, на сегодняшний день подтверждено возможное негативное влияние SARS-CoV-2 на почки в остром периоде заболевания, однако полностью отсутствуют данные о возможных последствиях перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе бессимптомно. В литературе отсутствует описание особенностей течения острого ПН у детей, перенесших COVID-19.

Глава 2. Методы исследования и общая характеристика больных

Диссертационная работа проводилась в 2012 - 2021 годах на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента Здравоохранения города Москвы» (главный врач – проф., д.м.н. А.А. Корсунский). Всеми родителями, законными представителями пациента или самими пациентами подросткового возраста было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование выполнено с соблюдением требований статьи 21 Конституции Российской Федерации, Национального стандарта «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», письма ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» [Бюллетень ВАК, 2002 г., № 3]. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ.

2.1. Дизайн исследования

Для достижения сформулированной цели и решения поставленных задач было выполнено проспективное, рандомизированное, сравнительное, контролируемое, открытое исследование по 3-м направлениям с различными дизайнами.

I направление исследования - проводилась разработка алгоритмов ранней диагностики, терапии и прогнозирования течения различных форм ПН у детей. С этой целью обследовано 555 детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, находившихся на стационарном лечении в «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с 2012 по 2018 год (Рисунок 1).

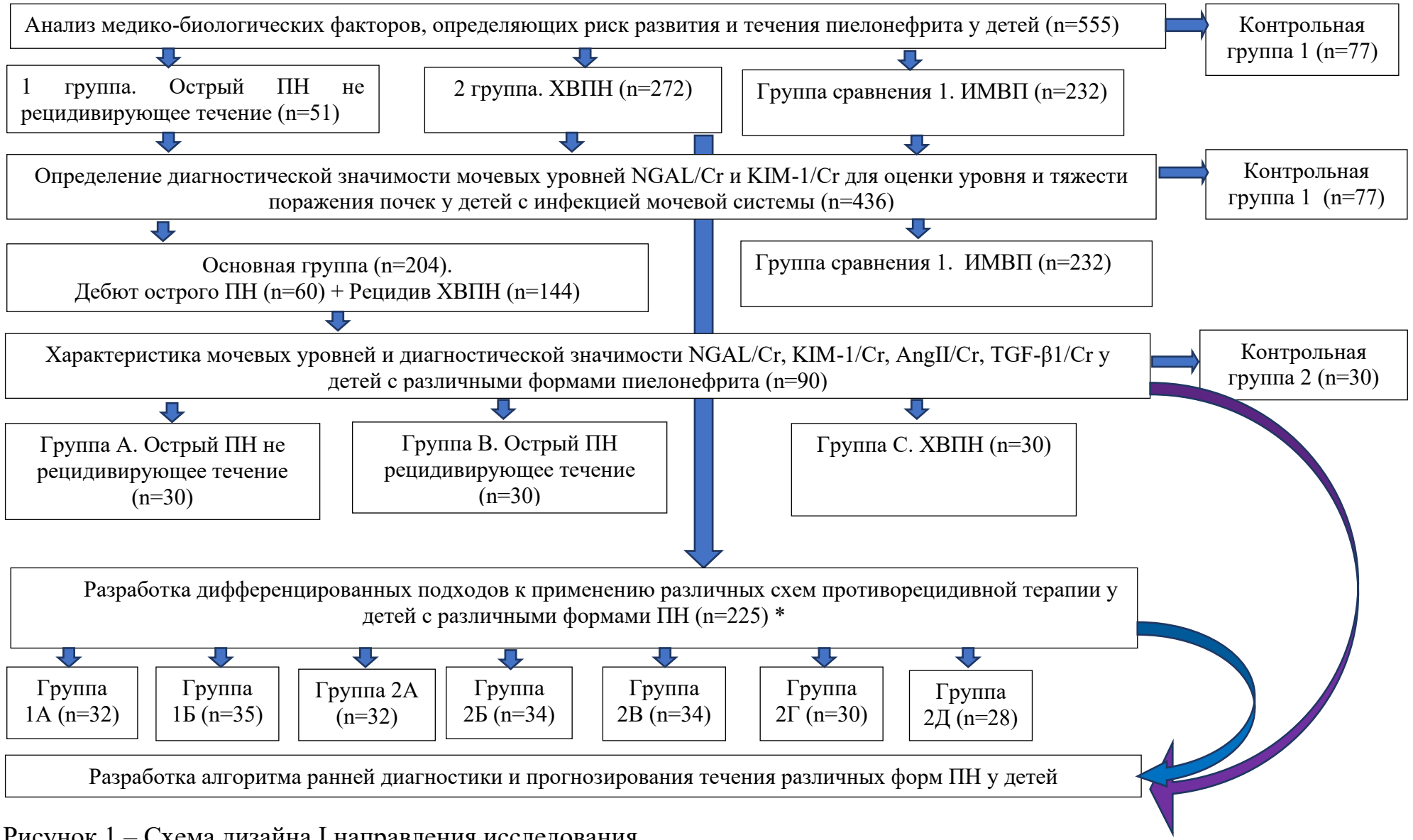


Рисунок 1 – Схема дизайна I направления исследования

Примечание: *Группы 1А и 1Б – дебют ОП; Группы 2А, 2Б, 2В, 2Г и 2Д – рецидив ХВПН с применением различных схем противорецидивной терапии.

II направление исследования включало в себя исследование современных особенностей микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей (Рисунок 2).

III направление исследования – изучение особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у 83 детей, перенесших COVID-19 (Рисунок 3).



Рисунок 2 – Схема дизайна II направления исследования

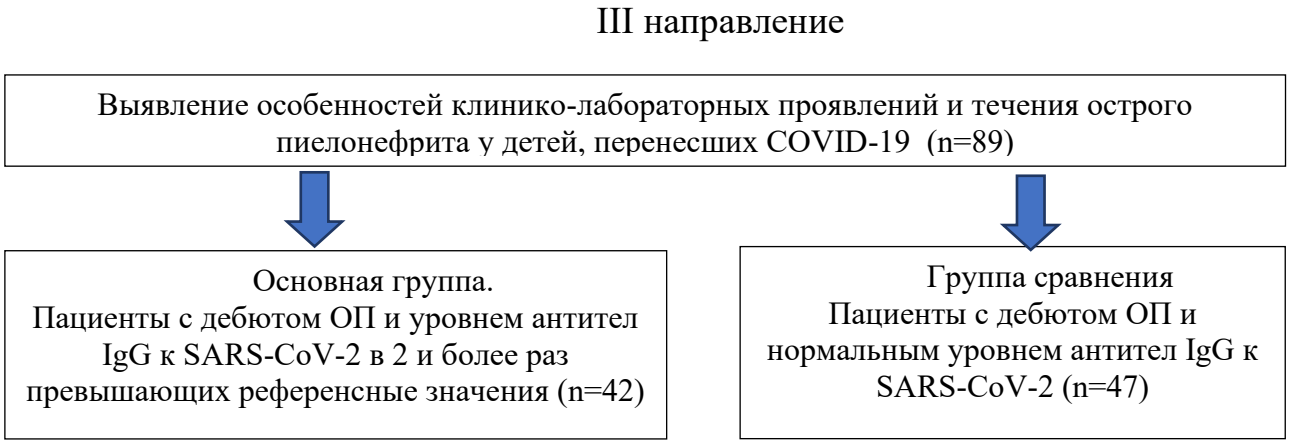


Рисунок 3 – Схема дизайна III направления исследования

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Для выполнения первой задачи обследовано 555 детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС с целью получения данных о медико-биологических факторах, определяющих риск развития и течения пиелонефрита у детей, проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза, факторов фетального программирования и оценка влияния коморбидной патологии.

Все пациенты включались в исследование на момент дебюта инфекции мочевыводящих путей, острого пиелонефрита или рецидива хронического вторичного пиелонефрита. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией, предложенной Студеникиным М.Я. и соавторами в 1980 году и клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2013 и 2018 года, утвержденными Министерством здравоохранения РФ.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям ИМВП, дебюта острого или рецидива хронического пиелонефрита, возраст от 1 месяца до 17 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента и самих пациентов подросткового возраста на участие в исследовании.

Критерии исключения: выявление аномалий или пороков развития органов мочевой системы требующих проведения оперативного вмешательства лапароскопическим или открытым методом, наличие в анамнезе урологического лечения путем проведения оперативного вмешательства лапароскопическим или открытым методом, отказ от продолжения участия в исследовании, латентное течение ПН, незавершение всех этапов обследования, участие в любом другом клиническом исследовании, отказ родителей или иных законных представителей и детей подросткового возраста от участия в исследовании.

Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения: несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или не возможность продолжения наблюдения за пациентом.

После постановки диагноза и по результатам проспективного наблюдения в течение 36 месяцев были сформированы три группы:

1 группа – пациенты с острым пиелонефритом у которых после дебюта заболевания сформировалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия на протяжении 36 и более месяцев наблюдения (n=51);

2 группа – пациенты с рецидивирующим течением хронического вторичного пиелонефрита на фоне уродинамических и/или метаболических нарушений (n=272), со стажем заболевания от 1 года до 7 лет (3,45; ДИ 2,51-5,87);

Группа сравнения 1 – пациенты с инфекцией мочевыводящих путей (n=232);

Контрольная группа 1 – набрана из соматически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья по данным амбулаторной карты и не имеющих на момент исследования признаков острой инфекционной патологии, которые обращались в поликлинику для диспансерного осмотра или вакцинации (n=77).

Распределение пациентов по полу представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей (n=632) наблюдаемых групп по полу, n (%)

Дети	Группы			
	1 (n=51)	2 (n=272)	Сравнения (n=232)	Контрольная 1 (n=77)
Девочки	45 (88)	201 (74)	180 (77)	54 (70)
Мальчики	6 (12)	71 (26)	52 (23)	23 (30)

Во всех группах наблюдения и группе сравнения отмечено преобладание девочек ($p<0,05$). Это обусловило и преимущественный набор девочек в контрольною группу детей. Медиана возраста в первой группе детей составил 6 [2-9] лет, во второй 8 [3-10] лет, в группе сравнения 7 [3-11] лет, в контрольной группе 4 [2-8] года. Различия групп по возрасту были статистически не значимыми ($p=0,08$).

Для исследования генеалогического анамнеза проведен анализ имеющейся патологии органов мочевой системы у матери и отца ребенка, а также

родственников 2 степени родства. У родственников 1 степени родства дополнительно учитывалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, заболеваний ЛОР органов, эндокринной патологии, обменных нарушений и онкологических заболеваний.

В первой группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 101 родственника первой степени родства из них у 51 матери, средний возраст 28,2±5,1 лет, и у 50 отцов, средний возраст 30,6±5,5 лет, а также у 314 родственников второй степени родства из них 108 дедушек, 165 бабушек, 16 братьев, 25 сестер пациентов.

Во второй группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 540 родственников первой степени родства из них 272 матери, средний возраст 29,3±4,6 лет и 268 отцов средний возраст 31,2±3,5 лет. Родственников второй степени родства было 978 человек, из них 314 дедушек, 402 бабушки, 104 брата, 158 сестер пациентов.

В группе сравнения 1 проведена оценка генеалогического анамнеза у 457 родственников первой степени родства из них 232 матери, средний возраст 27,6±6,2 лет, и 225 отцов со средним возрастом 30,9±4,7 лет, а также у 1141 родственников второй степени родства из них 352 дедушек, 471 бабушки, 146 братьев, 172 сестер пациентов.

Контрольная группа 1 была представлена родственниками практически здоровых детей включенных в контрольную группу для исследования мочевых маркеров. В данной группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 150 родственников первой степени родства, из них у 77 матерей, средний возраст 26,9±4,2 лет, и у 73 отцов со средним возрастом 31,1±6,7 лет, а также у 287 родственников второй степени родства из них 97 дедушек, 108 бабушек, 35 братьев, 47 сестерапии

Для решения второй задачи по определению диагностической значимости липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией для ранней верификации уровня

поражения мочевой системы выполнено открытое проспективное исследование у 436 детей с лейкоцитурией с 2013 по 2015 г.

В основную группу отобраны пациенты с дебютом острого или рецидивом хронического пиелонефрита (n=204) из них 60 детей с дебютом острого пиелонефрита и 144 ребенка с рецидивом ХВПН. Для верификации уровня поражения мочевой системы по оценке мочевого уровня NGAL/Cr и KIM-1/Cr использовалась группа сравнения 1 – дети с инфекцией мочевыводящих путей (n=232) и контрольная группа 1 – соматически здоровые дети (n=77).

Для решения третьей задачи по определению диагностической значимости и динамики неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов (NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr, TGF-β1/Cr) у детей с различными формами пиелонефрита, среди пациентов с дебютом острого пиелонефрита и рецидивом ХВПН по результатам проспективного наблюдения в течение 36-45 месяцев были сформированы три группы:

Группа А – пациенты с дебютом острого пиелонефрита без пороков развития ОМС, признаков нарушения уродинамики и метаболических изменений, у которых в течение 36 и более месяцев не отмечалось рецидивов пиелонефрита или признаков его латентного течения (n=30);

Группа В – пациенты с дебютом острого пиелонефрита на момент включения в исследование, у которых за время проведения проспективного наблюдения в течение 36 месяцев наблюдения отмечен один или более рецидив пиелонефрита (n=30);

Группа С – пациенты с рецидивирующим течением вторичного хронического пиелонефрита (n=30), медиана длительности заболевания на момент включения в исследование – 5 [3; 9] лет. У большинства детей был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) 1–2-й степени – у 18 (60%) и 2–3-й степени – у 7 (23%). Неполное удвоение почек выявлено у 4 (14%) пациентов, полное – у одного (3%).

С целью одномоментной оценки уровня экскреции с мочой NGAL/Cr, KIM-

1/Cr, AngII/Cr, TGF-β1/Cr из соматически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья сформирована контрольная группа 2 (n=30).

Гендерный состав сформированных групп представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Гендерный состав детей (n=120) в наблюдаемых группах, n (%)

Дети	Группы			
	A (n=30)	B (n=30)	C (n=30)	Контрольная группа 2 (n=30)
Девочки	24 (80)	22 (73)	23 (77)	21 (70)
Мальчики	6 (20)	8 (27)	7 (23)	9 (30)

Сравниваемые группы детей были сопоставимы по возрасту (p=0,07) и гендерному составу. Во всех группах наблюдения и группе сравнения отмечено преобладание девочек (p<0,05). Это обусловило и преимущественный набор девочек в контрольною группу детей. Медиана возраста детей в группе А составила 7 [3-9] лет, в группе В 7 [2-8] лет, в группе С 8 [5-11] лет, в контрольной группе 2 средний возраст 4 [2-8] года. Сравниваемые группы детей были сопоставимы по возрасту (p=0,08).

Для решения задачи по разработке дифференцированных подходов к применению различных схем противорецидивной терапии у детей с различными формами пиелонефрита, в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии, были распределены подгруппы. При этом использовались дополнительные критерии исключения: индивидуальная непереносимость используемых препаратов антибактериальных препаратов и/или аллергические реакции на луговые травы и условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения при смене эмпирически подобранной антибактериальной терапии.

Все дети, в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии, были распределены в следующие группы:

1А группа (n=32) – пациенты с дебютом острого пиелонефрита, которые получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80

мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, далее противорецидивная терапия не проводилась.

1Б группа (n=35) – пациенты с дебютом острого пиелонефрита, которые получали цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день). В дальнейшем противорецидивная терапия не проводилась.

При возникновении рецидива пиелонефрита у пациентов в группах 1А и 1Б проводилась терапия цефалоспоринами 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день).

2А группа (n=32) – пациенты с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней. При отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней.

2Б группа (n=34) – пациенты с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из

расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день). При отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином из расчета по 3-5 мг в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040.

2В группа (n=34) – пациенты с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем в течение 3-х месяцев получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день). При отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия комбинацией стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 3-х месяцев.

2Г группа (n=30) – пациенты с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день). При отсутствии рецидива в течение 6 месяцев от момента включения в исследование пациентам 2Г группы проводили

противоредицивный курс терапии: фуразидин из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца назначалась комбинация стандартизованных экстрактов BNO 1040.

Группа 2Д (n=28) – пациенты с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней.

Повторные курсы противорецидивной терапии в группе 2Д не проводились.

При возникновении рецидива пиелонефрита у пациентов с ХВПН из групп 2А, 2Б, 2В и 2Г проводилась терапия цефалоспоринами 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в возрастных дозировках (дети 2-6 лет – по 15 капель 3 раза в день; 7-12 лет – по 25 капель 3 раза в день). При возникновении рецидива пиелонефрита у пациентов с ХВПН из группы 2Д проводилась терапия цефалоспоринами 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, затем фуразидин из расчета по 3-5 мг на кг массы тела в сутки разделенных на 3-4 приема, на протяжении 14 дней.

В качестве дополнительной терапии у детей с ХВПН на фоне НДМП использовался режим регулярных принудительных мочеиспусканий (каждые 2-3 часа в дневные часы), пантогам (25-50 мг/кг/сут в три приема на 1 месяц, 2 раза в год) или пикамилон (40-100 мг/сут в три приема, на 1 месяц, 2 раза в год), у пациентов с обменными нефропатиями (оксалатная нефропатия) проводилось курсовое лечение пиридоксином (пиридоксин гидрохлорид 2-5 мг в сутки 1 раз в день на 1 месяц, 2 раза в год), гипооксалогенная диета.

Сравниваемые группы детей с острым и рецидивом хронического пиелонефрита были сопоставимы по возрасту (p=0,38) и гендерному составу (Таблица 3).

Таблица 3 – Возрастной и гендерный состав детей (n=225) в наблюдаемых группах

Дети	Группа						
	1А (n=32)	1Б (n=35)	2А(n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Девочки n (%)	28 (87,5)	29 (82,8)	26 (81,2)	29 (85,3)	27 (79,4)	25 (83,3)	24 (82,1)
Мальчики n (%)	4 (12,5)	6 (17,2)	6 (18,8)	5 (14,7)	7 (20,6)	5(16,7)	5 (17,8)
Возраст, лет Me (Q_1-Q_3)	8 (5-11)	6 (3,2-8,8)	6,5 (4-9)	8 (3,2-10)	6 (3,2-9)	8 (4,5-11)	7, (4-10)

Частота обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии у больных хроническим вторичным пиелонефритом представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Обструктивные нарушения уродинамики и обменная патология у детей (n=158) с хроническим вторичным пиелонефритом, n (%)

Диагноз	Группа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
ПМР 1-3 ст.	19 (59,4)	22 (64,8)	23 (67,6)	16 (53,3)	18 (64,3)
Гидронефроз	2 (6,2)	3 (8,8)	2 (5,9)	3 (10)	1 (3,6)
Гидрокаликоз	2 (6,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (6,7)	1 (3,6)
Удвоение почки	1 (3,1)	1 (2,9)	2 (5,9)	2 (6,7)	1 (3,6)
НДМП	7 (22)	5 (14,7)	3 (8,8)	5 (16,6)	4 (14,2)
Обменная нефропатия	1 (3,1)	2 (5,9)	3 (8,8)	2 (6,7)	3 (10,7)

По частоте обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии между изучаемыми группами с ХВПН достоверных различий не выявлено.

Длительность заболевания у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом на момент включения в исследование представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Длительность заболевания у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (n=158) на момент включения в исследование, Me (Q1-Q3)

Параметр	Группа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Длительность заболевания (мес)	44 (36-52)	45 (38-54)	44 (36-52)	43 (35-50)	42 (34-50)

На момент включения в исследование медиана рецидивов в год у пациентов с ХВПН в наблюдаемых группах представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Количество рецидивов в год у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (n=158) на момент включения в исследование, Me (Q_1-Q_3),

Параметр	Группа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Рецидивы в год, кол-во	1,2 (0,7-1,9)	1,4 (0,9-2,2)	1,3 (0,8-1,9)	1,2 (0,7-1,8)	1,4 (0,9-2,1

По результатам первого этапа исследования и на основании оценки предикторов тяжести течения и вероятности рецидивирования пиелонефрита были разработаны алгоритмы ранней диагностики и прогнозирования течения различных форм пиелонефрита, а также дифференцированные подходы к применению различных схем противорецидивной терапии у детей с различными формами пиелонефрита.

Для выполнения четвертой задачи изучены особенности микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у 8147 детей от 1 года до 17 лет 11 месяцев с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы в 2016-2020 гг. Всего проанализировано 9624 результата микробиологического исследования мочи у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Среди нозологических вариантов микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы доля проб с положительными результатами от пациентов с ИМВП составила 32,3% (n=1189), с острым пиелонефритом 23,5% (n=865) и с хроническим вторичным пиелонефритом 44,2% (n=162).

В диагностически значимом титре (>10000 КОЕ/мл) бактериурия определялась в 38,25% (n=3682) пробах, полученных от 2932 пациентов. В большинстве проб был получен рост грамотрицательной флоры 72,3% (n=2663), грамположительная флора составила 27,7% (n=1019).

Для выявления особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах (n=83). Исследование было проведено в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» с ноября 2020 года по июль 2021 года.

Для данного этапа использованы следующие критерии отбора пациентов: соответствие диагностическим критериям дебюта острого пиелонефрита, возраст от 1 года до 17 лет, наличие определения антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 и более раз превышающих референсные значения, нормальный уровень антител IgM к SARS-CoV-2, отрицательный результат ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2, согласие родителей или законных представителей пациента пациентов подросткового возраста на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ родителей или иных законных представителей от участия в исследовании. Условия выбывания пациентов: выявление патологических состояний, аномалий или пороков развития, а также

сопутствующей патологии, свидетельствующей о вторичности микробно-воспалительных изменений в паренхиме почек.

В исследовании принимало участие 42 ребенка от 3 до 17 лет из них 6 детей выбыли из исследования в период его проведения. Причины выбывания из исследования: выявление патологии, свидетельствующей о вторичности микробно-воспалительных изменений в паренхиме почек – 6 детей, из них 3 ребенка с пиелоэктазией, 2 ребенка с признаками ПМР по данным УЗИ и 1 ребенок с мочекаменной болезнью. Завершило исследование 36 детей с острым пиелонефритом, в возрасте от 3 до 17 лет, из них 32 (88,9%) девочки и 4 мальчика (11,1%).

Основную группу составили 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита, с уровнем антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 и более раз превышающих референсные значения.

Группа сравнения была представлена 47 пациентами с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, которые проходили обследование и лечение в тот же временной период в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ».

Сравниваемые группы детей с острым пиелонефритом были сопоставимы по возрасту (p=0,16) и гендерному составу (p=0,8) (Таблица 7).

Таблица 7– Возрастной и гендерный состав детей в наблюдаемых группах (n=83)

Дети	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=47)
Девочки n (%)	32 (88,9)	41(83,7)
Мальчики n (%)	4 (11,1)	6 (12,7)
Возраст детей, лет, Me (Q_1-Q_3)	7,5 (5,0-12,8)	7,0 (3,5-9,0)

Во всех группах наблюдения преобладали девочки (p=0,001).

На всех этапах проведения работы проводили обезличенную обработку персональных данных и полученных результатов.

2.3. Методы исследования

Для написания обзора литературы пронализирован массив публикаций Medline (Pubmed, BioMedNet), Cochrane Library's, Scopus за 2010-2021 гг по проблемам: пиелонефрит, ИМВП, ИМС, микробиологическая характеристика возбудителей ИМС, факторы фетального программирования, неинвазивные маркеры, COVID-19.

На всех детей, участвовавших в исследовании, были заведены формализованные карты, в которых фиксировались результаты сбора анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, диагнозы и результаты проспективного наблюдения. Для обеспечения конфиденциальности полученных сведений применялось цифровое кодирование личных данных пациента, хранение данных в виде структурированных электронных таблиц в архивированной папке с кодовым доступом.

2.3.1. Общеклинические исследования

Обследование детей носило комплексный характер и включало в себя изучение генеалогического анамнеза, факторов фетального программирования, сопутствующей патологии, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, результаты осмотра и обследования.

Для изучения факторов фетального программирования и их вклада в реализацию различных форм ПН проведен комплексный опрос родителей с изучением семейного анамнеза и выкопировкой сведений из медицинской документации. Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания осуществлялся посредством личной беседы с ребенком и его родителями.

Клиническое обследование включало полный осмотр пациента, оценку физического развития, измерение АД, оценку признаков хронической интоксикации, боли в области живота или поясницы, присутствие положительного симптома поколачивания, пастозности, дизурических явлений.

Проводилась бальная оценка переносимости препаратов при противорецидивной терапии. Переносимость препаратов, используемых после завершения антибактериальной терапии, оценивалась на основании симптомов и субъективных ощущений, сообщаемых больным или его законными представителями на протяжение всего периода их приема. При последовательном использовании в схеме терапии двух препаратов, переносимость каждого их них оценивалась отдельно. Учитывалась частота возникновения, характер нежелательных явлений и побочных реакций. Оценка проводилась в баллах от 0 до 2: - 0 баллов: хорошая переносимость (не отмечаются побочные эффекты и нежелательные явления); -1 балл: удовлетворительная переносимость (отмечены незначительные нежелательные явления, не требующие изменения схемы приема или отмены терапии); -2 балла: неудовлетворительная переносимость (отмечен побочный эффект, потребовавший отмены препарата).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, цистатин С, СРБ), прокальцитонин, микроальбумин мочи, креатинин мочи, анализ мочи по Зимницкому, бактериологическое исследование мочи, расчет СКФ, оценка параметров коагулограммы (фибриноген, МНО).

Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby «ABBOT» Laboratories (США).

Клинический анализ мочи проводился на автоматическом анализаторе Siemens AUW Clinitek Atlas (США). Клеточный состав осадка мочи определялся на автоматическом анализаторе Sysmex UF 1000i (Япония).

Биохимические параметры крови (мочевина, СРБ) исследовались на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT c16000sr «ABBOT» Laboratories (США).

Пробу Зимницкого проводили на автоматическом анализаторе мочи AUTION MAX «Arkray» (Япония).

Определение уровня креатинина в сыворотке крови и моче проводили с помощью ион-селективного метода на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr «ABBOT» Laboratories (США).

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществлялся по формуле Шварца (модификация Bedside) СКФ (мл/мин/1,73 м²) = [36,2 × Рост(см)] / Креатинин плазмы крови (мкмоль/л).

Определение цистатина С выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr «ABBOT» Laboratories (США).

Микробиологическое исследование мочи проводилось с определением степени бактериурии, чувствительности к антибактериальным и антимикробным препаратам. В соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов (European Association of Urology, EAU) диагностически значимой бактериурией для пациентов с пиелонефритом при культуральном исследовании свободно выпущенной средней порции мочи считали ⩾10000 КОЕ уропатогенов в 1 мл. Пробы мочи доставляли в лабораторию в течение 1 ч после забора. В случае невозможности выполнить это условие мочу хранили в холодильнике в закрытой стерильной посуде не более 24 ч. Микробиологическое исследование мочи проводили на бактериологическом анализаторе VITEK-2 bioMerieux (Франция), для постановки проб на чувствительность к антибактериальным препаратам дополнительно использовался масс-спектрометр Microflex «Bruker Daltonik Inc.» (США).

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря выполняли на ультразвуковом аппарате экспертного уровня Acuson NX 3 Elite «Siemens» (Германия).

По показаниям проводили рентгенологические методы исследования:

Внутривенная экскреторная урография включала проведение обзорного снимка брюшной полости и после введения контрастного препарата (Урографин или Ультравист в возрастных дозах) выполнение рентгенологических снимков на 6 и 15 минуте, при задержке контраста проводили дополнительное исследование на 40 минуте и при необходимости через 1-2 часа.

Микционная цистоуретерография включала проведение двух рентгенограмм, после наполнения мочевого пузыря физиологическим раствором с контрастным веществом (Урографин или Ультравист в возрастных дозах) и в момент микции проводился второй снимок. При выявлении ПМР, его степень определяли согласно международной классификации.

Статическую нефросцинтиграфию выполняли через 6-9 месяцев после дебюта заболевания или рецидива хронического вторичного пиелонефрита с использованием радиофармпрепарата 99mTc-Технемек (DMSA) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и веса ребенка. Исследование осуществляли в отделении радионуклидной диагностики ФГБУ Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (Заведующий клиникой ядерной медицины, профессор РАН, д. м. н. — Фомин Д. К.).

2.3.4. Специальные методы исследования

Исследование неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов осуществляли путем их определения в разовых порциях мочи объемом 10-20 мл.

Определение Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) проводили путем измерения в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набор (BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводилось на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr «ABBOT» Laboratories (США). Уровни NGAL в моче выражаются в нанограмм на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определялся

уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывается на мг креатинина.

Уровень uKIM-1 исследован с помощью иммуноферментного анализа (набор Human TIM-1/KIM-1/ HAVCR Quantikine ELISA Kit, США) в соответствии с инструкцией производителя. Исследование проводилось на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr «ABBOT» Laboratories (США). Показатель uKIM-1 выражается в нанограммах на миллилитр, предел обнаружения – 0,003 нг/мл. Для стандартизации результатов определяли содержание креатинина в каждой порции мочи и пересчитывали уровень uKIM-1 на 1 мг креатинина (uKIM-1/Cr).

Определение трансформирующего фактора роста (TGF-β1) проводилось в разовой утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием стандартного набора «eBioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия). Исследование проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре ANTHOS 2020 «Биохром ЛТД» (Великобритания). Уровень TGF-β1 в моче выражали в пикограммах на миллилитр, предел обнаружения – 8,6 пг/мл. Для стандартизации результатов уровень изучаемых маркеров пересчитывали на мг креатинина, определяемого в исследуемых порциях мочи. Пробирки с мочой хранили в замороженном состоянии при температуре –20ºС.

Уровни AngII в моче определяли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием стандартного набора RayBioTech (Human/Mouse/Rat Angiotensin II ELISA Kit, США). Исследование проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре ANTHOS 2020 «Биохром ЛТД» (Великобритания). Уровень AngII выражали в пикограммах на миллилитр, предел обнаружения – 0,3 пг/мл. Для стандартизации результатов уровень изучаемых маркеров пересчитывали на мг креатинина, определяемого в исследуемых порциях мочи. Пробирки с мочой хранились в замороженном состоянии при температуре -20°С.

Выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 осуществлялось методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «Интифика SARS-CoV-2».

Количественное исследование уровня антител IgM и IgG к штамму SARS-CoV-2 в сыворотке крови проводили иммунохемилюминисцентным методом. Исследование проводилось на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе CL-2000i Mindray (Китай).

2.3.5. Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 12.0» («StatSoft Inc.», США) и StatTech v. 2.2.0 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполняли с помощью теста МакНемара, сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполняли с помощью Q-критерия Кохрена, апостериорный анализ проводили с помощью теста МакНемара с поправкой Холма. Для анализа различий между частотными показателями независимых выборок использовали критерий χ 2 Пирсона или точный критерий Фишера. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для моделирования оценки рисковых классов для показателей по выходу за норму использовались деревья классификаций.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Определение длительности безрецидивного периода проводилось с помощью метода Каплана-Мейера.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Оценка факторов фетального программирования, акушерско-гинекологического и генеалогического анамнеза у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и пиелонефритом

Увеличение распространенности и частоты формирования хронических форм заболевания обуславливают актуальность выявления ведущих факторов риска развития и прогрессирования пиелонефрита (ПН) у детей [10, 24, 31]. Для решения поставленной задачи нами проведено углубленное исследование с целью выявления наиболее значимых факторов риска развития тяжелого течения острого ПН, развития и рецидивирования хронического пиелонефрита у детей.

3.1. Оценка акушерского анамнеза у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и пиелонефритом

Проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза, генеалогического анамнеза и факторов фетального программирования у 321 ребенка в возрасте от 1 года до 12 лет. В зависимости от течения заболевания пациенты были разделены на группы. В первую группу вошли дети (n=51), у которых после перенесенного острого пиелонефрита сформировалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия на протяжении 36 и более месяцев наблюдения. Вторую группу составили пациенты (n=272), с рецидивирующим течением хронического вторичного пиелонефрита (ХВПН) на фоне уродинамических и/или метаболических нарушений, со стажем заболевания от 1 года до 7 лет (в среднем 3,45±0,87 года). Средний возраст в группе с острым пиелонефритом составил 5,71 лет (стандартное отклонение (SD) – 3,05; стандартная ошибка среднего (SE) - 0,43; доверительный интервал (ДИ) 4,85-6,56), в группе с хроническим вторичным ПН 5,32 лет (SD – 3,17; SE - 0,25; ДИ 4,83-5,80). Различия групп по возрасту, оцененные с помощью однофакторного дисперсионного анализа, были статистически не значимыми (p=0,633).

Данные акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствовали о минимальном количестве физиологически протекавших беременностей во 2 группе у 39 (14,33%) женщин, максимальное количество физиологически протекавших беременностей отмечено в группе сравнения у 134 (57,75%) женщин и в контрольной группе у 52 (67,53%) женщин.

Выявлено, что количество патологический состояний во время беременности и родов на 1 женщину в группе сравнения - 2,27, в контрольной группе - 1,76, что статистически значимо ниже (p <0,05), чем у пациентов первой и второй группы наблюдения. При этом достоверных различий по данному показателю между группой контроля и группой сравнения не получено. Среди матерей детей с различным течением пиелонефрита, количество патологического течения беременности и родов на 1 женщину в группе с острым ПН составило 4,10 на одну женщину, в группе с хроническим вторичным ПН этот показатель был статистически значимо выше 5,59 (p <0,05). Анализ акушерско-гинекологического анамнеза представлен в Таблицах 8 и 9.

Таблица 8 - Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей (n=632) детей наблюдаемых групп, n (%)

Патология	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	$\chi 2$	Уровень p
Предшествующие прерывания беременности	25 (49,0)	137 (50,3)	71 (30,6)	14 (18,1)	3-4 4,178	=0,041
					1-3 6,182	=0,013
					1-2 7,945	=0,005
Предшествующие выкидыши	3 (5,8)	75 (27,5)	39 (16,8)	3 (3,8)	3-4 8,110	=0,004
					1-3 1,267	=0,260
					1-2 19,348	<0,0001

Таблица 9 – Особенности течения беременности у матерей (n=632) детей наблюдаемых групп, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ^2	Уровень p
Физиологическое течение беременности	21 (41,1)	39 (14,3)	134 (57,7)	52 (67,5)	3-4 2,305	=0,129
					1-3 4,641	=0,032
					1-2 20,452	<0,001
Ранний гестоз	15 (29,4)	192 (70,5)	54 (23,2)	17 (22,1)	3-4 0,421	=0,516
					1-3 2,375	=0,123
					1-2 22,112	<0,0001
Поздний гестоз	8 (15,6)	140 (51,4)	19 (8,1)	5 (6,5)	3-4 0,545	=0,460
					1-3 4,439	=0,035
					1-2 25,020	<0,0001
Угроза прерывания беременности 1 триместр	7 (13,7)	161 (59,1)	18 (7,7)	2 (2,6)	3-4 3,011	=0,083
					1-3 3,423	=0,064
					1-2 32,083	<0,0001
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	5 (9,8)	89 (32,7)	15 (6,4)	5 (6,4)	3-4 0,079	=0,779
					1-3 1,836	=0,175
					1-2 21,123	<0,0001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	3 (5,8)	53 (19,4)	12 (5,1)	1 (1,2)	3-4 2,554	=0,110
					1-3 0,470	=0,493
					1-2 12,619	=0,0001
Задержка внутриутробного развития плода	1 (1,9)	22 (8,0)	3 (1,2)	-	3-4 1,157	=0,282
					1-3 0,429	=0,513
					1-2 8,362	=0,004
Маловодие	1 (1,9)	28 (10,2)	3 (1,2)	2 (2,5)	3-4 0,348	=0,555
					1-3 0,429	=0,513
					1-2 9,562	=0,002
Многоводие	-	8 (2,9)	2 (0,8)	-	3-4 0,773	=0,379
					1-3 0,313	=0,576
					1-2 4,023	=0,045
Преждевременные роды	11 (21,5)	55 (20,2)	5 (2,1)	-	3-4 1,921	=0,166
					1-3 29,053	<0,0001
					1-2 3,917	=0,048

Существенно более высокий уровень предшествующих медицинских абортов (χ^2=20,452; p <0,0001) и предшествующих самопроизвольных выкидышей или замерших беременностей был у матерей второй группы при сопоставлении с первой группой (χ^2=19,348; p <0,0001).

Угроза прерывания беременности как в первом, так и во 2-3 триместре беременности статистически значимо чаще была у матерей детей, страдающих ХВПН при сопоставлении с акушерско-гинекологическим анамнезом матерей первой группы (χ^2=32,083; p <0,0001 и χ^2=21,123; p <0,0001, соответственно).

Уровень рождения детей с хронической внутриутробной гипоксией плода или задержкой внутриутробного развития плода, а также преждевременных родов был статистически значимо выше в группе с ХВПН при сопоставлении с группой острого пиелонефрита (χ^2=12,619; p <0,001 и χ^2=8,362; p=0,004; χ^2=3,917; p=0,04 соответственно). Частота применения вспомогательных репродуктивных технологий в изучаемых группах колебалась от 1,3% в группе контроля, до 4,4% во второй группе, статитстически значимых различий между группами не выявлено.

Были проанализированы заболевания, отягощающие течение беременности у матерей детей наблюдаемых групп (Таблица 10).

При проведении оценки количества матерей, получавших во время беременности низкомолекулярные гепарины (НМГ), выявлено статистически достоверное преобладание данных матерей во второй группе при сравнении с первой группой (χ^2=17,973; p <0,001).

Анемия беременных также имела более высокий уровень у матерей из второй группы при сравнении с матерями из первой группы (χ^2=24,388; p=0,0001).

Таблица 10 – Патологические состояния и заболевания, отягощающие течение беременности у матерей (n=632) детей наблюдаемых групп, n (%)

Нозологии и состояния	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ^2	Уровень p
Применение НМГ во время беременности	3 (5,9)	73 (26,8)	9 (3,9)	1 (1,3)	3-4 1,551	=0,213
					1-3 1,187	=0,276
					1-2 17,937	< 0,0001
Анемия беременных	9 (17,6)	141 (51,8)	38 (16,4)	6 (7,8)	3-4 3,870	=0,049
					1-3 0,895	=0,344
					1-2 24,388	< 0,0001
Гестационный пиелонефрит	2 (3,9)	41 (15,1)	5 (2,2)	-	3-4 1,921	=0,166
					1-3 1,241	=0,265
					1-2 11,430	=0,001
Обострение хронического пиелонефрита	3 (5,9)	95 (34,9)	3 (1,3)	-	3-4 1,157	=0,282
					1-3 6,051	=0,014
					1-2 25,318	< 0,0001
Урогенитальные инфекции	8 (15,7)	67 (24,6)	14 (6,0)	2 (2,6)	3-4 1,797	=0,180
					1-3 7,320	=0,007
					1-2 8,979	=0,003

При сопоставлении акушерско-гинекологического анамнеза матерей первой и второй группы, выявлено, что среди матерей детей с ХВПН отмечался более высокий уровень гестационного пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита во время беременности (χ^2=11,430; p=0,001 и χ^2=25,318; p <0,0001 соответственно), а также урогенитальных инфекций (χ^2=8,979; p=0,003). Частота респираторных инфекций не имела статистически значимых различий между изучаемыми группами.

Таким образом, самый высокий уровень патологических состояний отягощающих акушерско-гинекологических анамнез матерей, выявлен во второй группе.

Для выявления значимых факторов риска развития ИМВП было проведено

сопоставление гинекологического и акушерского анамнеза у матерей детей с ИМВП с гинекологическим и акушерским анамнезом у матерей детей контрольной группы (Таблица 11).

Таблица 11 – Факторы риска развития ИМВП у детей, определяемые при сопоставлении группы сравнения с контрольной группой, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития ИМВП	P-value
Предшествующие выкидыши	4,31 (1,32-13,56)	=0,001
Предшествующие мед.аборты	1,68 (1,09-2,80)	=0,01
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	3,98 (0,52-30,13)	>0,05
Угроза прерывания беременности 1 триместр	2,98 (0,70-12,58)	>0,05
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	2,98 (0,38-23,2)	>0,05
Урогенитальные инфекции	2,32 (0,54-9,99)	>0,05
Анемия беременных	2,10 (0,94-4,78)	>0,05
Патологически протекающая беременность	1,30 (0,91-1,85)	>0,05
Поздний гестоз	1,26 (0,48-3,26)	>0,05

Статистически значимым фактором риска для развития ИМВП у детей явились предшествующие самопроизвольные выкидыши и медицинские аборты у матерей. Риск развития ИМВП повышался при наличие у матерей предшествующих самопроизвольных выкидышей в 4,31 раза, а при наличие медицинских абортов в 1,68.

Для выявления значимых факторов риска развития острого пиелонефрита было проведено сопоставление гинекологического и акушерского анамнеза у матерей детей с острым пиелонефритом (1 группа) с гинекологическим и акушерским анамнезом у матерей детей контрольной группы (Таблица 12).

Таблица 12 – Факторы риска развития острого ПН у детей, определяемые при сопоставлении 1 группы с контрольной группой, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития острого ПН	P-value
Урогенитальные инфекции	6,03 (1,33-27,29)	<0,001
Угроза прерывания беременности 1 триместр	5,28 (1,14-24,43)	<0,001
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	4,52 (0,48-42,35)	>0,05
Предшествующие мед.аборты	2,69 (1,55-4,67)	=0,01
Поздний гестоз	2,41 (0,83-6,97)	>0,05
Анемия беременных	2,26 (0,85-5,97)	>0,05
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	1,51 (0,46-4,95)	>0,05
Вспомогательные репродуктивные технологии	1,51 (0,09-23,59)	>0,05
Многоплодная беременность	1,51 (0,09-23,59)	>0,05
Предшествующие выкидыши	1,5 (0,31-7,19)	>0,05

Самым значимым фактором риска развития острого пиелонефрита (более чем в 6 раз) были урогенитальные инфекции у матери во время беременности. Угроза прерывания беременности в первом триместре увеличивала риск развития острого пиелонефрита у детей в 5,28 раза. Отмечено, что влияние такого фактора как предшествующие медицинские аборты у матерей имеет более высокий риск развития острого пиелонефрита (в 2,69 раза), чем у детей с ИМВП.

Для выявления значимых факторов риска развития хронического вторичного пиелонефрита было проведено сопоставление гинекологического и акушерского анамнеза у матерей детей с хроническим вторичным пиелонефритом (2 группа) с гинекологическим и акушерским анамнезом у матерей детей контрольной группы (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска развития ХВПН у детей, определяемые при сопоставлении 2 группы с контрольной группой, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития ХВПН	P-value
Угроза прерывания беременности 1 триместр	22,7 (5,78-89,80)	<0,001
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	20,6 (2,91-146,28)	<0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	15,02 (2,10-14,00)	<0,001
Урогенитальные инфекции	9,48 (2,37-8,48)	<0,001
Поздний гестоз	7,92 (3,37-18,64)	<0,001
Предшествующие выкидыши	7,07 (2,29-21,82)	<0,01
Анемия беременных	6,65 (3,05-14,46)	<0,01
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	5,03 (2,12-11,9)	<0,01
Ранний гестоз	3,16 (2,08-4,89)	<0,01
Предшествующие мед.аборты	2,77 (1,70-4,51)	=0,01
Маловодие	3,96 (0,96-16,26)	>0,05
Вспомогательные репродуктивные технологии	3,39 (0,44-25,71)	>0,05
Кесарево сечение	1,00 (0,31-1,86)	>0,05

При анализе гинекологического и акушерского анамнеза у матерей второй группы, выявлено значительно больше факторов, отягощающих течение беременности и родов, являющимися факторами риска развития ХВПН, чем при остром пиелонефрите. Наибольший риск развития ХВПН – в 22,7 раза – отмечен у матерей с угрозой прерывания беременности в 1 триместре. Несколько меньшие риски (в 20,6 раза) были отмечены при состояниях, потребовавших применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов. Важно отметить, что ранее данный риск не изучался и не описан в доступной литературе при оценке рисков развития ХВПН. У матерей, применявших данные препараты во время беременности, наблюдались изменения в коагулограмме либо применялись вспомогательные репродуктивные технологии, в протокол ведения которых включены данные препараты. Можно предположить, что изменения

свертывающей системы крови у матерей пациентов с ХВПН, которые потребовали назначения низкомолекулярных гепаринов, могли приводить к гипоксически-ишемическим нарушениям, что, в свою очередь, могло оказать опосредованное влияние на нефрогенез.

Далее по степени значимости стоит такой фактор риска развития ХВПН у детей как хроническая внутриутробная гипоксия плода, которая повышает вероятность развития заболевания в 15 раз.

Таким образом, самые значимые риски оказывали влияние на процессы нефрогенеза и сопровождались гипоксически-ишемическими изменениями в организме женщины и плода.

Нарушение микробиоты слизистых, проявлявшееся развитием урогенитальных инфекций во время беременности, увеличивало риск развития ХВПН более чем в 9 раз. В 6-7 раз увеличивали риски развития ХВПН у детей предшествующие самопроизвольные выкидыши, поздний гестоз и развитие анемии в период беременности у матери. Угроза прерывания беременности во 2-3 триместре оказывала меньшее влияние и увеличивала риск развития ХВПН в 5 раз, а развитие раннего гестоза – в 3 раза.

Таким образом, большинство наиболее значимых факторов риска развития ХВПН, в той или иной степени, обуславливают гипоксию плода. Это согласуется с работами, описывающими изменения метаболизма глюкозы, липидов, а также изменения функции митохондрий, при развитии гестационной гипоксии, которые способны влиять на процессы дифференциации клеток, дисфункции эндотелия и количество нефронов [12, 72, 238].

Ведущими факторами риска развития ИМВП явились предшествующие самопроизвольные выкидыши и медицинские аборты у матерей. Для прогнозирования развития острого пиелонефрита отмечено увеличение значимости наличия в гинекологическом анамнезе матери предшествующих самопроизвольных выкидышей или медицинских абортов. Также важным фактором риска явились урогенитальные инфекции у матери во время

беременности. Это может свидетельствовать о значимости для развития острого пиелонефрита не только факторов, влияющих на нефрогенез, но и факторов, влияющих на состояние микробиоты слизистых мочеполовой системы у беременной женщины.

Таким образом, в качестве значимых факторов риска развития ХВПН определялись гипоксические факторы, а также факторы, определяющие плацентарную недостаточность и оксидантный стресс, что могло вносить весомый вклад в фетальное программирование нефрогенеза, в дальнейшем влиять на структуру и физиологические особенности почек и реализовываться в патологии, приводящей к формированию хронической болезни почек. Изучение особенностей течения беременности и родов у матерей детей с ХВПН позволило выявить новый фактор формирования преморбидного фона и риска развития ХВПН – заболевания или состояния матери, потребовавшие применения вспомогательных репродуктивных технологий, низкомолекулярных гепаринов в период беременности.

3.2. Факторы фетального программирования у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, перенесших плацентарную недостаточность

С учетом того, что состояние здоровья и обменных процессов в организме матери, могут оказывать влияние на регуляцию экспрессии генов плода и процессы, ассоциированные с нефрогенезом [143, 221], была сформирована группа из 82 детей, перенесших плацентарную недостаточность в виде хронической внутриутробной гипоксии (ХВГ) и/или задержки внутриутробного развития (ЗВУР), у которых были оценены факторы фетального программирования.

В группу детей, перенесших плацентарную недостаточность, было включено 4 ребенка из 1 группы, 63 ребенка из второй группы и 15 детей из группы сравнения. Таким образом, детей, перенесших плацентарную

недостаточность, было в 1 группе – 1,96%, во 2 группе – 23,16% и в группе сравнения – 6,46%. Получены достоверные различия между 1 и 2 группой ($\chi2$=6,13, p=0,014), а также 2 группой и группой сравнения ($\chi2$=26,68, p=0,001), что подтверждает более высокий уровень развития плацентарной недостаточности у матери во время беременности с последующей реализацией ХВПН у детей.

Учитывая малое число детей, перенесших плацентарную недостаточность в первой группе, сравнительный анализ проводился между пациентами, перенесшими плацентарную недостаточность, из второй группы и группы сравнения. Как среди детей с ХВПН, так и с ИМВП преобладали девочки (49 (77,78%) и 9 (60,00%) сооответственно, p=0,157). Между группой ХВПН и группой ИМВП по возрасту матерей (32,14±2,98 и 30,25±2,17, соответственно) и отцов (35,27±4,59 и 33,36±3,41, соответственно) достоверных различий не получено (p >0,05). Характеристика данных детей, представлена в Таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика детей (n=78) с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, рожденных с ХВГ и/или ЗВУР, M±SD

Показатель	Группа ХВПН n=63	Группа сравнения ИМВП n=15	Уровень p
Масса тела при рождении, г	2261,2±258	2,408±195	p>0,05
Длина тела при рождении, см	43,65±2,74	45,01±2,35	p>0,05
Срок родоразрешения, нед.	35,11±1,98	36,25±1,74	p>0,05
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	7,6±0,7	7,8±0,4	p>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	7,9±0,4	8,8±0,5	=0,001

Тенденция к более низкой массе и длины тела при рождении получена в группе с ХВПН, однако достоверных различий между группами не выявлено (p >0,05). Срок родоразрешения статистически значимо не различался (p >0,05) между изучаемыми группами. Также не достоверны различия между исследуемыми группами по уровню оценки по шкале Апгар на первой минуте

жизни (p >0,05). Однако на пятой минуте жизни получены достоверные отличия при оценке по шкале Апгар (p=0,001), что может свидетельствовать о больших компенсаторных возможностях у детей, перенесших плацентарную недостаточность из группы ИМВП или о наличии более выраженной степени внутриутробной гипоксии у детей из группы ХВПН.

Порядковый номер родов у матерей детей с ХВПН был статитистически значимо выше, чем в группе ИМВП p=0,039 (2,81±1,54 и 2,03±1,47, соответственно). Вспомогательные репродуктивные технологии применялись с примерно одинаковой частотой как у матерей детей с ХВПН, так и с ИМВП p=0,9 (19% и 20%, соотвественно). Применение НМГ у матерей детей с ХВПН требовалось статистически значимо чаще (80,9% и 40,0% соответственно; $\chi 2$=10,32, p=0,002). В исследуемых группах у всех матерей беременность протекала с осложнениями (Таблица 15).

Таблица 15 – Течение беременности и родов у матерей с плацентарной недостаточностью, сопровождавшее развитием ЗВУР или ХВГ у плода, n (%)

Показатель	Группы детей		$\chi 2$	Уровень p
	ХВПН n=63	ИМВП n=15		
Многоплодная беременность	12 (19)	2 (13,3)	0,269	=0,605
Осложненная беременность	63 (100)	15 (100)	-	=1,00
Угроза прерывания беременности 1 триместр	63 (100)	15 (100)	-	=1,00
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	46 (73)	12 (80)	0,310	=0,578
Анемия беременных	58 (92)	6 (40)	22,299	<0,001
Респираторные инфекции	23 (36,5)	11 (73,3)	6,682	=0,010
Урогенитальные инфекции	31 (49,2)	9 (60)	0,565	=0,453
Гестационный пиелонефрит	41 (65)	3 (20)	10,013	=0,002
Обострение хронического пиелонефрита во время беременности	32 (50,7)	2 (13,3)	6,914	=0,009
Преждевременные роды	45 (71,4)	3 (20)	13,539	=0,001

У матерей детей с ХВПН рожденных с ХВГ и/или ЗВУР статистически значимо чаще отмечались преждевременные роды (p=0,001) (оценивался срок гестации пациента, включенного в группу наблюдения), при этом порядковый номер родов у матерей из данной группы был больше, чем у матерей детей с ИМВП (p=0,039).

Не выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте многоплодных беременностей (p=0,605), применению вспомогательных репродуктивных технологий (p=0,933), угрозе прерывания беременности в первом и втором-третьем триместре (p=1,00 и p=0,578 соответственно).

У матерей детей с ХВПН, перенёсших плацентарную недостаточность, значительно чаще требовалось применение во время беременности низкомолекулярных гепаринов (p=0,002), что также может объясняться более тяжелыми проявлениями плацентарной недостаточности у данных матерей.

Перенесенная во время беременности анемия статистически значимо чаще выявлялась в группе детей с ХВПН, рожденных с ХВГ и/или ЗВУР (p=0,001), чем среди матерей пациентов с ИМВП и ХВГ и/или ЗВУР. Данное обстоятельство можно рассматривать как дополнительный значимый фактор поддержания гипоксических явлений у детей, развивающихся на фоне проявлений плацентарной недостаточности, что вносит дополнительный вклад в нарушение процессов нефрогенеза.

При плацентарной недостаточности матери детей с ХВПН значительно чаще переносили во время беременности гестационный пиелонефрит (p=0,002) или обострение хронического пиелонефрита (p=0,009) при сравнении с группой детей с ИМВП.

Интересным оказался факт, что перенесенные во время беременности респираторные инфекции у матерей с плацентарной недостаточностью, оказывали более значимое влияние (p=0,010) на риски развития ХВПН, чем урогенитальные инфекции (p=0,453).

В дальнейшем, проведено сопоставление полученных данных по матерям,

перенесшим плацентарную недостаточность, и детям, рожденным с ХВГ и/или ЗВУР, с детьми из тех же групп, но рожденных без проявлений ХВГ и/или ЗВУР.

Преждевременные роды у женщин с плацентарной недостаточностью из группы ХВПН отмечались существенно чаще, чем у женщин без плацентарной недостаточности (χ^2=107,32; p <0,001). Аналогичная ситуация прослеживается и в группе с ИМВП (χ^2=7,18; p=0,008). При проверке гипотезы о влиянии преждевременных родов у матерей с плацентарной недостаточностью на развитие ХВПН получена сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,752), для развития ИМВП - средняя сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,245).

Наличие многоплодной беременности статистически значимо чаще отмечалось у матерей с плацентарной недостаточностью как в группе с ХВПН (χ^2=41,45; p <0,001), так и в группе с ИМВП (χ^2=12,75; p <0,001). Проверка гипотезы о влиянии многоплодной беременности у матерей с плацентарной недостаточностью на вероятность развития ХВПН у детей подтверждена относительно сильной силой связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,515), для группы с ИМВП подтверждена средняя сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,323).

К применению вспомогательных репродуктивных технологий для инициации и пролонгирования беременности значительно чаще прибегали у матерей с развитием в дальнейшем плацентарной недостаточности как у пациентов с ХВПН (χ^2=36,67; p <0,001), так и с ИМВП (χ^2=31,61; p <0,001), с подтверждением относительно сильной силой связи для детей с ХВГ или ЗВУР (коэффициент Пирсона (C') = 0,487) в группе ХВПН, и в группе ИМВП (коэффициент Пирсона (C') = 0,490).

Среди матерей с плацентарной недостаточностью применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности требовалось значительно чаще, как в группе ХВПН (χ^2=122,27; p <0,001), так и в группе ИМВП (χ^2=56,11; p <0,001), чем у матерей из данных групп без плацентарной недостаточности. При проверке гипотезы о связи заболеваний или состояний, потребовавших

применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов на вероятность формирования преморбидного фона и развития ХВПН при наличии ХВГ или ЗВУР установлена сильная связь (коэффициент Пирсона (C') = 0,788) и для развития ИМВП была сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,624).

Угроза прерывания в первом триместре беременности существенно чаще отмечалась среди женщин с плацентарной недостаточностью в группе ХВПН (χ^2=53,81; p <0,001) и группе ИМВП (χ^2=178,34; p <0,001), чем при беременности, завершившейся рождением детей без ХВГ или ЗВУР. При сопоставлении фактора угрозы прерывания беременности в первом триместре у пациентов, рожденных с ХВГ или ЗВУР, установлена относительно сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,574) для ХВПН и очень сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,931) для ИМВП.

Значительно более высокий уровень значимости угрозы прерывания во 2-3 триместре беременности был выявлен для развития ХВПН у детей с ХВПН и ХВГ или ЗВУР (χ^2=143,39; p <0,001) и с меньшей частотой выявлялся в группе ИМВП и ХВГ или ЗВУР (χ^2=60,47; p <0,001). Это подтверждается сильной силой связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,603) для развития ХВПН у детей с ХВГ или ЗВУР и очень сильной силой связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,874) для ИМВП. Однако значения коэффициента Пирсона для угрозы во втором и третьем триместре несколько ниже таковых значений для 1 триместра беременности.

ОРВИ во время беременности чаще диагностировалось у матерей с плацентарной недостаточностью (χ^2=54,23; p <0,001) из группы ХВПН, а также в группе с ИМВП (χ^2=56,71; p <0,001), чем в аналогичных группах у пациентов без ХВГ или ЗВУР. Проведена проверка гипотезы о влиянии, перенесенной во время беременности респираторной инфекции, на развитие ХВПН и ИМВП при наличии плацентарной недостаточности, установлена относительно сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,577 и 0,627 соответственно.

Анемия во время беременности значительно чаще регистрировалась у матерей с плацентарной недостаточностью, как в группе детей с ХВПН (χ^2=53,13;

p <0,001), так и с ИМВП (χ^2=6,53; p=0,011) чем при беременности, завершившейся рождением детей без ХВГ или ЗВУР. При проверке гипотезы о влиянии перенесённой во время беременности анемии на вероятность развития ХВПН и ИМВП при наличии ХВГ или ЗВУР установлена относительно сильная связь для группы детей с ХВПН (коэффициент Пирсона (C') = 0,572) и средняя сила связи для ИМВП (коэффициент Пирсона (C') = 0,234).

Выявлены различия по частоте обострения хронического пиелонефрита среди матерей с плацентарной недостаточностью в группе с ХВПН (χ^2=4,5; p=0,034), однако сила связи между фактором риска и исходом оказалась слабой (коэффициент Пирсона (C') = 0,178). В группе с ИМВП получены значимо большие различия между пациентами с ХВГ или ЗВУР и рожденными с нормальной массой тела без признаков плацентарной недостаточности во время беременности (χ^2=43,96; p <0,001), при этом установлена относительно сильная связь (коэффициент Пирсона (C') = 0,564).

Гестационный пиелонефрит имел значительно большее влияние для пациентов с ХВГ или ЗВУР в группе ХВПН (χ^2=160,15; p <0,0001) с очень сильной силой связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,861). В группе ИМВП для детей с ХВГ или ЗВУР отмечено несколько меньшее влияние гестационного пиелонефрита (χ^2=73,92; p <0,001) с сильной связью (коэффициент Пирсона (C') = 0,695).

Урогенитальные инфекции во время беременности чаще диагностировались у матерей с плацентарной недостаточностью (χ^2=26,67; p <0,001) из группы ХВПН, а также в группе с ИМВП (χ^2=82,36; p <0,001), чем при беременности, завершившейся рождением детей без ХВГ или ЗВУР. Проведена проверка гипотезы о влиянии, перенесенной во время беременности урогенитальной инфекции на развитие ХВПН при наличии плацентарной недостаточности, установлена относительно сильная сила связи (коэффициент Пирсона (C') = 0,423) и сильная сила связи для развития ИМВП (коэффициент Пирсона (C') = 0,724).

Учитывая, то, что эпигенетические модификации при фетальном

программировании могут усугубляться или поддерживаться при нарушениях в питании в первые месяцы после рождения. Характеристика вскармливания в первые 6 месяцев жизни в изучаемых группах детей с ХВГ или ЗВУР представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика вскармливания в первые 6 месяцев жизни в изучаемых группах детей (n=78) с ХВГ или ЗВУР, n (%)

Показатель	ХВПН n=63	ИМВП n=15
Грудное вскармливание (ГВ) n (%)	28 (44,45%)	9 (60%)
Смешанное вскармливание n (%)	15 (23,81%)	4 (26,67%)
Искусственное вскармливание n (%)	20 (31,74%)	2 (13,33%)

Меньшее число детей, получавших грудное вскармливание, было среди пациентов группы ХВПН, рожденных с ХВГ или ЗВУР, однако статистически значимой разницы не выявлено (p=0,1). Средняя продолжительность грудного вскармливания в первое полугодие жизни у пациентов с ХВГ или ЗВУР, реализовавших развитие ХВПН, была статистически значимо ниже (3,2±1,08 и 4,1±1,87, соответственно; p=0,007), чем у детей, развивших ИМВП.

Не получено достоверных отличий по количеству детей, получавших смешанное (p=0,4) и искусственное вскармливание (p=0,1).

Для выявления дополнительных значимых фетальных факторов риска развития ИМВП у детей, перенесших плацентарную недостаточность, проведено сопоставление гинекологического и акушерского анамнеза у их матерей и у матерей детей группы сравнения без плацентарной недостаточности (Таблица 17).

Для детей, перенесших ХВГ и/или ЗВУР, значимыми факторами риска развития ИМВП стали угрозы прерывания беременности у матери в 1 и 2-3 триместре (более чем в 72 раза и 57 раз, соответственно), а также применение вспомогательных репродуктивных технологий для инициирования и пролонгирования беременности (более чем в 43 раза).

Таблица 17 – Факторы риска развития ИМВП у детей, рожденных с ХВГ и/или ЗВУР, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития ИМВП	P-value
Угроза прерывания беременности 1 триместр	72,33 (23,51-222,52)	<0,001
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	57,86 (18,28-183,10)	<0,001
Применение вспомогательных репродуктивных технологий	43,40 (4,80-392,42)	<0,001
Обострение хронического ПН во время беременности	28,93 (2,77-301,19)	<0,001
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	28,53 (7,90-102,95)	<0,001
Урогенитальные инфекции во время беременности	26,04 (9,97-68,00)	<0,001
Гестационный пиелонефрит	21,7 (3,92-120,09)	<0,001
Преждевременные роды	21,7 (3,92-120,09)	<0,001
Респираторные инфекции в 1 триместре беременности	9,36 (5,40-16,20)	<0,001
Анемия беременных	2,71 (1,35-5,44)	<0,01

Риски развития ИМВП среди детей, перенесших плацентарную недостаточность, были более чем в 28 раз выше при обострении хронического пиелонефрита у матери во время беременности. Заболевания или состояния, потребовавшие применения низкомолекулярных гепаринов, а также урогенитальные инфекции во время беременности, более чем в 26 раз повышали риск развития ИМВП. Недоношенность и гестационный пиелонефрит более чем в 21 раз увеличивали риски развития ИМВП, по сравнению с детьми не имевшими ХВГ и/или ЗВУР. Менее значимыми для развития ИМВП у детей с ХВГ и/или ЗВУР оказались респираторные инфекции и анемия беременных (более чем в 9 раз и 2 раза, соответственно).

Для выявления дополнительных фетальных факторов риска развития ХВПН у детей, перенесших плацентарную недостаточность, проведено сопоставление гинекологического и акушерского анамнеза у их матерей с акушерско-

гинекологическим анамнезом у матерей детей 2 группы без плацентарной недостаточности (Таблица 18).

Таблица 18 – Факторы риска развития ХВПН у детей, рожденных с ХВГ и/или ЗВУР, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития ХВПН	P-value
Гестационный пиелонефрит	15,11 (7,77-29,36)	<0,001
Преждевременные роды	14,92 (7,99-27,88)	<0,001
Респираторные инфекции	10,9 (4,90-24,20)	<0,001
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	7,69 (5,08-11,62)	<0,001
Угроза прерывания беременности 2-3 триместр	3,5 (2,61-4,81)	<0,01
Урогенитальные инфекции	2,8 (1,93-4,21)	<0,01
Анемия беременных	2,31 (1,93-2,78)	<0,01
Угроза прерывания беременности 1 триместр	2,27 (1,95-2,64)	<0,01
Обострение хронического ПН во время беременности	1,68 (1,22-2,31)	=0,02

Во 2 группе не было детей без плацентарной недостаточности при использовании репродуктивных технологий, следовательно, все случаи развития ХВПН у пациентов ХВГ или ЗВУР связаны с воздействием вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с чем расчет относительного риска не мог быть произведен. Это согласуется с данными литературы, указывающими на возможность влияния способа зачатия на будущее здоровье ребёнка [84].

У детей с ХВГ или ЗВУР существенными факторами, увеличивающими риск развития ХВПН более чем в 10 раз, был гестационный пиелонефрит, недоношенность и респираторные инфекции, перенесенные во время беременности.

Применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности увеличивало риск развития ХВПН у детей, перенесших плацентарную

недостаточность, более чем в 7 раз. Менее значимыми факторами риска развития ХВПН у детей с ХВГ или ЗВУР, увеличивающими риски в 2-3 раза явились: угроза прерывания беременности в 1 и 2-3 триместрах, урогенитальные инфекции и анемия беременных.

Дополнительно проведена оценка относительного риска развития ХВПН у пациентов, рожденных с ХВГ или ЗВУР, при сравнении с детьми, имевшими ХВГ и/или ЗВУР и реализовавшими ИМВП. Факторы риска, имевшие статистически значимое влияние, представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Факторы риска развития ХВПН у детей, рожденных с ХВГ и/или ЗВУР, RR (95% ДИ)

Факторы риска	Относительные риски развития ХВПН	P-value
Обострение хронического ПН в период беременности	3,81 (1,02-14,16)	<0,001
Преждевременные роды	3,57 (1,28-9,94)	<0,001
Гестационный пиелонефрит	3,25 (1,16-9,09)	<0,01
Анемия беременных	2,30 (1,23-4,29)	<0,01
Заболевания или состояния, потребовавшие применения НМГ во время беременности	2,02 (1,07-3,80)	<0,01

Выявлено, что наибольший риск развития ХВПН (в 3,81 раза выше) среди детей с ХВГ и/или ЗВУР по сравнению с детьми имевшими ХВГ и/или ЗВУР и реализовавшими ИМВП, чьи матери во время беременности перенесли обострение хронического пиелонефрита или гестационный пиелонефрит (в 3,25 раза выше), а также у детей, рожденных преждевременно (в 3,57 раза выше). Более чем в два раза повышался риск развития ХВПН у детей с ХВГ и/или ЗВУР по сравнению с детьми имевшими ХВГ и/или ЗВУР и реализовавшими ИМВП, чьи матери во время беременности развивали анемию или их состояние во время беременности потребовало применения низкомолекулярных гепаринов (в 2,30 раза и 2,02 раза, соответственно).

Проведена оценка признаков, которые по полученным данным могли иметь связь с развитием ХВПН у детей с ХВГ или ЗВУР. Оценивался признак r – частота анализируемого показателя в группах (0 <r <1,0). Значимость признаков – p <0,01 – p <0,001. При многофакторном дисперсионном анализе выявлены признаки, которые имели достоверную связь с развитием ХВПН у детей с ХВГ или ЗВУР (в порядке убывания значимости признака).

Факторы, относящиеся к антенатальному периоду:

– преждевременные роды (p=0,0001);

– применение вспомогательных репродуктивных технологий в сочетании с использованием низкомолекулярных гепаринов во время беременности (p=0,001);

– гестационный пиелонефрит (p=0,005);

– анемия во время беременности (p=0,01).

Факторы, относящиеся к непосредственному развитию ребенка:

- отсутствие грудного вскармливания (p=0,01).

Таким образом, подтверждаются гипотезы, что обострение пиелонефрита у матери во время беременности, преждевременные роды, заболевания или состояния потребовавшие применения низкомолекулярных гепаринов, перенесенная во время беременности анемия, гестационный пиелонефрит и рождение ребенка с ХВГ или ЗВУР значительно повышает у него риск развития ХВПН, увеличивающийся при сокращении длительности грудного вскармливания. Для пациентов с ИМВП рожденных с ХВГ или ЗВУР, подтверждены гипотезы повышения риска при развитии у матери с плацентарной недостаточностью угрозы прерывания беременности в 1-3 триместре, обострения хронического пиелонефрита, развития урогенитальных инфекций.

Следовательно, может быть определена группа риска по развитию ХВПН среди детей с проявлениями ХВГ или ЗВУР, что позволит оптимизировать наблюдение за данными пациентами с целью раннего выявления микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы.

3.3. Оценка генеалогического анамнеза у пациентов с пиелонефритом и инфекцией мочевыводящих путей

Нами проведена сравнительная оценка генеалогического анамнеза у больных с различным течением пиелонефрита, группы сравнения с ИМВП и контрольной группой. Было изучено наличие патологии органов мочевой системы у матерей и отцов, а также родственников 2 степени родства. У родственников 1 степени родства дополнительно учитывалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, заболеваний ЛОР органов, эндокринной патологии, обменных нарушений и онкологических заболеваний.

В первой группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 101 родственника первой степени родства из них 51 матери, средний возраст 28,2±5,1 лет, и у 50 отцов средний возраст 30,6±5,5 лет, также у 314 родственников второй степени родства из них 108 дедушек, 165 бабушек, 16 братьев, 25 сестер пациентов.

Во второй группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 540 родственников первой степени родства из них 272 матери, средний возраст 29,3±4,6 лет и 268 отцов средний возраст 31,2±3,5 лет. Родственников второй степени родства было 978 человек, из них 314 дедушек, 402 бабушки, 104 брата, 158 сестер пациентов.

В группе сравнения проведена оценка генеалогического анамнеза у 457 родственников первой степени родства из них 232 матери, средний возраст 27,6±6,2 лет, и 225 отцов со средним возрастом 30,9±4,7 лет, а также у 1141 родственников второй степени родства из них 352 дедушки, 471 бабушки, 146 братьев, 172 сестры пациентов.

Контрольная группа была представлена родственниками практически здоровых детей, включенных в контрольную группу для исследования мочевых маркеров. В данной группе проведена оценка генеалогического анамнеза у 150 родственников первой степени родства из них 77 матерей средний возраст

26,9±4,2 лет и 73 отцов со средним возрастом 31,1±6,7 лет, а также у 287 родственников второй степени родства из них 97 дедушек, 108 бабушек, 35 братьев, 47 сестер из группы практически здоровых детей.

Возраст матерей и отцов не имел существенных различий между исследуемыми группами, а также при сопоставлении с группой сравнения и контрольной группой ($p>0,05$).

Отрицало наличие хронических патологий и считало себя полностью здоровыми 35,2% матерей первой группы, 29,4% второй группы, 37,0% матерей группы сравнения и 58,4% группы контроля.

Среди отцов здоровыми себя считали 38,0% в первой группе, 34,3% во второй группе, 37,7% в группе сравнения и 56,1% в контрольной группе. При сравнении первой и второй группы по уровню родителей с хронической патологией не получено достоверной разницы ($p>0,05$).

Сопоставление контрольной группы с первой и второй группой выявило статистически значимое увеличение количества родственников с хронической патологией ($\chi2=6,57$ $p=0,011$ и $\chi2=10,81$ $p=0,002$ соответственно). У остальных родственников отмечалось от 1 до 4-х хронических заболеваний. Характеристика генеалогического анамнеза представлена в Таблице 20.

При сопоставлении первой и второй группы выявлен более высокий уровень отягощенности генеалогического анамнеза у родственников 1 и 2 степени родства по патологии ОМС у детей второй группы с ХВПН ($\chi2=12,782$; $p=0,001$). Кроме того, сравнение первой и второй группы позволило выявить превалирование хронических заболеваний ЛОР-органов у родственников 1 степени родства среди пациентов с ХВПН ($\chi2=7,321$; $p=0,007$).

По остальным нозологическим группам в генеалогическом анамнезе между группами с острым и ХВПН статистически значимых различий не выявлено. При сопоставлении первой группы с группой сравнения выявлено увеличение доли ростенников с сахарным дивбетом 1 типа в первой группе ($p=0,058$).

Таблица 20 - Характеристика генеалогического анамнеза в семьях детей (n=632) с микробно-воспалительными заболеваниями ОМС, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ2	Уровень p
Патология органов мочевой системы	32 (62,74)	228 (83,82)	71 (30,60)	11 (14,28)	3-4 7,896	= 0,005
					1-3 18,658	<0,001
					2-3 146,96	<0,001
					1-2 12,782	<0,001
					1-4 32,295	<0,001
					2-4 134,44	<0,001
Патология ЖКТ	21 (41,17)	90 (33,08)	114 (49,13)	19 (24,67)	3-4 14,112	<0,001
					1-3 1,062	= 0,303
					2-3 13,387	<0,001
					1-2 1,246	= 0,265
					1-4 3,888	= 0,049
					2-4 1,978	= 0,160
Ожирение и/или метаболический синдром	5 (9,80)	25 (9,19)	34 (14,65)	12 (15,58)	3-4 0,039	= 0,843
					1-3 0,828	= 0,363
					2-3 3,617	= 0,058
					1-2 0,019	= 0,890
					1-4 0,980	= 0,346
					2-4 2,588	= 0,108
Сахарный диабет 1 типа	7 (13,72)	24 (8,82)	14 (6,03)	5 (6,49)	3-4 0,021	= 0,884
					1-3 3,600	= 0,058
					2-3 1,397	= 0,238
					1-2 1,189	= 0,276
					1-4 1,889	= 0,170
					2-4 0,428	= 0,514
Хронические заболевания ЛОР органов	6 (11,76)	82 (30,14)	25 (10,77)	7 (9,09)	3-4 0,177	= 0,674
					1-3 0,042	= 0,838
					2-3 28,095	<0,001
					1-2 7,321	= 0,007
					1-4 0,240	= 0,624
					2-4 14,005	<0,001

Сопоставление группы сравнения и контрольной группы со второй группой выявило значительное преобладание родственников 1 и 2 степени родства с патологией ОМС у детей с ХВПН ($\chi2$=146,965; p=0,0001 и $\chi2$=134,442; p=0,0001 соответственно). Сравнительный анализ между второй группой и контрольной группой выявил значимо большую частоту наличия у родителей хронических заболеваний ЛОР-органов у пациентов второй группы ($\chi2$=14,005; p=0,001).

При сопоставлении первой группы с группой сравнения, выявлена более высокая частота патологий органов мочевой системы среди родственников 1 и 2 степени родства у детей с острым ПН ($\chi2$=18,658; p=0,001), чем у родственников пациентов с ИМВП.

По другим группам патологий (заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологическая и аллергическая патология) между первой группой и группой сравнения достоверных различий получено не было.

Сравнение первой группы с контрольной группой позволило установить существенно большую частоту патологий ОМС в генеалогическом анамнезе среди родственников 1 и 2 степени родства у детей острым ПН ($\chi2$=32,295; p=0,001). Так же выявлена более высокая частота патологии ЖКТ у родителей детей с острым ПН, чем у родителей детей из контрольной группы ($\chi2$=3,888; p=0,049).

В группе сравнения, относительно контрольной группы, чаще выявлялась патология ЖКТ у родителей ($\chi2$=11,112; p=0,001) и отягощенность генеалогического анамнеза патологией ОМС у родственников первой и второй степени родства ($\chi2$=7,896; p=0,005).

По заболеваниям сердечно-сосудистой системы, онкологичекой и аллергической патологии, при сравнении данных групп, статистически достоверных различий получено не было. Мы оценили нозологическую структуру патологии ОМС у родителей детей всех исследуемых групп (Таблица 21).

Таблица 21 – Структура патологии ОМС у родителей детей (n=632), n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ2	Уровень p
Хронический ПН у матери	5 (9,80)	103 (37,86)	9 (3,87)	3 (3,89)	3-4 0,001	= 0,995
					1-3 3,121	=0,077
					2-3 83,684	<0,001
					1-2 15,197	<0,001
					1-4 1,827	= 0,177
					2-3 32,749	<0,001
Хронический ПН у отца	-	16 (5,88)	1 (0,43)	-	3-4 0,221	= 0,639
					1-3 0,221	= 0,639
					2-3 11,416	<0,001
					1-2 3,156	= 0,076
					2-3 4,747	= 0,030
Хронический цистит у матери	5 (9,8)	46 (16,91)	25 (10,77)	5 (6,49)	3-4 1,209	= 0,272
					1-3 0,042	= 0,838
					2-3 3,895	= 0,049
					1-2 1,632	= 0,202
					1-4 0,467	= 0,495
					2-3 5,220	= 0,023
Мочекаменная болезнь у матери	5 (9,8)	19 (6,98)	9 (3,87)	1 (1,29)	3-4 1,229	= 0,268
					1-3 3,121	= 0,077
					2-3 2,302	= 0,130
					1-2 0,496	= 0,482
					1-4 4,967	= 0,026
					2-3 3,592	= 0,059
МКБ у отца	-	15 (5,51)	1 (0,43)	-	3-4 0,333	= 0,564
					1-3 0,221	= 0,639
					2-3 10,527	= 0,002
					1-2 2,949	= 0,086
					2-3 4,37	= 0,036

При сравнении первой и второй группы получено статистически значимое преобладание хронического ПН у матерей (χ2=15,197; p=0,001) пациентов второй группы. Сопоставление данных второй группы с группой сравнения позволил выявить большую частоту хронического ПН у матерей (χ2=83,684; p=0,001) и отцов (χ2=11,416; p=0,001), а также хронического цистита у матерей (χ2=3,895; p=0,049) и МКБ у отцов (χ2=10,527; p=0,002) в группе детей с ХВПН. При

соотнесении первой группы с группой сравнения статистически значимых различий не выявлено. Сравнительный анализ первой группы и контрольной группы позволил выявить значительное преобладание мочекаменной болезни (МКБ) у матери ($\chi2$=4,967; p=0,026), среди родственников пациентов с развитием острого пиелонефрита, чем у родственников детей контрольной группы.

После оценки генеалогического анамнеза у родителей проведена его оценка у остальных родственников первой степени родства, к которым относятся родные братья и сестры детей, включенных в исследуемые группы.

Отдельно изучен генеалогический анамнез у родственников второй степени родства к которым были отнесены бабушки и дедушки по материнской и отцовской линии детей, включенных в исследование.

Представлена подробная оценка нозологической структуры патологии ОМС у родственников первой (Таблица 22) и второй степени родства (Таблица 23) детей всех исследуемых групп.

Таблица 22 - Нозологическая структура патологии органов мочевой системы у родственников первой степени родства детей (n=632) наблюдаемых групп, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	$\chi2$	Уровень p
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	10 (19,6)	74 (27,20)	11 (4,74)	3 (3,89)	3-4 0,095	= 0,758
					1-3 13,451	<0,001
					2-3 45,066	<0,001
					1-2 1,288	= 0,257
					1-4 8,300	= 0,004
					2-3 18,963	<0,001
Аномалии или пороки развития ОМС	2 (3,92)	55 (20,22)	3 (1,29)	1 (1,29)	3-4 0,001	= 0,997
					1-3 1,66	= 0,197
					2-3 44,046	<0,001
					1-2 7,851	= 0,006
					1-4 0,922	= 0,337
					2-3 15,950	<0,001

Таблица 23 - Нозологическая структура патологии органов мочевой системы у родственников 2 степени родства детей (n=632) наблюдаемых групп, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ2	Уровень p
Хронический ПН	7 (13,7)	129 (47,42)	3 (1,29)	2 (2,59)	3-4 0,618	= 0,432
					1-3 18,958	<0,001
					2-3 137,84	<0,001
					1-2 20,010	<0,001
					1-4 5,812	<0,016
					2-3 51,437	<0,001
Мочекаменная болезнь	6 (11,8)	31 (11,39)	3 (1,29)	2 (2,59)	3-4 0,618	= 0,432
					1-3 14,889	<0,001
					2-3 20,319	<0,001
					1-2 0,006	= 0,940
					1-4 4,400	= 0,036
					2-3 5,428	= 0,020
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	15 (29,41)	63 (23,16)	4 (1,72)	1 (1,29)	3-4 0,066	= 0,798
					1-3 51,157	<0,001
					2-3 49,921	<0,001
					1-2 0,916	= 0,339
					1-4 22,196	<0,001
					2-3 19,155	<0,001
Аномалии или пороки развития ОМС	3 (5,88)	74 (27,20)	2 (0,86)	2 (2,59)	3-4 1,363	= 0,244
					1-3 6,071	= 0,014
					2-3 67,856	<0,001
					1-2 10,756	= 0,002
					1-4 0,881	= 0,348
					2-3 21,334	<0,001

При сравнении первой и второй группы получено статистически значимое увеличение частоты выявления в генеалогическом анамнезе аномалий или пороков развития мочевой системы (χ2=7,851; p=0,006) у родственников 1

степени родства детей с ХВПН, чем у детей с острым ПН. Сравнительный анализ второй группы с группой сравнения позволил выявить среди родственников 1 степени родства, детей с ХВПН, большую частоту аномалий или пороков развития мочевой системы ($\chi2$=44,046; p=0,001) и НДМП ($\chi2$=45,066; p=0,001).

При соотнесении первой группы с группой сравнения у родственников 1 степени родства пациентов с развитием острого ПН получен значительно более высокий уровень НДМП ($\chi2$=13,451; p=0,001), чем у родственников детей с ИМВП.

Сравнительный анализ первой группы и контрольной группы позволил выявить у родственников первой степени родства пациентов с развитием острого ПН значительное преобладание НДМП ($\chi2$=8,300; p=0,004), по сравнению с родственниками детей контрольной группы.

Результаты оценки нозологической структуры выявленной патологии органов мочевой системы у родственников второй степени родства таковы: при сравнении первой и второй группы у родственников 2 степени родства детей с ХВПН получено статистически значимое увеличение частоты выявления в генеалогическом анамнезе аномалий или пороков развития мочевой системы которое было выше ($\chi2$=10,756; p=0,002), чем у детей с острым ПН.

Сравнительный анализ второй группы с группой сравнения у родственников 2 степени родства детей с ХВПН позволил выявить большую частоту хронического ПН ($\chi2$=137,84; p=0,001), аномалий или пороков развития мочевой системы ($\chi2$=67,856; p=0,001), НДМП ($\chi2$=49,921; p=0,001) и МКБ у ($\chi2$=20,319; p=0,001).

При соотнесении первой группы с группой сравнения у родственников 2 степени родства получен значительно более высокий уровень хронического ПН ($\chi2$=18,958; p=0,001), МКБ ($\chi2$=14,889; p=0,001), аномалий или пороков развития ОМС ($\chi2$=6,071; p=0,014), НДМП ($\chi2$=51,157; p=0,001) среди родственников пациентов с развитием острого ПН. Сравнительный анализ первой группы и контрольной группы позволил выявить значительное преобладание хронического

ПН у родственников 2 степени родства ($\chi2$=5,812; p=0,016), МКБ ($\chi2$=4,400; p=0,036) и НДМП ($\chi2$=22,196; p=0,001) среди родственников пациентов с развитием острого ПН, чем у родственников детей контрольной группы.

Относительный риск развития ИМВП у детей с отягощенным генеалогическим анамнезом по патологии ОМС у родственников первой и второй степени родства представлен в Таблице 24.

Таблица 24 - Факторы риска развития ИМВП у детей, при сопоставлении группы сравнения с контрольной группой по патологии ОМС, RR (95% ДИ)

Заболевания	RR	ДИ 95%	p
МКБ у отца	4,50	0,18-108,35	=0,3
МКБ у матери	2,98	0,38-23,20	=0,2
Хронический цистит у матери	1,65	0,65-4,18	=0,4
НДМП у родственников 2 степени родства	1,32	0,15-11,69	=0,7
НДМП у родственников 1 степени родства	1,21	0,34-4,24	=0,7
Хронический ПН у отца	1,00	0,04-24,40	=0,9
Аномалии или пороки развития ОМС у родственников 1 степени родства	1,00	0,10-9,47	=1,0
Хронический ПН у матери	0,99	0,27-3,58	=0,7
Хронический ПН у родственников 2 степени родства	0,49	0,08-2,92	=0,4
МКБ у родственников 2 степени родства	0,49	0,08-2,92	=0,4
Аномалии или пороки развития ОМС у родственников 2 степени родства	0,33	0,04-2,031	=0,2

Отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС значимо не увеличивала шансы развития ИМВП у ребенка. Относительный риск развития острого ПН у ребенка с отягощенным генеалогическим анамнезом по патологии ОМС у родственников 1 и 2 степени родства представлен в Таблице 25.

Таблица 25 - Факторы риска развития острого ПН у детей, при сопоставлении первой группы с контрольной группой по патологии ОМС, RR (95% ДИ)

Заболевания	RR	ДИ 95%	p
НДМП у родственников 2 степени родства	22,64	3,08-166,19	=0,002
МКБ у матери	7,54	0,90-62,74	=0,06
Хронический ПН у родственников 2 степени родства	5,28	0,14-24,43	=0,03
НДМП у родственников 1 степени родства	5,03	1,45-17,40	=0,01
МКБ у родственников 2 степени родства	4,52	0,95-21,57	=0,05
Аномалии или пороки развития ОМС у родственников 1 степени родства	3,01	0,28-32,44	=0,3
Хронический ПН у матери	2,51	0,62-10,07	=0,1
Аномалии или пороки развития ОМС у родственников 2 степени родства	2,26	0,39-13,08	=0,3
Хронический ПН у отца	1,50	0,03-74,42	=0,8
Хронический цистит у матери	1,50	0,46-4,95	=0,4
МКБ у отца	1,50	0,03-74,42	=0,8

Самое значимое увеличение риска развития острого ПН отмечено при выявлении в генеалогическом анамнезе детей НДМП у родственников 2 степени родства (более чем в 22 раза). Более чем в 5 раз увеличивались риски при выявлении хронического ПН у родственников 2 степени родства и НДМП у родственников 1 степени родства. МКБ у родственников 2 степени родства увеличивала риски развития острого ПН более чем в 4 раза. Остальные патологии ОМС у родственников первой и второй степени родства не имели статистически значимого влияния на увеличение рисков развития острого ПН.

Для выявления факторов риска развития ХВПН у детей второй группы с отягощенным генеалогическим анамнезом по патологии ОМС у родственников первой и второй степени родства было проведено сопоставление генеалогического анамнеза родственников 1-2 степени родства с генеалогическим анамнезом по патологии ОМС у родственников первой и второй степени родства детей контрольной группы (Таблица 26).

Таблица 26 - Факторы риска развития ХВПН у детей, при сопоставлении второй группы с контрольной группой по патологии ОМС, RR (95% ДИ)

Заболевания	RR	ДИ 95%	p
Хронический ПН у родственников 2 степени родства	18,19	4,60-71-84	<0,0001
НДМП у родственников 2 степени родства	17,83	2,51-126,51	<0,001
Аномалии или пороки развития МС у родственников 1 степени родства	15,57	2,19-110,70	<0,001
Аномалии или пороки развития МС у родственников 2 степени родства	10,47	2,63-41,69	<0,001
Хронический ПН у матери	9,71	3,17-29,78	<0,001
Хронический пиелонефрит у отца	9,42	0,57-155,40	=0,1
МКБ у отца	8,85	0,53-146,37	=0,1
НДМП у родственников 1 степени родства	6,98	2,26-21,53	<0,01
МКБ у матери	5,37	0,73-39,54	=0,09
МКБ у родственников 2 степени родства	4,38	1,07-17,92	<0,01
Хронический цистит у матери	2,60	1,07-6,32	<0,01

Более чем в 10-15 раз увеличивались риски развития ХВПН у детей с отягощенностью генеалогического анамнеза по хроническому ПН и НДМП у родственников 2 степени родства, а также аномалий или пороков развития ОМС у родственников 1-2 степени родства. Практически в 10 раз увеличивались риски развития ХВПН у детей при наличии у матерей хронического ПН. Значительно меньшее влияние оказывало выявление в генеалогическом анамнезе НДМП у родственников 1 степени родства (более чем в 6 раз), МКБ у родственников 2 степени родства (более чем в 4 раза) и хронический цистит у матерей (более чем в 2 раза).

Была проведена оценка генеалогического анамнеза по нозологической структуре патологии органов ЖКТ у родственников первой степени родства в изучаемых группах детей (Таблица 27).

Таблица 27 – Нозологическая структура патологии органов ЖКТ у родственников первой степени родства детей (n=632) всех изучаемых групп, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	χ2	Уровень p
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	7 (13,720	34 (12,5)	37 (15,94)	11 (14,28)	3-4 0,122	= 0,727
					1-3 0,157	= 0,692
					2-3 1,230	= 0,268
					1-2 0,058	= 0,810
					1-4 0,008	= 0,929
					2-4 0,170	= 0,680
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	2 (3,92)	23 (8,45)	16 (6,89)	5 (6,49)	3-4 0,015	= 0,903
					1-3 0,621	= 0,431
					2-3 0,426	= 0,514
					1-2 1,237	= 0,267
					1-4 0,393	= 0,531
					2-4 0,313	= 0,576
Функциональ-ные нарушения ЖКТ с запором	5 (9,80)	61 (22,42)	29 (12,5)	3 (3,89)	3-4 4,610	= 0,032
					1-3 0,287	= 0,592
					2-3 3,513	= 0,061
					1-2 4,209	= 0,041
					1-4 1,827	= 0,177
					2-4 13,760	= 0,001
Функциональ-ные нарушения ЖКТ с диареей	6 (11,76)	21 (7,72)	22 (9,48)	-	3-4 7,861	= 0,005
					1-3 0,244	= 0,621
					2-3 0,498	= 0,481
					1-2 0,917	= 0,339
					1-4 9,504	= 0,003
					2-4 6,325	= 0,012
Желчекаменная болезнь	3 (5,88)	22 (8,08)	10 (4,31)	2 (2,59)	3-4 0,454	= 0,500
					1-3 0,236	= 0,627
					2-3 3,005	= 0,083
					1-2 0,293	= 0,589
					1-4 0,882	= 0,348
					2-4 2,825	= 0,093

Сравнительный анализ между первой и второй группой выявил значительное преобладание функциональных нарушений ЖКТ, сопровождающихся развитием запора у родителей ($\chi2$=4,209; p=0,041) пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом.

При сравнении второй группы с контрольной группой получено значимое преобладание ФН ЖКТ с запором ($\chi2$=13,760; p=0,001) и с ФН ЖКТ с диареей ($\chi2$=6,325; p=0,012) у родителей пациентов с ХВПН, в сравнении с родителями контрольной группы детей.

Сопоставление первой группы с контрольной группой показало увеличение количества ФН ЖКТ с диареей у родителей пациентов с острым ПН ($\chi2$=9,504; p=0,003), чем у родителей детей контрольной группы.

Сопоставление группы сравнения с контрольной группой выявило больший уровень наличия функциональных нарушений ЖКТ сопровождающихся диареей ($\chi2$=7,861; p=0,005) или запором ($\chi2$=4,610; p=0,032) у родителей пациентов с ИМВП, в сравнении с родителями детей контрольной группы.

Важным является факт схожей наследственной предрасположенности по заболеваниям ЖКТ для развития всех микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы, однако максимальная значимость выявлена для реализации ХВПН.

У родственников первой степени родства проведено сопоставление генеалогического анамнеза по заболеваниям желудочно-кишечного тракта между группой сравнения и контрольной группой, для выявления факторов риска развития ИМВП (Таблица 28).

Не выявлено статистически значимых рисков развития ИМВП при выявлении у родственников первой степени родства язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гастрита, дуоденита, гастродуоденита, желчекаменной болезни и функциональных нарушений ЖКТ с диареей.

Таблица 28 - Факторы риска развития ИМВП у детей, при сопоставлении группы сравнения с контрольной группой по патологии ЖКТ, RR (95% ДИ)

Заболевания ЖКТ у родственников 1 степени родства	RR	ДИ 95%	p
ФН ЖКТ с диареей	15,06	0,92-245,44	=0,06
ФН ЖКТ с запором	3,20	1,00-10,23	=0,04
ЖКБ	1,65	0,37-7,40	=0,5
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	1,11	0,59-2,07	=0,7
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	1,06	0,40-2,80	=0,9

При выявлении ФН ЖКТ с запором у родственников первой степени родства риск развития ИМВП увеличивался более чем в 3 раза.

У родственников первой степени родства проведено сопоставление генеалогического анамнеза по заболеваниям ЖКТ между первой и контрольной группами, для выявления факторов риска развития острого ПН (Таблица 29).

Таблица 29 - Факторы риска развития острого ПН у детей, при сопоставлении первой группы с контрольной группой по патологии ЖКТ, RR (95% ДИ)

Заболевания	RR	ДИ 95%	p
ФН ЖКТ с диареей	19,5	1,12-338,80	=0,04
ФН ЖКТ с запором	2,51	0,62-10,07	=0,1
ЖКБ	2,26	0,39-13,08	=0,3
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	0,96	0,39-2,31	=0,9
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	0,60	0,12-2,99	=0,5

Наличие ФН ЖКТ с диареей в генеалогическом анамнезе среди родственников 1 степени родства увеличивало риск развития острого пиелонефрита более чем в 19 раз.

У родственников первой степени родства проведено сопоставление генеалогического анамнеза по заболеваниям ЖКТ между второй и контрольной группами, для выявления факторов риска развития ХВПН (Таблица 30).

Таблица 30 - Факторы риска развития ХВПН у детей, при сопоставлении второй группы с контрольной группой по патологии ЖКТ, RR (95% ДИ)

Заболевания ЖКТ у родственников 1 степени родства	RR	ДИ 95%	p
ФН ЖКТ с диареей	12,28	0,75-200,54	=0,07
ФН ЖКТ с запором	5,75	1,85-17,83	<0,001
Желчекаменная болезнь	3,11	0,74-12,95	=0,5
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	1,30	0,51-3,31	=0,5
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	0,87	0,46-1,65	=0,4

Более чем в 5 раз увеличивались риски развития ХВПН у детей с отягощенностью генеалогического анамнеза по ФН ЖКТ с запором у родственников 1 степени родства.

Была проведена оценка генеалогического анамнеза по патологии ССС у родственников первой степени родства в изучаемых группах детей (Таблица 31).

Таблица 31 - Нозологическая структура патологии органов ССС у родственников первой степени родства детей (n=632) изучаемых группах, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	Группа контроля 1 n=77 (4)	$\chi 2$	Уровень p
Артериальная гипертензия	7 (13,72)	83 (30,51)	40 (17,24)	14 (18,18)	3-4 0,035	= 0,851
					1-3 0,373	= 0,542
					2-3 11,957	= 0,001
					1-2 6,023	= 0,015
					1-4 0,44	= 0,506
					2-4 4,548	= 0,033
Ишемическая болезнь сердца	1 (1,96)	7 (2,57)	4 (1,72)	1 (1,29)	3-4 0,066	= 0,798
					1-3 0,013	= 0,908
					2-3 0,423	= 0,516
					1-2 0,067	= 0,797
					1-4 0,087	= 0,768
					2-4 0,435	= 0,510
Врожденный порок сердца	2 (3,92)	13 (4,77)	5 (2,15)	2 (2,59)	3-4 0,051	= 0,822
					1-3 0,541	= 0,463
					2-3 2,504	= 0,114
					1-2 0,071	= 0,790
					1-4 0,178	= 0,674

Не выявлено статистически значимых различий при сопосавлении группы сравнения и контрольной группы, а также первой группы с группой сравнения и контрольной группой по патологии ССС у родственников первой степени родства.

Сравнение родственников первой степени родства первой и второй групп позволило выявить больший уровень артериальной гипертензии (АГ) ($\chi2$=6,023; p=0,015), развивших ХВПН, чем у родителей детей развивших острый ПН.

Сопоставление второй группы с группой сравнения, контрольной группой также подтвердило преобладание АГ у родителей второй группы, по сравнению с родителями пациентов с ИМВП ($\chi2$=11,957; p=0,001) и родителями детей контрольной группы ($\chi2$=4,548; p=0,033.

Для выявления факторов риска развития ИМВП у детей группы сравнения с отягощенным генеалогическим анамнезом по патологии сердечно-сосудистой системы у родственников первой степени родства проведено сопоставление с данными контрольной группы (Таблица 32).

Таблица 32 - Факторы риска развития ИМВП у детей, при сопоставлении группы сравнения с контрольной группой по патологии ССС, RR (95% ДИ)

Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников 1 степени родства	RR	ДИ 95%	p
Ишемическая болезнь сердца	1,32	0,15-11,69	=0,7
Артериальная гипертензия	0,94	0,54-1,64	=0,8
Врожденный порок сердца	0,82	0,16-4,19	=0,8

Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников первой степени родства, отягощающие генеалогический анамнез детей, не увеличивали риски развития ИМВП.

Такой же сравнительный анализ проведен между группой с острым пиелонефритом и контрольной группой (Таблица 33).

Таблица 33 - Факторы риска развития острого ПН у детей, при сопоставлении первой группы с контрольной группой по патологии ССС, RR (95% ДИ)

Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников 1 степени родства	RR	ДИ 95%	p
Ишемическая болезнь сердца	1,50	0,09-23,59	=0,7
Врожденный порок сердца	1,50	0,21-10,37	=0,6
Артериальная гипертензия	0,75	0,32-1,74	=0,5

Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников первой степени родства, отягощающие генеалогический анамнез детей, не увеличивали риски развития острого пиелонефрита.

Для выявления факторов риска развития ХВПН у детей второй группы с отягощенным генеалогическим анамнезом по патологии сердечно-сосудистой системы у родственников первой степени родства проведено сопоставление с данными контрольной группы (Таблица 34).

Таблица 34 - Факторы риска развития ХВПН у детей, при сопоставлении второй группы с контрольной группой по патологии ССС, RR (95% ДИ)

Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников 1 степени родства	RR	ДИ 95%	p
Артериальная гипертензия	1,67	1,01-2,78	=0,04
Ишемическая болезнь сердца	1,98	0,24-15,86	=0,5
Врожденный порок сердца	1,84	0,42-7,97	=0,4

Среди заболеваний ССС, выявленных у родственников 1 степени родства, только наличие АГ в 1,67 раза увеличивало риск развития ХВПН у детей.

Была проведена оценка генеалогического анамнеза по нозологической структуре аллергологической (атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз) и эндокринологической патологии (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 1 и 2 типа) у родственников первой степени родства в изучаемых группах детей.

Аллергологическая и эндокринологическая патология имела незначительную распространенность и не отличалась между изучаемыми группами, с учетом этого факторы риска развития ИМВП и ХВПН у детей изучемых групп не имели статистически значимых различий.

Хроническая ЛОР патология у родственников первой степени родства не влияла на риск развития ИМВП (RR=1,18 ДИ 0,53-2,63, p=0,6) и острого пиелонефрита (RR=1,29 ДИ 0,46-3,63, p=0,6). Однако хронические заболевания ЛОР-органов у родственников первой степени родства более чем в 3 раза увеличивали риски развития ХВПН у детей (RR=3,31 ДИ 1,59-6,87, p=0,001).

Онкологическая патология у родственников первой степени родства не влияла на риск развития ИМВП (RR=0,96 ДИ 0,49-1,88, p=0,9), острого пиелонефрита (RR=1,20 ДИ 0,51-2,85, p=0,6) и ХВПН (RR=1,30 ДИ 0,68-2,45, p=0,4) при сравнении с контрольной группой.

Проведена оценка заболеваний родственников 1 и 2 степени родства, отягощающих генеалогический анамнез детей, которые по полученным данным могли иметь связь с развитием ИМВП, острого пиелонефрита и ХВПН. Оценивался признак r – частота анализируемого показателя в группах ($0 < r < 1,0$). Значимость признаков – $p < 0,05$–$p < 0,0001$.

При многофакторном дисперсионном анализе выявлены особенности генеалогического анамнеза, которые имели достоверную связь с развитием микробно-воспалительных заболеваний ОМС (в порядке убывания значимости признака)

Группа сравнения – ИМВП: ФН ЖКТ с запором.

Первая группа – Острый пиелонефрит: НДМП у родственников 1-2 степени родства, хронический пиелонефрит и МКБ у родственников 2 степени родства, ФН ЖКТ с диареей.

Вторая группа – Хронический вторичный пиелонефрит: хронический пиелонефрит у родственников 2 степени родства, НДМП у родственников 2 степени родства, аномалии или пороки развития органов мочевой системы у

родственников 1 и 2 степени родства, хронический пиелонефрит у матери, МКБ у родственников 2 степени родства, ФН ЖКТ с запором, хронические заболевания ЛОР-органов у родственников первой степени родства, артериальная гипертензия у родителей.

Для реализации ИМВП более значимыми оказались нарушения моторики желудочного тракта и дисбиотические состояния кишечника у родственников 1 степени родства, также не выявлено значимой связи с заболеваниями органов мочевой системы. Отсутствуют статистически значимые различия между контрольной группой и группой сравнения по отягощённости наследственности аномалиями или пороками развития мочевой системы среди родственников 1 и 2 степени родства. Эта особенность может быть объяснена тем, что при наличии дополнительных предрасполагающих факторов со стороны пациента, вероятность развития острого или хронического пиелонефрита у ребенка с отягощенной наследственностью по патологии органов мочевой системы будет значительно выше, что и подтверждается выявленными статистически значимыми рисками развития острого пиелонефрита или ХВПН у данной когорты детей.

Значимым оказалось влияние на развитие острого и хронического вторичного пиелонефрита наличие у родственников не только первой, но и второй степени родства таких патологий как хронический пиелонефрит, аномалии или пороки развития мочевой системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Большая значимость отягощенности генеалогического анамнеза по родственникам второй степени родства может быть объяснена большим количеством данной категории родственников, а также сроками реализации патологических состояний, так, например, у более старших сибсов или бабушек с дедушками данная патология уже имеет медицинское подтверждение.

Крайне важной оказалась связь хронических заболеваний ЛОР-органов у родственников пациентов с риском развития хронического вторичного пиелонефрита. Возможно, это подтверждает значимость санации хронических очагов инфекции не только для самих пациентов и для их родственников, а также

влияние микробиоты респираторного тракта на хроническую патологию мочевой системы, через ассоциацию между кишечной и респираторной микробиотой, так называемой кишечно-легочной осью [153].

Немаловажным фактором оказалось наличие патологии ЖКТ у родителей детей для развития всех изучаемых микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы.

Важно, что среди значимых патологий у родственников 1 и 2 линии родства для развития острого и ХВПН у детей были заболевания с нарушением уродинамики и перистальтики ЖКТ, которые как известно сопровождаются нарушением микробиоты кишечника [21, 45, 132, 381]. В настоящее время проводится много исследований, расширяющих наши знания о роли и важности микробиоты слизистых и кишечника. В последние годы появились исследования, доказывающие влияние нарушений микробиоты на интенсивность прогрессирования хронической болезни почек [119, 370], что может свидетельствовать о необходимости коррекции микробиоты кишечника у матерей и пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом, для снижения степени прогрессирования ХБП.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в развитии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей значительную роль играют наследственные факторы.

3.4. Оценка влияния коморбидной патологии у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы

Наличие сопутствующей патологии, имеющей хронических характер, может влиять на время дебюта заболевания, его симптоматику, течение и возможность формирования осложнений или лекарственной устойчивости в связи с необходимостью частого проведения антибактериальной терапии.

Проведено изучение коморбидной патологии у детей с ИМВП и различными формами пиелонефрита (Таблица 35).

Таблица 35 - Харатеристика сопутствующей патологии у детей (n=555) изучаемых групп, n (%)

Группы нозологий	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	$\chi 2$	Уровень p
Патология ЖКТ	11 (21,56)	87 (31,98)	30 (12,93)	1-3 2,518	= 0,113
				2-3 25,502	<0,001
				1-2 2,05	= 0,138
Хронические заболевания ЛОР органов	5 (9,80)	98 (36,02)	22 (9,48)	1-3 0,005	= 0,944
				2-3 48,640	<0,001
				1-2 11,776	= 0,001
Аллергические заболевания	6 (11,76)	59 (21,69)	17 (7,32)	1-3 1,102	= 0,294
				2-3 20,172	<0,001
				1-2 2,633	= 0,105
Ожирение (ИМТ >2SDS)	3 (5,88)	18 (6,61)	8 (3,44)	1-3 0,663	=0,415
				2-3 2,571	= 0,109
				1-2 0,038	= 0,846
Избыток массы тела (ИМТ +1-2SDS)	5 (9,80)	22 (8,08)	3 (1,29)	1-3 11,025	= 0,001
				2-3 12,263	<0,001
				1-2 0,165	= 0,685
Недостаток массы тела (ИМТ<-2SDS)	3 (5,88)	13 (4,77)	6 (2,58)	1-3 1,475	= 0,225
				2-3 1,660	= 0,198
				1-2 0,111	= 0,740
Кариес	7 (13,72)	46 (16,91)	29 (12,50)	1-3 0,057	= 0,812
				2-3 1,924	= 0,165
				1-2 0,318	= 0,573
Неспецифический вульвит или баланит, баланопостит	24 (47,05)	67 (24,63)	118 (50,86)	1-3 0,242	= 0,623
				2-3 37,078	<0,001
				1-2 10,674	= 0,002

Сопутствующие диагнозы выявлялись при обследовании в стационаре, по данным клинико-лабораторных методов исследования и консультации узких специалистов (ЛОР, гастроэнтеролог, гинеколог, уролог, эндокринолог), данным предоставленных выписок, результатам анализа амбулаторных карт пациента.

Структура сопутствующей патологии группы сравнения и первой группы была очень схожей. Течению ИМВП и острого ПН наиболее часто сопутствовали проявления неспецифического вульвита или баланита/баланопостита (50,86% и

47,05%, соответственно). На втором месте по частоте встречаемости в группе сравнения и первой группе находилась патология ЖКТ (12,93% и 21,56%, соответственно). На втором месте по частоте встречаемости в группе сравнения и первой группе находилась патология ЖКТ (12,93% и 21,56%, соответственно). Практически с одинаковой частотой выявлялись хронические заболевания ЛОР органов (9,48% и 9,80% соответственно) и кариес (12,50% и 13,72%, соответственно). Не было получено достоверных различий по таким патологиям как аллергические заболевания, ожирение и недостаток массы тела. Однако количество детей с избыточной массой тела (ИМТ +1-2 SDS) значимо преобладало в первой группе пациентов ($\chi2$=11,025, p=0,001). При сопоставлении группы сравнения со второй группой получены более значимые различия по структуре сопутствующей патологии. Во второй группе выявлено существенное преобладание патологии ЖКТ ($\chi2$=25,502, p=0,001), аллергических заболеваний ($\chi2$=20,172, p=0,001) и хронических заболеваний ЛОР органов ($\chi2$=48,640, p=0,001). При сопоставлении группы сравнения с первой группой получены различия по частоте выявления пациентов с избыточной массой тела ($\chi2$=12,263, p=0,001). А вот ситуация с наличием в качестве сопутствующей патологии неспецифического вульвита или баланита/баланопостита была противоположна, отмечалась более низкая частота этой патологии у детей с ХВПН по сравнению с пациентами группы сравнения ($\chi2$=37,078, p<0,001) и детьми с острым ПН ($\chi2$=10,674, p=0,002).

Крайне важно было провести сравнение первой и второй групп, которое выявило достоверное увеличение частоты выявления хронических ЛОР заболеваний у пациентов с ХВПН ($\chi2$=48,640, p=0,001), при сравнении с детьми с острым ПН. Интересным оказался факт, что меньшая частота неспецифического вульвита или баланита/баланопостита отмечалась у детей с ХВПН, чем у детей с острым ПН ($\chi2$=10,674, p=0,002).

Нозологическая характеристика сопутствующей патологии у детей изучаемых групп представлена в Таблице 36.

Таблица 36 - Нозологическая характеристика сопутствующей патологии у детей (n=555) изучаемых групп, n (%)

Сопутствующая патология	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	χ2	Уровень p
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	2 (3,92)	9 (3,30)	5 (2,15)	1-3 0,541	= 0,462
				2-3 0,617	= 0,432
				1-2 0,049	= 0,825
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	1 (1,96)	3 (1,10)	-	1-3 4,565	= 0,033
				2-3 2,574	= 0,109
				1-2 0,258	= 0,612
Функциональные нарушения ЖКТ с запором	4 (7,84)	45 (16,54)	21 (9,05)	1-3 1,474	= 0,225
				2-3 6,176	= 0,013
				1-2 2,527	= 0,112
Функциональные нарушения ЖКТ с диареей	3 (5,88)	11 (4,04)	5 (2,15)	1-3 2,114	= 0,146
				2-3 1,453	= 0,228
				1-2 0,350	= 0,555
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1 (1,96)	19 (6,98)	1 (0,43)	1-3 1,394	= 0,238
				2-3 14,114	= 0,001
				1-2 1,867	= 0,172
Хронический тонзилит	2 (3,92)	43 (15,80)	7 (3,01)	1-3 0,111	= 0,739
				2-3 22,295	<0,001
				1-2 5,061	= 0,025
Хронический аденоидит	3 (5,88)	57 (20,95)	15 (6,46)	1-3 0,024	= 0,877
				2-3 21,470	<0,001
				1-2 6,452	= 0,012
Атопический дерматит	5 (9,80)	33 (12,13)	2 (0,86)	1-3 6,071	= 0,014
				2-3 24,610	<0,001
				1-2 0,224	= 0,636
Бронхиальная астма	-	13 (4,77)	1 (0,43)	1-3 8,916	= 0,003
				2-3 8,766	= 0,003
				1-2 2,540	= 0,112
Поллиноз	1 (1,96)	8 (2,94)	14 (6,03)	1-3 1,382	= 0,240
				2-3 2,870	= 0,091
				1-2 0,152	= 0,697

Была проведена оценка структуры патологии органов ЖКТ у детей с

острым ПН и ИМВП: язвенная болезнь желудка или 12-й кишки чаще диагностировались в группе детей с острым ПН ($\chi2$=4,565, p=0,033). Сопоставление группы сравнения со второй группой, позволило выявить преобладание ФН ЖКТ, сопровождающееся запором ($\chi2$=6,176, p=0,013) и ГЭРБ ($\chi2$=14,114, p=0,001) у детей с ХВПН.

Структура хронических ЛОР заболеваний была представлена хроническим тонзиллитом и хроническим аденоидитом. Не выявлено различий между группой сравнения и первой группой. При сопоставлении группы сравнения с пациентами второй группы, было выявлено, значимо более высокий уровень как хронического тонзиллита ($\chi2$=22,295, p=0,001), так и хронического аденоидита ($\chi2$=21,470, p=0,001) среди детей с ХВПН, чем у пациентов с ИМВП. Также получена статистически значимая разница между первой и второй группой пациентов, с большей частотой выявления хронического тонзиллита ($\chi2$=5,061, p=0,025) и хронического аденоидита ($\chi2$=6,452, p=0,012) среди детей с ХВПН, чем у детей с острым ПН.

Сопоставление группы сравнения со второй группой позволило установить статистически значимо больший уровень аллергических заболеваний в группе детей с ХВПН ($\chi2$=20,172, p=0,001), чем у пациентов с ИМВП.

У пациентов с острым ПН статистически значимо чаще, чем у детей с ИМВП отмечались проявления атопического дерматита ($\chi2$=6,071, p=0,014) и бронхиальной астмы ($\chi2$=8,916, p=0,003). Сопоставление с группой сравнения, детей, имеющих ХВПН, позволило выявить еще большие статистически значимые различия по количеству детей с атопическим дерматитом ($\chi2$=24,610, p=0,001) и бронхиальной астмой ($\chi2$=8,766, p=0,003).

Дополнительно проведена оценка относительного риска развития острого ПН у пациентов с различной коморбидной патологией при сопоставлении детей первой группы и группы сравнения (Таблица 37).

Таблица 37 - Факторы риска развития острого ПН у детей с сопутствующей патологией, RR (95% ДИ)

Сопутствующая патология	RR	ДИ 95%	p
Атопический дерматит	11,37	2,27-56,98	=0,003
Избыток массы тела	7,58	1,87-30,71	=0,004
ГЭРБ	4,54	0,28-71,53	=0,2
ФН ЖКТ с диареей	2,72	0,67-11,05	=0,1
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	1,86	0,36-9,11	=0,4
Ожирение	1,70	0,46-6,20	=0,4
Хронический тонзиллит	1,30	0,27-6,07	=0,7
Недостаток массы тела	1,19	0,58-8,79	=0,23
Кариес	1,09	0,50-2,36	=0,8
Неспецифический вульвит, баланит, баланопостит	0,92	0,67-1,27	=0,6
Хронический аденоидит	0,91	0,27-3,02	=0,6
ФН ЖКТ с запором	0,86	0,31-2,41	=0,7
Поллиноз	0,32	0,04-2,41	=0,06

Среди изученной сочетанной патологии в качестве факторов, повышающих риск развития острого пиелонефрита, выявлены такие патологии как атопический дерматит (более чем в 11 раз) и избыточная масса тела (более чем в 7 раз).

Коээфициенты относительного риска развития ХВПН у пациентов с различной коморбидной патологией при сопоставлении детей второй группы с группой сравнения представлены в Таблице 38.

Относительный риск развития ХВПН статистически значимо повышался при наличии у ребенка таких патологий как ГЭРБ (более чем в 16 раз), атопический дерматит (более чем в 14 раз), поллиноз (более чем в 11 раз), избыточная масса тела (более чем в 6 раз), хронический тонзиллит (более чем в 5 раз), хронический аденоидит (более чем в 3 раза), практически в 2 раза увеличивались риски при наличии у пациента ФН ЖКТ с запором.

Таблица 38 - Факторы риска развития острого ПН у детей с сопутствующей патологией, RR (95% ДИ)

Сопутствующая патология	RR	ДИ 95%	p
ГЭРБ	16,20	2,18-120,13	<0,001
Атопический дерматит	14,07	3,41-58,02	<0,001
Поллиноз	11,08	1,46-84,12	<0,001
Избыток массы тела	6,25	1,89-20,63	=0,001
Хронический тонзиллит	5,23	2,40-11,42	<0,001
Хронический аденоидит	3,24	1,88-5,56	<0,01
Ожирение	1,91	0,85-4,33	=0,08
ФН ЖКТ с диареей	1,87	0,66-5,32	=0,4
Недостаток массы тела	1,84	0,71-4,78	=0,7
ФН ЖКТ с запором	1,82	1,12-2,97	=0,04
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	1,53	0,52-4,51	=0,5
Кариес	1,35	0,88-2,08	=0,6
Неспецифический вульвит, баланит, баланопостит	0,48	0,38-0,61	<0,001

Относительный риск развития ХВПН статистически значимо повышался при наличии у ребенка таких патологий как ГЭРБ (более чем в 16 раз), атопический дерматит (более чем в 14 раз), поллиноз (более чем в 11 раз), избыточная масса тела (более чем в 6 раз), хронический тонзиллит (более чем в 5 раз), хронический аденоидит (более чем в 3 раза), практически в 2 раза увеличивались риски при наличии у пациента ФН ЖКТ с запором.

Значимое увеличение риска развития ХВПН у пациентов с ГЭРБ, может быть объяснено с позиции эмбриогенеза, так как мочевая система человека формируется из дивертикула первичной кишки и мезенхимальной бластемы [5, 37]. Структурно-функциональная связь данных систем может проявляться в реализации у ребенка заболеваний почек и кишечника. В настоящее время встречаются единичные литературные источники, свидетельствующие о том, что при расстройствах двигательной активности желудочно-кишечного тракта возникают нарушения моторики в мочевой системе (лоханки, мочеточники), что

создает условия для нарушения уродинамики и реализации патологических состояний в данных системах органов [6, 32, 37].

В первой и второй группах также выявлялась высокая частота сочетания неспецифического вульвита с ожирением у девочек. Все 3 ребенка с ожирением в первой группе были женского пола и в качестве сопутствующей патологии у них диагностирован неспецифический вульвит. Из 18 детей с ожирением и хроническим вторичным ПН было 15 девочек и у 10 из них диагностирован неспецифический вульвит.

В группе сравнения с избыточной массой тела были 2 девочки и у обоих установлено наличие неспецифического вульвита. Среди пациентов первой группы с избыточной массой тела было 4 девочки (80%) у которых также диагностирован неспецифический вульвит. Во второй группе было 5 мальчиков с избыточной массой тела и у 3-х из них отмечалось развитие баланита или баланопостита. Среди 17 девочек данной группы с избыточной массой тела у 12 (70,5%) диагностирован неспецифический вульвит.

Среди пациентов первой группы выявлена взаимосвязь хронических заболеваний ЛОР органов с кариесом (r=0,60) и избыточной массой тела (r=0,51).

У детей второй группы значительно чаще выявлялись ассоциации хронического аденоидита с такими заболеваниями, как ФН ЖКТ с запором (r=0,54) и ГЭРБ (r=0,84). С точки зрения возможного синергизма нарушения работы сфинктерного аппарата и перистальтики пищевода с нарушением уродинамики в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса дополнительно проводился данный расчет, который подтвердил это предположение (r=0,51).

Проведена оценка частоты выявления у детей наблюдаемых групп сочетанной коморбидной патологии (Таблица 39).

Количество детей с сопутствующей патологий в группе с ХВПН, было статистически значимо (p <0,001) выше, чем в группе детей с ИМВП.

Таблица 39 – Частота коморбидной патологии у детей (n= 555) изучаемых групп, n (%)

Сопутствующая патология	1 группа n=51 (1)	2 группа n=272 (2)	Группа сравнения n=232 (3)	χ2	Уровень p
Не выявлено, n=110	10 (19,7)	36 (13,2)	64 (27,6)	1-3 1,37	= 0,241
				2-3 16,21	<0,001
				1-2 1,42	= 0,233
1 нозология, n=251	26 (50,9)	110 (40,4)	115 (49,6)	1-3 0,033	= 0,856
				2-3 4,22	= 0,040
				1-2 1,95	= 0,162
2 нозологии, n=143	9 (17,6)	91 (33,5)	43 (18,5)	1-3 0,022	= 0,883
				2-3 14,28	<0,001
				1-2 5,02	= 0,275
3 нозологии, n=34	4 (7,9)	22 (8,1)	8 (3,4)	1-3 1,98	= 0,159
				2-3 4,81	= 0,029
				1-2 0,003	= 0,953
4 нозологии, n=17	2 (3,9)	13 (4,8)	2 (0,9)	1-3 2,80	= 0,094
				2-3 6,65	= 0,010
				1-2 0,07	= 0,790
Итого:	41 (80,3)	236 (86,8)	168 (72,4)	1-3 1,37	= 0,241
				2-3 16,213	<0,001
				1-2 1,428	= 0,233

У детей с ХВПН статистически значимо реже (p <0,001), чем в группе сравнения (ИМВП), отмечалось отсутствие коморбидной патологии и чаще наличие одного (p=0,040), двух (p<0,001), трех (p=0,029) и четырех сопутствующих заболеваний (p=0,010). У детей с ХВПН статистически значимо чаще выявлялась сопутствующая патология, чем у детей с ИМВП.

Для оценки возможного влияния сопутствующей патологии на частоту обострений ХВПН, у 184 пациентов 2 группы было изучено соотношение между частотой развития обострений ХВПН и встречаемости сопутствующей патологии, которая могла бы способствовать рецидиву заболевания (Таблица 40).

Таблица 40 – Зависимость частоты рецидивирования ХВПН у детей 2 группы (n=184) от характера сопутствующей патологии, n (%)

Сопутствующая патология	n	Количество рецидивов в год		
		0-1	2-3	3 и более
Неспецифический вульвит или баланит/баланопостит	67	25 (37,3)	18 (26,9)	24 (35,8)
Хронический аденоидит	57	10 (17,5)	14 (24,6)	33 (57,9)
ФН ЖКТ с запором	45	9 (20,0)	19 (42,2)	17 (37,8)
Хронический тонзиллит	43	9 (20,9)	13 (30,2)	21 (48,9)
Атопический дерматит	33	10 (30,3)	18 (54,5)	5 (15,2)
Избыток массы тела (ИМТ +1-2 SDS)	22	10 (45,5)	7 (31,8)	5 (22,7)
ГЭРБ	19	5 (26,3)	10 (52,6)	4 (21,1)
Бронхиальная астма	13	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
Язвенная болезнь желудка или 12-й к-ки	3	2 (66,7)	1 (33,3)	-

Не оказывало влияние на частоту рецидивирования ХВПН наличие язвенной болезни желудка или 12-й кишки, ГЭРБ, атопического дерматита, бронхиальной астмы, избыточной массы тела и неспецифического вульвита, баланита. Превалирование у детей с ХВПН данных заболеваний может поддерживать хроническое течение ПН при любой частоте рецидивов. К заболеваниям, повышающим риск рецидивирования были отнесены ФН ЖКТ с запором (RR=3,40; 95% CI 1,37-8,42; p=0,01), хронический тонзилит (RR=2,33; 95% CI 1,21-4,49; p=0,001), хронический аденоидит (RR=3,30; 95% CI 1,80-6,04; p=0,003). Выявление сопутствующей патологии у пациентов с ХВПН, требует обязательного лечения у гастроэнтеролога и отоларинголога, с целью нормализации моторной функции ЖКТ и санации хронических очагов инфекции ЛОР-органов, что предупредит развитие рецидивов у детей с ХВПН.

Дополнительно проведена оценка сопутствующей патологии у детей с часто (более 1 рецидива в год) и редко рецидивирующим(не более 1 рецидива в год) течением ХВПН (Таблица 41).

Таблица 41 – Характер сопутствующей патологии у детей (n=184) с частыми и редкими рецидивами ХВПН, n (%)

Сопутствующая патология	n	Редко рецидивирующие	Часто рецидивирующие
Неспецифический вульвит или баланит/баланопостит	67	25 (37,3)	42 (62,7)
Хронический аденоидит	57	10 (17,5)	47 (82,5)
ФН ЖКТ с запором	45	9 (20,0)	36 (80,0)
Хронический тонзиллит	43	9 (20,9)	34 (79,1)
Атопический дерматит	33	10 (30,3)	23 (69,7)
Избыток массы тела (ИМТ +1-2 SDS)	22	10 (45,5)	12 (54,5)
ГЭРБ	19	5 (26,3)	14 (73,3)
Бронхиальная астма	13	7 (53,8)	6 (46,2)
Язвенная болезнь желудка или 12-й кишки	3	2 (66,7)	1 (33,3)

Среди детей с часто рецидивирующим ХВПН статистически значимо чаще отмечались дети с атопическим дерматитом (p=0,0006), ФН ЖКТ с запором (p=0,001), ГЭРБ (p=0,001), хроническим тонзиллитом (p=0,001), хроническим аденоидитом (p=0,001), неспецифическим вульвитом или баланитом / баланопоститом (p=0,001). Ожидаемо в данном списке наличие заболеваний ЖКТ, атопического дерматита, ЛОР органов, однако влияние вульвита или баланита/баланопостита на частоту рецидивов при отсутствии данной патологии среди значимо увеличивающих риск развития ХВПН, потребовало дополнительного анализа. Обоснование данного факта было получено при выявлении высокой степени корреляционной связи между вульвитом или баланитом/баланопоститом и избыточной массой тела (r=0,81, p <0,001), а также с атопическим дерматитом (r=0,73, p <0,01). Следовательно, вклад вульвита или баланита/баланопостита в частоту рецидивирования ХВПН связан с сопутствующими заболеваниями, на фоне которых часто развивается ХВПН.

Таким образом, при анализе роли сопутствующей патологии в развитии и рецидивировании инфекционно-воспалительной патологии ОМС выявлены

следующие факторы. Так, для пациентов с ИМВП и острым пиелонефритом частота сопутствующей патологии была ниже, чем у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Самой частой сопутствующей патологией в группе сравнения и первой группе выступает неспецифический вульвит или баланит/баланопостит. Можно полагать, что для развития ИМВП и острого пиелонефрита восходящий путь инфицирования мочевой системы является доминирующим. Однако для обострений хронического вторичного пиелонефрита данный путь распространения микроорганизмов является значимым при развитии его на фоне избыточной массы тела или атипического дерматита. Важно отметить высокую частоту сочетания ожирения и избыточной массы тела у детей женского пола с неспецифическим вульвитом во всех группах. При этом не отмечено связи развития неспецифического баланита/баланопостита с ожирением или избыточной массой тела у детей мужского пола.

Для пациентов с ХВПН ведущей сопутствующей патологией были атопический дерматит, ФН ЖКТ с запором, ГЭРБ, хронический тонзиллит и аденоидит.

Таким образом, для детей с хроническим вторичным пиелонефритом на первый план выходят нарушения микробиоты слизистых и кожи, нарушение перистальтики ЖКТ, а также наличие хронических очагов инфекции в носоглотке.

Выявление у пациентов с ХВПН в качестве сопутствующей патологии атопического дерматита, ФН ЖКТ с запором, хронического тонзиллита или хронического аденоидита позволяет отнести их к группе высокого риска по развитию часто рецидивирующего течения ПН, что обосновывает включение в план ведения данных пациентов наблюдение и лечение у соответствующих узких специалистов.

Глава 4. Микробиологическая характеристика возбудителей и антибиотикочувствительность у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы

Постоянно обновляемые знания о современных особенностях микробного спектра мочи и определение чувствительности к антибиотикам необходимы для правильной терапевтической тактики у детей с ИМВП и ПН [4, 17, 21].

4.1. Микробиологическая характеристика спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы

Изучены особенности микробного пейзажа мочи и распределение выделенных микроорганизмов на грамотрицательную и грамположительную флору в 9624 пробах мочи у 8147 детей от 1 года до 17 лет 11 месяцев с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг (Таблица 42).

Таблица 42 – Распределение уропатогенов в пробах мочи (n=3682) в зависимости от окраски по Граму в 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Грамотрицательная флора	596 (70,9)	712 (69,4)	505 (71,5)	507 (75)	343 (79,2)
Грамположительная флора	245 (29,1)	314 (30,6)	201 (28,5)	169 (25)	90 (20,8)
Всего образцов мочи	841	1026	706	676	433

В большинстве проб был получен рост грамотрицательной флоры 72,3% (n=2663), грамположительная флора составила 27,7% (n=1019). Среди нозологических вариантов микробно-воспалительных заболеваний МС проб от пациентов с ИМВП составила 32,3% (n=1189), с острым ПН - 23,5% (n=865) и с ХВПН - 44,2% (n=1628). В диагностически значимом титре (>10^3 КОЕ/мл) бактериурия определялась в 38,25% (n=3682) проб, полученных от 2932

пациентов. Проведена оценка общей структуры уропатогенов выделенных от детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС (Таблица 43).

Таблица 43 - Структура уропатогенов в пробах мочи (n=3682) у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Escherichia coli	230 (27,4)	266 (25,9)	239 (33,8)	253 (37,4)	163 (37,6)
Klebsiella pn.	98 (11,6)	103 (10)	101 (14,3)	124 (18,3)	75 (17,4)
Klebsiella oxytoca	13 (1,5)	11 (1,1)	17 (2,4)	21 (3,1)	9 (2,1)
Proteus mirabilis	61 (7,4)	57 (5,6)	65 (9,2)	34 (5,1)	31 (7,2)
Pseudomonas aer.	75 (8,9)	78 (7,7)	53 (7,5)	53 (7,8)	52 (12)
Pseudomonas putida	89 (10,6)	116 (11,4)	2 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,2)
Acinetobacter sp.	19 (2,3)	48 (4,7)	8 (1,2)	7 (1,1)	3 (0,7)
Enterobacter cloacae	11 (1,3)	33 (3,2)	20 (2,8)	14 (2,1)	9 (2,1)
Enterococcus spp.	135 (16)	30 (2,9)	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,9)
Enterococcus faecalis	59/7,1	198/19,3	119/16,9	83/12,4	37/8,5
Enterococcus faecium	12 (1,4)	22 (2,1)	12 (1,7)	9 (1,3)	16 (3,7)
Streptococcus ag.	7 (0,8)	17 (1,6)	18 (2,5)	2 (0,2)	2 (0,5)
Staphylococcus haemol.	8 (0,9)	36 (3,5)	16 (2,3)	23 (3,4)	14 (3,2)
Staphylococcus ep.	19 (2,2)	10 (0,9)	27 (3,8)	44 (6,5)	11 (2,5)
Staphylococcus aureus	5 (0,6)	1 (0,1)	8 (1,2)	7 (1,1)	6 (1,4)

В течение 5 лет проведения исследования преобладала грамотрицательная флора – 69,4-79,2%. Проведенный анализ позволил выявить значительный прирост (p=0,01) частоты высева *Escherichia coli* в 2019-2020 гг., при сравнении с 2016-2017 гг. Анализ динамики высева *Klebsiella pneumoniae* позволил выявить схожие тенденции к увеличению частоты высева (p=0,01) к 2019-2020 годам. *Klebsiella oxytoca* имела стабильный и невысокий процент высева от 1,1 до 3,1%.

В наблюдаемом периоде отмечено волнообразное изменение уровня высева *Proteus mirabilis*. В 2017 году произошло снижение его доли, относительно 2016

года с 7,4% до 5,6%, однако уже в 2018 году зафиксирован достоверный прирост (p=0,004) высева *Proteus mirabilis* до 9,2%. В 2019 году выявлено повторное снижение (p=0,003) доли *Proteus mirabilis* до 5,1% с последующей тенденцией к его повышению в 2020 году до 7,2%.

Pseudomonas aeruginosa имела тенденцию к снижению высева от 2016 до 2018 года, однако с 2019 года отмечен рост и в 2020 году, выявлен статистически значимый прирост (p=0,01) ее количества относительно 2018 года.

Отмечено, что *Pseudomonas putida* в 2016 и 2017 годах имела стабильный уровень высеваемости 10,6-11,4% от общего объема, однако с 2018 года наблюдалось значимое (p=0,001) снижение ее высева до 0,1-0,3%. Менее значимая тенденция (p=0,04) по снижению частоты высева с 2016 года к 2020 году была отмечена для *Acinetobacter sp.*

Установлено увеличение (p=0,007) высева *Enterobacter cloacae* в 2017 году, относительно 2016 года с 1,3% до 3,2%, с незначительным снижением в 2018 году до 2,8% и стабильном уровне в 2019-2020 годах (2,1%).

Среди грамположительной микрофлоры отмечено значительное снижение (p=0,001) доли *Enterococcus spp.* с 16% в 2016 году до 0,1-0,9% в 2018-2020 годах.

Для *Enterococcus faecalis* был зафиксирован статистически значимый (p=0,001) рост в 2018 году по сравнению с 2017 годом, однако в 2020 году уровень высева значимо снизился (p=0,001) и достиг уровня 2016 года.

Enterococcus faecium высевался на устойчивом уровне в 2016-2019 годах, однако в 2020 году выявлен достоверный прирост его уровня (p=0,01) с 1,3% в 2019 году до 3,7% в 2020 году.

С 2017 года отмечена тенденция к увеличению доли высева *Streptococcus ag.*, наиболее значимая (p=0,008) в 2018 году. Однако в 2019 и 2020 годах произошел резкий спад (p=0,001) высева Streptococcus *ag.* до 0,2-0,5%.

Выявлено статистически значимое (p=0,001) повышение высева *Staphylococcus haemol.* с 0,9% в 2016 году до 3,5% в 2017 году, в последующие

годы выявление данного микроорганизма в структуре уропатогенов сохранялось на стабильном уровне 2,3-3,4%.

При оценке частоты высева *Staphylococcus ep.* была выявлена тенденция (p=0,02) к снижению в 2017 году, однако в 2018 и 2019 годах отмечался значимый прирост (p=0,001), сменившийся в 2020 году снижением до уровня 2016 года.

Минимальный уровень высева *Staphylococcus aureus* отмечался в 2017 году, однако с 2018 года частота высева повысилась (p=0,01) и оставалась на стабильном уровне 1,1-1,4%.

В изучаемом пятилетнем периоде была отдельно проанализирована структура грамотрицательной и грамположительной микрофлоры, вызывающей микробно-воспалительные заболевания МС. Доля грамотрицательной микрофлоры у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС за 2016-2020 годы составила 72,3% (n=2663) (Рисунок 4).

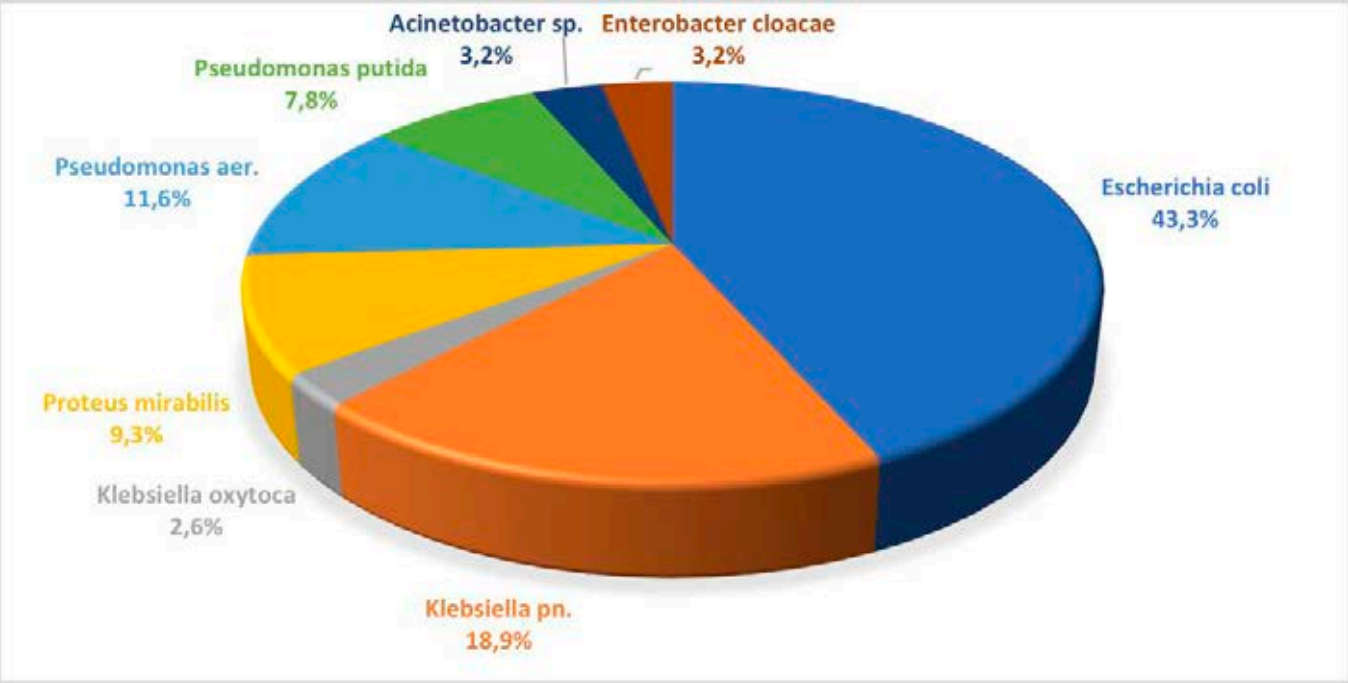


Рисунок 4 - Структура грамотрицательной микрофлоры в пробах мочи (n=2663) у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг., %.

Среди грамотрицательной микрофлоры, высеянной у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг., энтеробактерии составили 74% (n=1971). Доминирующим микроорганизмом среди энтеробактерий 58,4% (n=1151) была *E. Coli*, на втором месте по частоте высева среди энтеробактерий была *Klebsiella pneumoniae* 25,4% (n=501), на третьем месте *Proteus mirabilis* 12,6% (n=248), затем *Enterobacter cloacae* 4,4% (n=87) и доля *Klebsiella oxytoca* составила 3,6% (n=71).

Грамположительная микрофлора составила 27,7% (n=1019) от общего числа выделенных штаммов (Рисунок 5).

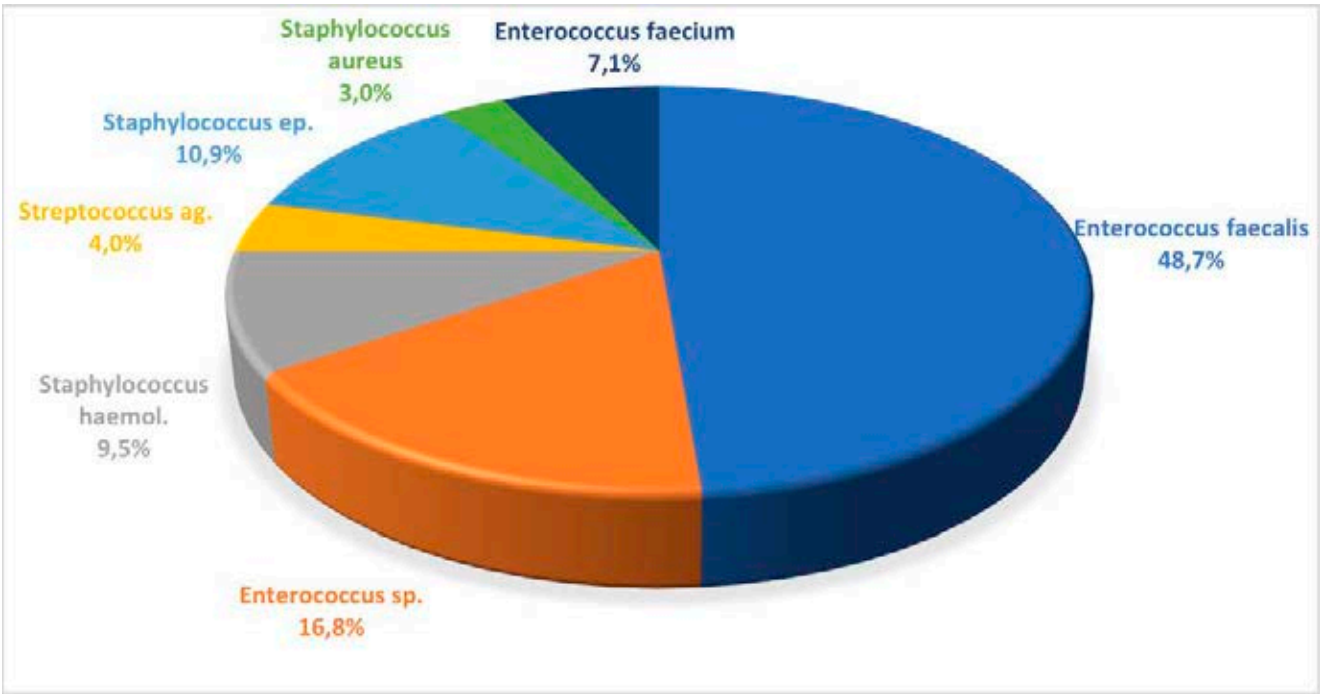


Рисунок 5 - Структура грамположительной микрофлоры у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг, %.

Среди грамположительной микрофлоры преобладающим микроорганизмом был Enterococcus *faecalis* - 48,7%. Вторым по частоте высеваемости был *Enterococcus spp.* - 16,8%, на третьем месте *Staphylococcus ep*. - 10,9%, за которым следовал *Staphylococcus haemol*. - 9,5%.

Представители энтеробактерий явились самым распространенным этиологическим фактором микробно-воспалительных заболеваний МС у детей от 1 года до 17 лет. Однако именно для данной группы микроорганизмов характерно появление продуцентов ESBL и CP, которые устойчивы к большинству антибактериальных препаратов, рекомендованных для эмпирической терапии микробно-воспалительных заболеваний МС у детей.

Проведен анализ выявления β-лактамаз расширенного спектра (ESBL) и карбоненемаз (CP) у *E. Coli*, *Klebsiella pn.*, *Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* от общего количества уропатогенов выделенных от детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС (Рисунок 6).

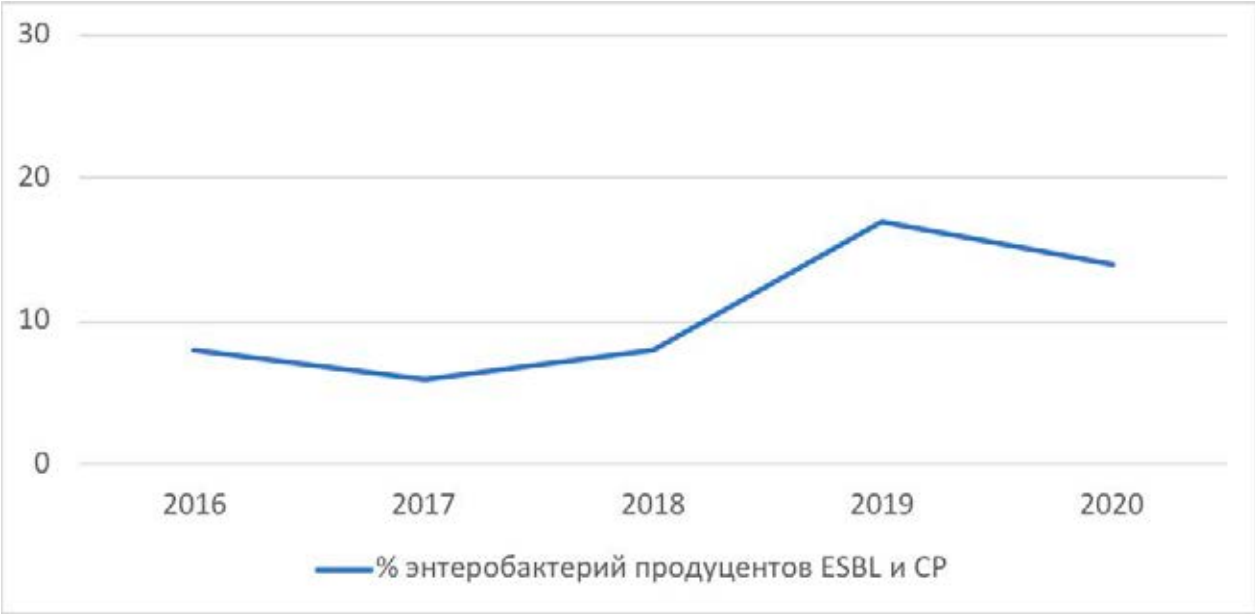


Рисунок 6 - Частота выявления продуцентов ESBL и CP среди энтеробактерий у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг, %.

В 2016-2018 годах отмечалась стабильная доля продуцентов ESBL и CP на уровне 6-8%, однако в 2019 году отмечен выраженный прирост (p=0,001) доли продуцентов ESBL и CP до 17%, в 2020 году произошло незначительное снижение до 14%, при сохранении статистически значимой разницы с 2018 годом (p=0,01).

Отдельно проведен анализ доминирующего представителя энтеробактерий - *E. Coli*. Доля продуцентов ESBL от общего количества изолятов с ростом *E. Coli* представлена на рисунке 7.

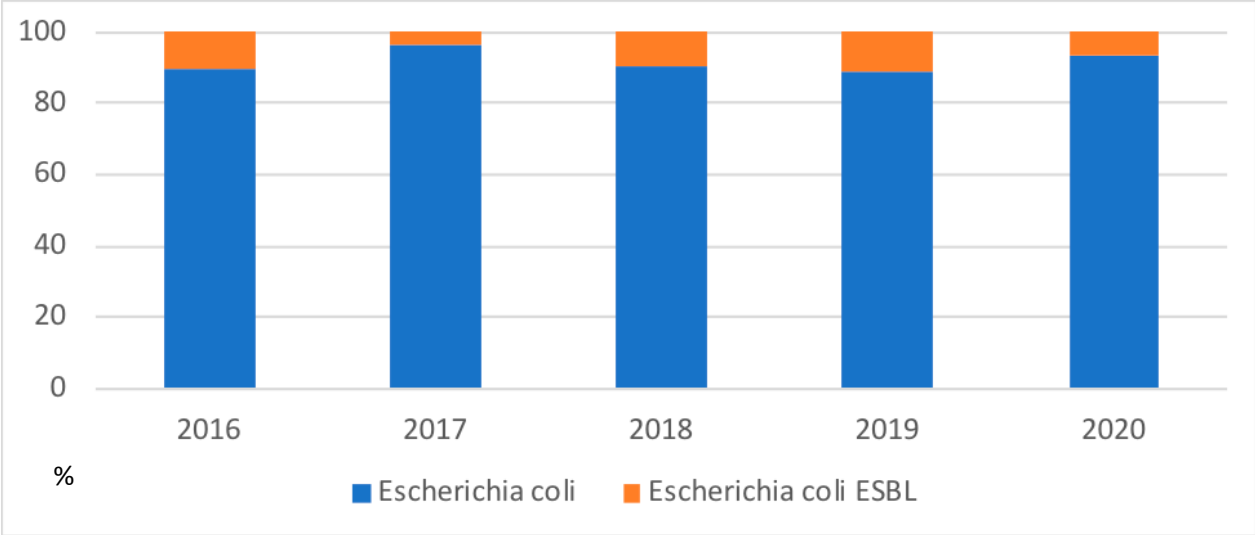


Рисунок 7 - Частота продуцентов ESBL от общего количества *E. Coli* у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг, %.

Число продуцентов ESBL *E. Coli* имело тенденцию к снижению в 2017 году при сравнении с 2016 годом (p=0,006), с достоверным повышением доли в 2018-2019 годах (p=0,008 и p=0,001, соответственно) относительно уровня 2017 года. В 2020 году наметилась тенденция к снижению доли продуцентов ESBL среди всех изолятов *E. Coli*.

Среди изолятов с ростом бактерий рода *Klebsiela* все годы наблюдения преобладающим видом являлась *Klebsiella pneumoniae.*

Проведен анализ выявления β-лактамаз расширенного спектра и карбоненемаз у *Klebsiella pneumoniae* за 2016-2020 гг. (Таблица 44). Оценка доли продуцентов ESBL в 2016-2018 годах позволила выявить статистически значимую (p=0,001) тенденцию к снижению их количества.

Таблица 44 - Частота продуцентов ESBL и CP от общего количества *Klebsiella pneumoniae* в пробах мочи (n=501) за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Klebsiella pn.	88 (89,8)	96 (93,2)	98 (97,1)	83 (67)	53 (70,7)
Klebsiella pn. ESBL	10 (10,2)	7 (6,8)	3 (2,9)	38 (30,6)	20 (26,7(
Klebsiella pn. ESBL+ CP	-	-	-	3 (2,4)	2 (2,6)
Всего образцов мочи	98 (100)	103 (100)	101 (100)	124 (100)	75 (100)

Однако в 2019 году отмечен более чем десятикратный прирост (p <0,001) изолятов продуцирующих ESBL. Кроме того, в 2019 году впервые зафиксировано появление у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы *Klebsiella pn*. одновременно продуцирующей как ESBL, так и CP, доля которых в 2020 году осталась неизменной.

Проведен анализ выявления β-лактамаз расширенного спектра у *Klebsiella oxytoca* за 2016-2020 гг. (Таблица 45).

Таблица 45 - Частота продуцентов ESBL от общего количества *Klebsiella oxytoca* в пробах мочи (n=71) за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Klebsiella oxytoca	12 (92,3)	11 (100)	16 (94,2)	20 (95,3)	8 (89)
Klebsiella oxytoca ESBL	1 (7,7)	-	1 (5,8)	1 (4,7)	1 (11)
Всего образцов мочи	13 (100)	11 (100)	17 (100)	21 (100)	9 (100)

Для *Klebsiella* была характерна стабильно низкая частота высева изолятов продуцирующих ESBL, при этом в 2017 году зафиксировано отсутствие высева *Klebsiella oxytoca ESBL*.

Проведен анализ выявления β-лактамаз расширенного спектра у *Proteus mirabilis* за 2016-2020 гг. (Таблица 46).

Таблица 46 - Частота продуцентов ESBL от общего количества *Proteus mirabilis* в пробах мочи (n=248), за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Proteus mirabilis	59 (96,8)	55 (96,5)	63 (96,9)	33 (97)	29 (93,5)
Proteus mirabilis ESBL	2 (3,2)	2 (3,5)	2 (3,1)	1 (3)	2 (6,4)
Всего образцов мочи с *Proteus mirabilis*	61 (100)	57 (100)	65 (100)	34 (100)	31 (100)

Доля продуцентов ESBL среди *Proteus mirabilis* была стабильной в 2016-2019 годах и составляла 3-3,5% от общего числа уропатогенов. В 2020 году отмечена тенденция к увеличению количества *Proteus mirabilis* продуцентов ESBL, однако она не была статистически значимой (p>0,05).

Проведен анализ выявления β-лактамаз расширенного спектра у *Enterobacter cloacae* за 2016-2020 гг. (Таблица 47).

Таблица 47 - Частота продуцентов ESBL от общего количества *Enterobacter cloacae* в пробах мочи (n=87), за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Enterobacter cloacae	9 (81,8)	29 (87,9)	17 (85)	12 (85,7)	5 (55,5)
Enterobacter cloac. ESBL	2 (18,2)	4 (12,1)	3 (25)	2 (14,3)	4 (45,5)
Всего образцов мочи с *Enterobacter cloacae*	11 (100)	33 (100)	20 (100)	14 (100)	9 (100)

Динамика продуцентов ESBL среди *Enterobacter cloacae* характеризовалась тенденцией снижения изолятов с продукцией ESBL в 2017 году и значимым приростом (p=0,02) их доли к 2020 году.

Количество изолятов с ростом *Pseudomonas aer.*, в том числе продуцирующих СР у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в изучаемом периоде представлено в Таблице 48.

Таблица 48 - Частота продуцентов СР от общего количества *Pseudomonas aer.* в пробах мочи (n=311), за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
Pseudomonas aer.	75 (100)	74 (94,9)	50 (94,3)	49 (92,5)	50 (96,2)
Pseudomonas aer. + CP	-	4 (5,1)	3 (5,7)	4 (7,5)	2 (3,8)
Всего образцов мочи	75 (100)	78 (100)	53 (100)	53 (100)	52 (100)

Синегнойная палочка, продуцирующая СР, не была выявлена в 2016 году, однако с 2017 года отмечается ее выявление с незначительными колебаниями от 3,8 до 7,5% от общей доли изолятов *Pseudomonas aer.*

Общий спектр продуцентов ESBL и/или СР у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС за изучаемый период времени представлен в Таблице 49.

Таблица 49 - Представители продуцентов ESBL и СР в пробах мочи (n=217), за 2016-2020 гг., n (%)

Виды микроорганизмов	Структура выделенных культур по годам				
	2016	2017	2018	2019	2020
E. Coli ESBL	23 (60,6)	10 (37,1)	23 (65,7)	27 (35,5)	10 (24,4)
Klebsiella pn. ESBL	10 (26,4)	7 (25,9)	3 (8,6)	38 (50)	20 (48,7)
Klebsiella pn. ESBL+ CP	-	-	-	3 (3,9)	2 (4,9)
Klebsiella oxytoca ESBL	1 (2,6)	-	1 (2,8)	1 (1,3)	1 (2,4)
Proteus mirabilis ESBL	2 (5,2)	2 (7,4)	2 (5,7)	1 (1,3)	2 (4,9)
Enterobacter cloacae ESBL	2 (5,2)	4 (14,8)	3 (8,6)	2 (2,6)	4 (9,8)
Pseudomonas aer. CP	-	4 (14,8)	3 (8,6)	4 (5,2)	2 (4,9)
Всего образцов мочи	38 (100)	27 (100	35 (100)	76 (100)	41 (100)

По полученным данным, увеличение доли продуцентов ESBL и/или CP в 2019 и 2020 годах в основном происходило за счет прироста *Klebsiella pn. ESBL, Klebsiella pn. + CP*.

Оценка динамики выявления общего количества продуцентов ESBL и/или CP среди представителей семейства Enterobacteriaceae представлена на рисунке 8.

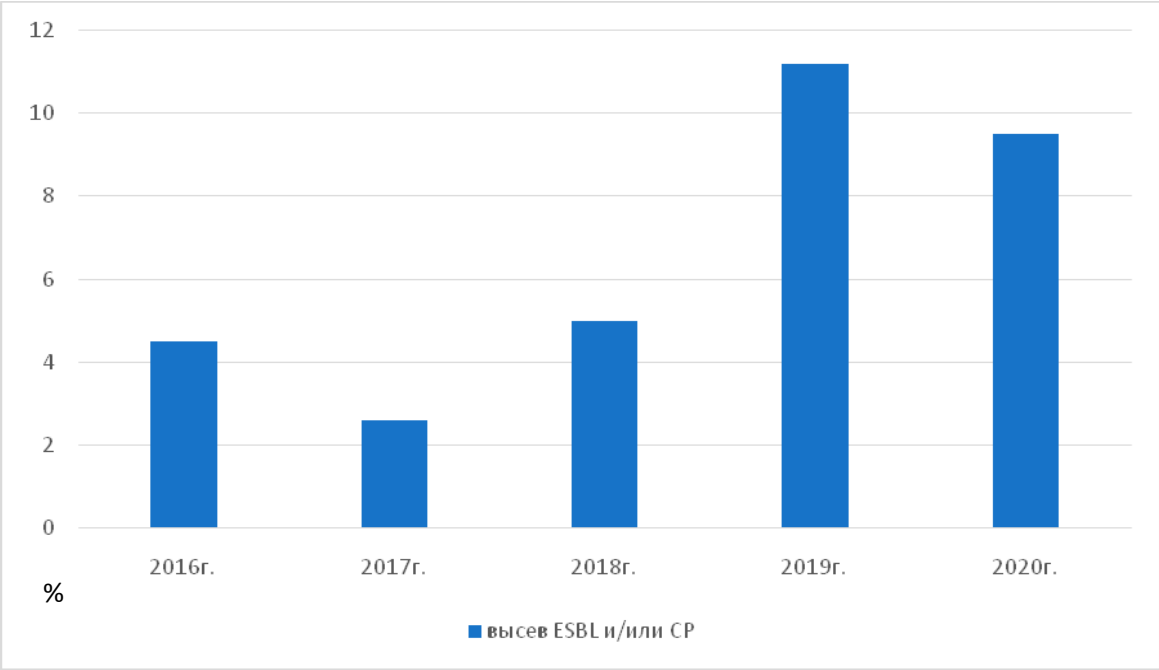


Рисунок 8 – Динамика частоты высева уропатогенов продуцирующих ESBL и/или CP у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг., %.

При оценке динамики выявления продуцентов ESBL и/или CP среди представителей семейства Enterobacteriaceae у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС отмечено существенное увеличение доли данных микроорганизмов с 2018 года (p=0,01) со значительным приростом в 2019-2020 годах (p=0,001).

Пятилетний микробиологический мониторинг микробиологического спектра у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями МС показал, что частота обнаружения различных штаммов уропатогенов периодически меняется. Наиболее значимые изменения по составу уропатогенов произошли в

2019 и 2020 годах, что, вероятно, связано с расширенным применением антибактериальных препаратов в том числе у пациентов с подозрением или течением новой коронавирусной инфекции вызванной вирусом SARS-Cov-2.

Обновление знаний о видовом составе уропатогенов имеет важное значение для подбора этиотропной терапии. С клинической точки зрения важно отметить, что в 2019 и 2020 году отмечено значительное увеличение частоты выявления изолятов продуцирующих ESBL, как среди представителей энтеробактерий, так и других грамотрицательных бактерий. Опасной является и ситуация с выявлением в 2019 и 2020 году среди пациентов, поступающих в нефрологические и урологические отделения стационара, штаммов *Klebsiella pn.* продуцирующих одновременно ESBL и CP.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость регулярного контроля спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам, особенно в период распространения коронавирусной инфекции, при которой широко используются антибиотики, в том числе и из резерва.

4.2. Современное состояние чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы

Изучены особенности и динамика антимикробной чувствительности возбудителей микробно-воспалительных заболеваний МС у детей от 1 года до 17 лет в 2016-2020 гг.

В исследование было включено 9624 результата микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности.

Доминирующей микрофлорой у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы в 2016-2020 гг. были грамотрицательные

бактерии, которые преимущественно были представлены энтеробактериями 74% (n=1971). Однако именно для данной группы микроорганизмов характерно появление продуцентов ESBL и CP, которые устойчивы к большинству антибактериальных препаратов, рекомендованных для эмпирической терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей. В связи с чем был проведен отдельный анализ антибиотикочувствительности у изолятов продуцирующих ESBL и CP.

Была изучена динамика антибиотикорезистентности *E. Coli,* как ведущего возбудителя микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы в 2016-2020 гг. у детей от 1 года до 17 лет, в том числе к препаратам, рекомендуемым для эмпирической терапии ИМС (Таблица 50).

На протяжении изученного пятилетнего периода *E. Coli* сохраняет высокие уровни чувствительности к амоксициллин/клавуланату. Однако с 2017 года отмечается медленная тенденция к появлению умеренно резистентных и увеличению доли резистентных штаммов. В 2020 году частота резистентных штаммов *E. Coli* к амоксициллин/клавуланату достигла 8,6%, что статистически значимо выше (p=0,03) по сравнению с 2016 годом.

Среди цефалоспоринов III поколения было проведено определение антибиотикочувствительности к цефтриаксону и цефотаксиму. С 2018 года регистрируется высокая частота резистентных к цефтриаксону штаммов *E. Coli*, достигая к 2020 году критически низких значений (p=0,001), что не позволяет рекомендовать для применения в настоящее время данный антибактериальный препарат для эмпирической терапии ИМС. Динамика увеличения резистентных штаммов *E. Coli* к цефотаксиму была менее выраженной, однако тоже значимой и за пятилетний период с 4,5% достигла 31,1% (p=0,001).

Таблица 50 - Чувствительность *E.coli* (n=1058) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин +клавулановая кислота	98,1	0	1,9	94,7	1,2	4,1	94,3	1,1	4,5	91,5	1,2	7,3	91,4	0	8,6
Цефтриаксон	100	0	0	100	0	0	88,5	0	11,5	72,3	0	27,7	33,3	0	66,7
Цефотаксим	95,5	0	4,5	84,3	1,2	14,5	86,2	0	13,8	71	0,6	28,4	68,9	0	31,1
Цефепим	75	0	25	0	0	100	12,5	0	87,5	0	0	100	0	0	100
Гентамицин	87,8	0	12,2	88,3	1,2	10,5	88,5	0	11,5	88,9	1,2	9,9	91,9	0	8,6
Амикацин	87,5	0	12,5	94,7	0	5,3	87,5	0	12,5	94,2	0	5,8	100	0	0
Фосфомицин	100	0	0	98,9	1,2	0	100	0	0	98,8	0,4	0,8	99,3	0	0,7
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	90,4	0	9,6	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ко-тримоксазол	65,4	0	34,6	70,3	1,2	28,5	74,7	0	25,3	58,2	0,4	41,4	69,9	0	30,1
Нитрофурантоин	90,4	0	9,6	85,4	1,8	12,9	90,8	1,1	8	79,2	0,4	20,5	75,3	0,6	24

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Цефалоспорин IV поколения – цефепим, показал крайне высокую частоту резистентных штаммов в течение 5 лет наблюдения, достигая в 2019 и 2020 годах 100%, что делает невозможным его использование без подтверждения атитибиотикочувствительности выделяемого от пациента штамма микроорганизма.

Установлена стабильная и достаточно высокая чувствительность *E. Coli* к аминогликозидам с тенденцией к повышению доли чувствительных штаммов к 2020 году как для гентамицина, так и для амикацина. Однако нефротоксичность и ототоксичность не позволяет их использовать в качестве эмпирической терапии. При этом, в условиях стационара, при отсутствии отягощенного анамнеза и возможности контролировать функцию почек, применение данных препаратов может быть оправдано, но коротким курсом, не более 5 дней.

Фосфомицин также показал высокую активность в отношении *E. Coli*, в течение всего периода наблюдения. Однако способ применения и фармакокинетические особенности делают возможным оптимальное применение данного антибактериального препарата для терапии цистита.

Меропенем показал отсутствие в течение 5 лет резистентных штаммов *E. Coli*, что делает возможным его применение для терапии тяжелых форм пиелонефритов.

Применение фторхинолонов у детей до 14 лет, крайне ограничено, но возможно при выявлении полирезистентных грамотрицательных бактерий. Была исследована антибиотикочувствительность *E.coli* к ципрофлоксацину. В течение 2017-2020 годов резистентных штаммов не выявлено, что делает возможным его применение в исключительных случаях.

Стабильно недостаточно высокая чувствительность *E.coli* была к ко-тримоксазолу и составляла от 58,2% до 74,7% в изучаемом временном периоде. Данное обстоятельство не позволяет использовать его в качестве эмпирической терапии ИМС у детей.

В изучаемом периоде отмечено плавное повышение резистентных к нитрофурантоину штаммов *E. Coli,* с 9,6% в 2016 году до 24% в 2020 году

(p=0,01). Доля резистентных штаммов пока не достигла критического уровня, однако низкие концентрации данного препарата в почечной паренхиме, не позволяют его использовать для терапии острого или рецидива хронического пиелонефрита, а частота нежелательных явлений на фоне его применения ограничивает его использование.

Отдельно был изучен профиль антибиотикорезистентности *E. Coli* продуцирующей *ESBL* (Таблица 51).

Наивысшую и стабильную активность в отношении *E. Coli ESBL* показал меропенем, что сохраняет возможность его применения для лечения тяжелых форм пиелонефрита.

С 2018 года отмечается снижение чувствительности (p=0,01) *E. Coli ESBL* к амоксицилин/клавуанату, составив в 2020 году всего лишь 70%. Это снижает возможности его применения у пациентов с тяжёлыми формами пиелонефрита, позволявшими ранее успешно использовать ступенчатую терапию по переходу с парентерального на энтеральный путь введения.

Среди аминогликозидов, наиболее высокую активность в отношении *E. Coli ESBL*, показал амикацин, сохраняя в течении всего изучаемого периода уровень антибиотикочувствительности 88,9% и более, с его повышением в 2020 году до 100%. К гентамицину отмечена большая вариабельность уровня резистентных штаммов от 50% в 2017 году до 10% в 2020 году (p=0,01). Таким образом, из аминогликозидов приоритетным антибактериальным препаратом для лечения тяжёлых форм пиелонефрита, является амикацин.

Таблица 51 - Чувствительность *E.coli ESBL* (n=93) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин +клавулановая кислота	100	0	0	100	0	0	95,5	0	4,5	93	0	7	70	0	30
Цефотаксим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Цефепим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Цефуроксим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Гентамицин	80	0	20	50	0	50	63,6	0	36,4	84	0	16	90	0	10
Амикацин	100	0	0	100	0	0	88,9	0	11,1	97,2	0	2,8	100	0	0
Фосфомицин	83,3	0	16,7	100	0	0	95,2	0	4,8	97,5	0	2,5	100	0	0
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ко-тримоксазол	20	0	80	16,7	0	83,3	31,8	4,5	63,6	31,6	0	68,4	60	0	40
Нитрофурантоин	66,7	0	33,3	66,7	0	33,3	86,4	4,5	9,1	78,6	0	21,4	70	0	30

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Уровень резистентных штаммов *E.Coli ESBL* к действию фосфомицина в наблюдаемом периоде снизился с 16,7% в 2016 году до 2,5% в 2019 году (p=0,01), при этом в 2017 и 2020 году не выявлено резистентных штаммов.

Низкий уровень антибиотикочувствительности в отношении *E. Coli ESBL*, был отмечен для ко-тримоксазола от 16,7% до 60% (в 2020 г.) за наблюдаемый период.

Нитрофурантоин имел волнообразное изменение динамики резистентных штаммов *E. Coli ESBL*, в виде снижения с 33,3% в 2016-2017 годах до 9,1% в 2018 году, с дальнейшим повышением к 2020 году до 30%.

Второе место по частоте высева среди уропатогенов занимает *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикочувствительность к данному микроорганизму, также была рассмотрена в зависимости от возможности продукции штаммами ESBL. В Таблице 52 представлена резистограмма *Klebsiella pneumoniae* не продуцирующей ESBL.

Klebsiella pneumoniae на протяжении изученного периода имела достаточно высокие уровни чувствительности к амоксициллин/клавуланату, колеблющиеся от 79,5% до 88%, что позволяет рекомендовать данный препарат для эмпирической антибактериальной терапии ИМС.

В 2018 году отмечено снижение антибиотикочувствительности *Klebsiella pneumoniae* к цефтриаксону до 88,7%, однако уже в 2019 и 2020 году зафиксирован рост чувствительных штаммов до 95% и 94,3%, соответственно. Схожая картина по увеличению резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* именно в 2018 году отмечена и в отношении цефотаксима. В дальнейшем отмечено восстановление антибиотикочувствительности до 100% в 2020 году. В отличие от этого, к цефепиму отмечено постепенное нарастание резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* с 50% в 2016 году до 100% в 2019 году, в 2020 году оценка чувствительности к данному антибактериальному препарату не проводилась.

Таблица 52 - Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* (n=418) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин +клавулановая кислота	85,7	0	14,3	84,6	0	15,4	79,5	0	20,5	88	0	12	84,6	1,9	13,5
Цефтриаксон	-	-	-	94,2	0	5,8	88,7	0	11,4	95	0	5	94,3	0	5,7
Цефотаксим	81,8	0	18,2	73,6	0	26,4	63,6	0	36,4	93,7	0	6,3	100	0	0
Цефепим	50	0	50	13,3	0	86,7	15,8	0	84,2	0	0	100	-	-	-
Гентамицин	78,6	0	21,4	79,2	0	11,8	70,5	0	29,5	94,8	0	5,2	94,3	0	5,7
Амикацин	100	0	0	71,4	0	28,6	73,7	0	26,3	83,3	0	16,7	75	0	25
Фосфомицин	94,4	0	5,6	94,2	0	5,8	86,4	2,3	11,4	98,8	0	1,2	96,1	0	3,9
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	98,8	0	1,2	100	0	0
Ко-тримоксазол	67,9	0	32,1	75,5	0	24,5	51,1	2,2	46,7	63,3	0	36,7	69,2	0	30,8
Нитрофурантоин	54,5	0	45,5	50,9	1,9	47,2	31,1	2,2	66,7	40	0	60	42,6	0	57,4

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к гентамицину колебалась от 79,2% до 70,5% в 2016-2018 годах, однако в 2019 году отмечен прирост чувствительных штаммов до 94,8% с сохранением данного уровня (94,3%) в 2020 году. В отношении амикацина количество резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* колебалось от 0 в 2016 году до 28,6% в 2017 году, с тенденцией к снижению (16,7%) резистентных штаммов в 2019 году, в 2020 году чувствительность к данному антибактериальному препарату не проводилась.

Установлена стабильная и максимально высокая чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к меропенему в течение всего изучаемого периода.

К ко-тримоксазолу и нитрофурантоину антибиотикочувствительность *Klebsiella pneumoniae* была на недостаточно высоком уровне, что не позволяет их рекомендовать для использования в качестве эмпирической терапии ИМС.

Антибиотикочувствительность *Klebsiella pneumoniae* продуцирующей *ESBL* представлена в Таблице 53.

Достаточно высокий уровень чувствительности *Klebsiella pneumoniae ESBL* к амоксициллин/клавуланату сохранялся в 2016-2019 годах, однако в 2020 году зафиксировано снижение (p=0,001) антибиотикочувствительных штаммов до 59,1%. Также в 2020 году выявлено резкое повышение (p=0,01) антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae ESBL* к амикацину. Отмечено снижение чувствительных штаммов к фосфомицину с 100% в 2016-2017 годах, до 77,3% в 2020 году.

На протяжении всего изучаемого периода высокий уровень резистентных штаммов отмечен к ко-тримоксазолу и нитрофурантоину.

Меропенем сохранял максимальную активность в отношении *Klebsiella pneumoniae ESBL* с 2016 по 2019 годы, однако в 2020 году выявлено 8,7% штаммов не чувствительных к данному антибактериальному препарату. Появление штаммов резистентных к антибактериальным препаратам «запаса», заставляет более четко определять группу пациентов, нуждающихся в их назначениии.

Таблица 53 - Чувствительность *Klebsiella pneumoniae ESBL* (n=78) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин +клавулановая кислота	83,3	0	16,7	75	0	25	85	0	15	90,5	0	9,5	59,1	0	40,9
Цефотаксим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Цефепим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Цефуроксим	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Гентамицин	41,7	0	58,3	50	0	50	50	0	50	57,1	0	42,9	54,5	0	45,5
Амикацин	91,7	0	8,3	90	0	10	75	0	25	100	0	0	44,4	0	55,6
Фосфомицин	100	0	0	100	0	0	85	0	15	95,2	0	4,8	77,3	0	22,7
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	91,3	0	8,7
Ко-тримоксазол	16,7	0	83,3	0	0	100	0	0	100	28,6	0	71,4	9,5	0	90,5
Нитрофурантоин	16,7	0	83,3	25	0	75	0	0	100	40,5	0	59,5	17,4	0	82,6

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

За 2019 и 2020 годы у пяти пациентов была выделена *Klebsiella pneumoniae* продуцирующая одновременно ESBL и CP. Данные штаммы были чувствительны к фосфомицину (80%), тигециклину (80%), колистину (80%), цефтазидим/авибактаму (60%).

Реже выявлялись такие патогены как *Pseudomonas aer., Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, антибиотикочувствительность к ним представлена в Таблицах 54, 55, 56.

Pseudomonas aer., располагается на третьем месте по частоте выявления среди уропатогенов, антибиотикочувствительность к данному микроорганизму представлена в Таблице 54.

Синегнойная палочка имела максимальную антибиотикочувствительность к меропенену в течение всего изучаемого периода. Достаточно низкой была резистентность к аминогликозидам, цефоперазон/сульбактаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину, что позволяет эффективно их использовать в отношении *Pseudomonas aer*. С 2017 по 2020 год было выявлено 13 штаммов *Pseudomonas aer*. продуцирующих CP, данные представители уропатогенов были чувствительны к цефоперазон/сульбактаму (100%), цефтазидиму (100%), пиперациллин/тазобактаму (100%) и ципрофлоксацину (76,9%).

Далее был изучен профиль антибиотикорезистентности *Proteus mirabilis*, который представлен в Таблице 55.

Наивысшую и стабильную активность в отношении *Proteus mirabilis* показал меропенем. В течение всего периода изучения *Proteus mirabilis* сохранял высокую антибиотикочувствительность к амоксицилин/клавуанату, цефотаксиму и фосфомицину. Отсутствие антибиотикочувствительности или высокий уровень резистентности выявлен к ко-тримоксазолу и нитрофурантоину.

Среди грамположительных бактерий, наиболее часто высевалась *Enterococcus faecalis*, резистограмма которой представлена в Таблице 56.

Таблица 54 - Чувствительность *Pseudomonas aer.* (n=311) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Цефоперазон/сульбактам	93,1	0	6,9	93,5	0	6,5	95,8	0	4,2	97,9	0	2,1	100	0	0
Цефтазидим	93,1	0	6,9	93,5	0	6,5	95,8	0	4,2	100	0	0	100	0	0
Амикацин	100	0	0	95,6	0	4,4	91,7	0	8,3	100	0	0	100	0	0
Гентамицин	93,1	0	6,9	89,1	0	10,9	79,2	0	20,8	100	0	0	97,6	0	2,4
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	100	0	0	93,3	0	6,7	86,4	0	13,6	100	0	0	100	0	0

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Таблица 55 - Чувствительность *Proteus mirabilis* (n=248) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амоксициллин +клавулановая кислота	91,3	0	8,7	88,6	0	11,4	96,6	0	3,4	94,1	0	5,9	96,7	0	3,3
Цефотаксим	100	0	0	94,1	0	5,9	93,1	0	6,9	95,8	0	4,2	100	0	0
Гентамицин	80	0	20	88,6	0	11,4	89,7	0	10,3	96,4	0	3,6	96,6	0	3,4
Фосфомицин	100	0	0	91,4	0	8,6	96,6	0	3,4	94,1	0	5,9	100	0	0
Меропенем	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Ко-тримоксазол	52,2	0	47,8	58,3	0	41,7	69	0	31	61,8	0	31,2	65,5	0	34,5
Нитрофурантоин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	2,9	0	97,1	0	0	100

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Таблица 56 - Чувствительность *Enterococcus faecalis* (n=496) к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	2016			2017			2018			2019			2020		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ванкомицин	100	0	0	99,4	0	0,6	100	0	0	100	0	0	97,6	2,4	0
Офлоксацин	-	-	-	83,3	0	16,7	-	-	-	82,1	0	17,9	100	0	0
Гентамицин	89,3	0	10,7	85,7	0	14,3	90,4	0	9,6	85,9	0	14,7	82,1	2,6	15,4
Ципрофлоксацин	89,7	0	10,3	92,2	0	7,8	87 8	0	12,2	95,6	0	4,4	82,5	2,5	6
Нитрофурантоин	93,1	0	6,9	90,1	0	9,9	92,8	0	7,2	95,6	0	4,4	88,4	4,6	7

Примечание: S – чувствительный; I- умеренно резистентный; R – резистентный.

Стабильно высокий или максимальный уровень антибиотикочувствительности *Enterococcus faecalis* был выявлен к ванкомицину. Несколько ниже, но на достаточно высоком уровне отмечается чувствительность *Enterococcus faecalis* к гентамицину, ципрофлоксацину, нитрофурантоину и офлоксацину.

Полученные данные по динамике антибиотикорезистентности в 2016-2020 годах, подтверждают необходимость регулярного изучения чувствительности штаммов, вызывающих микробно-воспалительные заболевания мочевой системы, для оптимизации эмпирической антибактериальной терапии в условиях стационара.

Штаммы *E.coli* и *Klebsiella pneumonia*, в том числе выделяющие β-лактамазы расширенного спектра, были не чувствительны к цефалоспоринам, однако сохраняли хорошую чувствительность к амоксициллин/клавуланату. Низкая нефротоксичность, сохранение хорошей чувствительности к амоксицилин/клавуланату позволяет продолжить его применение в качестве антибактериальной терапии эмпирического выбора для детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Наличие различных форм амоксицилин/клавуланата, позволяет проводить ступенчатую терапию, что приемлемо для стационаров, однако тенденции к увеличению доли резистентных штаммов требует четкого соблюдения показаний, дозировок, кратности и длительности применения данного препарата как при ИМС, так и при других патологических состояниях.

С 2019 года отмечается значительное снижение антибиотикочувствительности энтеробактерий к цефалоспоринам III-IV поколения, что существенно влияет на их эффективность при эмпирическом применении для терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы.

Наиболее значимые изменения по антибиотикорезистентности уропатогенов произошли в 2019 и 2020 годах, однако большинство из них

сохранили максимально высокую антибиотикочувствительность к меропенему, это позволяет продолжить его использование при тяжелом течении пиелонефрита. При выборе антибиотика для эмпирической терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы важно учитывать не только топику поражения мочевой системы, тяжесть течения заболевания, возраст, но и индивидуальные особенности организма ребенка, в том числе аллергологический анамнез.

Для терапии ИМВП препаратами эмпирического выбора могут являться нитрофурантоин, фуразидин, для лечения цистита - фосфомицин. При отсутствии эффекта и результатов микробиологического исследования мочи рекомендуется применение амоксицилин/клавуланата перорально в течение 5-7 дней.

Для эмпирического выбора препарата при лечении легких и среднетяжелых форм острого или рецидива хронического пиелонефрита можно рекомендовать амоксицилин/клавуланат перорально в течение 10-14 дней. При невозможности его применения возможно применение цефалоспоринов 3 поколения на 10-14 дней, однако в связи с повышением доли резистентных штаммов, важно обеспечить забор мочи для микробиологического исследования до начала применения антибактериальных препаратов, для дальнейшей своевременной коррекции антибактериальной терапии по результатам данного исследования. У пациентов с недостаточным ответом или отсутствием эффекта от антибактериальной терапии, при отсутствии бактериального роста или невозможности проведения микробиологического исследования, оптимально провести смену антибактериальной терапии на аминогликозиды, в частности амикацин, при этом необходимо предварительно оценивать функции почек и проводить их динамический контроль.

Полученная информация о приросте штаммов, продуцирующих *ESBL*, позволяет прогнозировать снижение антибиотикочувствительности к цефалоспоринам 3-4 поколения у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, что потребует пересмотра подходов к эмпирической терапии ИМС и ПН. В настоящее время известно, что в качестве

факторов риска по высокой вероятности выявления возбудителей продуцирующих *ESBL* относят: госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев; прием антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев; пребывание в учреждениях длительного ухода (дом ребенка); гемодиализ; коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени; поездка за границу в течение последних 6 недель в регион с высоким уровнем антибиотикорезистентности (Индия, Китай, Турция, Греция, Италия, Испания, Африка) [52, 55].

Следовательно, в современных условиях расширенного применения антибактериальных препаратов при распростанении новой коронавирусной инфекции, важно учитывать факторы риска инфицирования пациентов уропатогенами, продуцирующими *ESBL*, для оптимального выбора стартовой терапии. При наличии факторов риска у пациента с дебютом или рецидивом микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы целесообразно использовать в качестве стартовой антибактериальной терапии Амоксициллин+клавулановую кислоту. Так как, большая часть ESBL относятся к классу А сериновых β-лактамаз, которые чувствительны к «классическим» ингибиторам β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) [118].

Пациентам с тяжелым течением пиелонефрита в качестве стартовой антибактериальной терапии показано применение ступенчатой терапии амоксицилин/клавуанатом вначале внутривенно в течение 5-7 дней с продолжением приема препарата перорально до 14-21 дня. При отсутствии эффекта в первые 48-72 часа от начала проведения стартовой терапии, рекомендована смена антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования мочи или назначение аминогликозидов, в случае дальнейшего ухудшения состояния или отсутствия положительной динамики - перевод на меропенем .

Увеличение доли продуцентов ESBL и/или CP среди основных уропатогенов, вызывающих микробно-воспалительные заболевания мочевой

системы, требует изменения в тактике ведения данных пациентов с учетом вероятности персистирования данных микроорганизмов, имеющих специфическую индивидуализированную чувствительность к антибактериальным препаратам.

При выявлении у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями почек продуцентов ESBL и/или CP необходимо включать информацию о выявлении данного штамма микроорганизма в заключительный диагноз пациента при выписке из стационара или в амбулаторной карте. В качестве рекомендации для участковых педиатров указывать необходимость отказываться от применения у данных пациентов цефалоспоринов. Вносить в выписной эпикриз полный объем проведенных проб по антибиотикочувствительности продуцентов ESBL и/или CP, что позволит оптимизировать индивидуальный подбор антибактериальных препаратов при возникновении рецидива заболевания. В амбулаторном звене проводить микробиологическое исследование мочи у пациентов, выделяющих уропатогены, продуцирующие ESBL и/или CP 1 раз в 3 месяца, что улучшит эпидемиологический надзор за резистентными микроорганизмами и позволит дифференцированно подбирать антибактериальные препараты для данных детей.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость регулярного, массового, территориального исследования антибиотикочувствительности уропатогенных штаммов, с целью повышения эффективности эмпирической терапии, сдерживания антибиотикорезистентности и сокращения назначения неэффективных антибактериальных препаратов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, а также использования без необходимости антибиотиков из группы резерва.

Глава 5. Определение диагностической значимости липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией

5.1. Особенности лабораторных показателей у детей с лейкоцитурией

Были изучены особенности лабораторных показателей у пациентов с лейкоцитурией в зависимости от уровня поражения МС. После верификации диагноза пациенты, по критериям, указанным в главе 2.1., были разделены на 2 группы. Основная группа 204 ребенка с диагнозом пиелонефрит, группа сравнения 232 ребенка с диагнозом инфекция мочевыводящих путей. В группу контроля вошло 77 соматически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Проведена оценка клинического анализа мочи на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (Таблица 57).

Таблица 57 – Показатели клинического анализа мочи на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (n=436), Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная (n=204)	Сравнения (n=232)	
Лейкоцитурия, в поле зрения	113,6 (85,3 – 200,5)	107,0 (71,2 – 193,4)	0,7
Бактериурия, кл/мкл	90,8 (24,1 – 233,7)	57,0 (27,9 – 211,5)	0,4
Протеинурия, г/л	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,3

Медиана лейкоцитурии, бактериурии и протеинурии при поступлении в стационар в изучаемых группах детей не имела статистически значимых различий (p=0,7, p=0,4 и p=0,3 соответственно). Таким образом, верификация уровня поражения МС на основании результатов общего анализа мочи, не возможна.

Проведена оценка маркеров воспаления на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (Таблица 58).

Таблица 58 – Уровни маркеров воспаления на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (n=436), Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная (n=204)	Сравнения (n=232)	
Лейкоцитоз 10^9/л	18,1 (15,8 – 22,1)	9,5 (7,3 – 15,2)	0,01
СРБ мг/л	30,7 (20,4 – 55,5)	5,0 (0,9 – 8,0)	0,001

На момент поступления в стационар у детей основной группы выявлено достоверное повышение (p=0,01) уровня лейкоцитов крови и СРБ (p=0,001).

Следовательно, только инвазивные маркеры (лейкоцитоз, СРБ), могут косвенно свидетельствовать об уровне поражения МС. Однако их неспецифичность затрудняет диагностику у пациентов с сочетанной патологией и развитием микробно-воспалительных изменений в МС на фоне других патологий, сопровождающихся изменением данных маркеров воспаления. Это доказывает необходимость поиска неивазивных маркеров воспаления и повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, для ранней верификации уровня поражения МС у пациентов с лейкоцитурией.

5.2. Характеристика уровней Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче детей с лейкоцитурией

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России, среди неинвазивных методов диагностики предлагается исследование клинического и бактериологического анализа мочи [62]. Данные способы недостаточно информативны и специфичны, так как выявляемая в клиническом анализе мочи лейкоцитурия требует проведения дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями МС, а бактериологическое исследование мочи в среднем занимает от 2 до 5 дней и также требует проведения дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями МС. Для оценки возможности использования в качестве неинвазивной дифференциальной

диагностики ПН и ИМВП у детей с лейкоцитурией, дополнительно к общепринятым методам обследования проводилась оценка стандартизированного уровня uNGAL путем пересчета на мг креатинина мочи (uNGAL/Cr).

При оценке uNGAL/Cr у пациентов с лейкоцитурией был проведен корреляционный анализ связи uNGAL/Cr с возрастом пациентов. В связи с отсутствием корреляционных связей между возрастом и уровнем uNGAL/Cr (r=0,034, p=0,434), оценка данного показателя проводилась в общей возрастной группе (Рисунок 9).

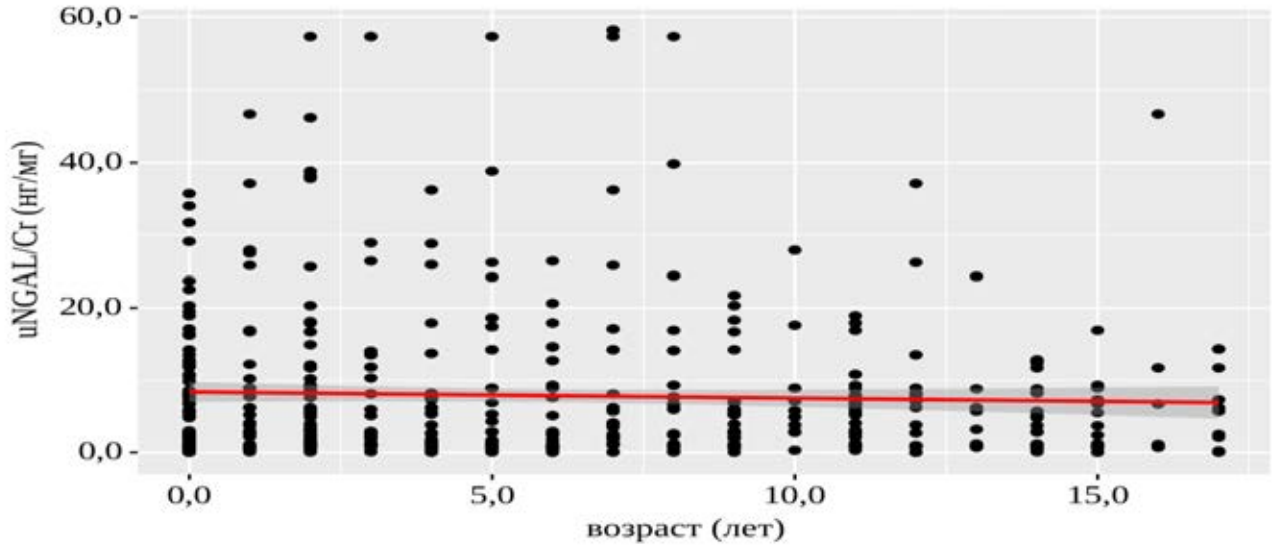


Рисунок 9 – График зависимости uNGAL/Cr у детей с лейкоцитурией от возраста детей на момент включения в исследование (n=513)

Результаты оценки уровня uNGAL/Cr на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 59.

Таблица 59 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг) на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (n=513), Me (Q1 – Q3)

Показатель	Основная группа (n=204)	Группа сравнения (n=232)	Группа контроля (n=77)
uNGAL/Cr	9,7 (1,9-18,53)	0,8 (0,1-1,4)	0,4 (0,08-0,9)
p	<0,001		

Установлено, что максимальный уровень экскреции uNGAL/Cr был у детей основной группы, у пациентов с ИМВП медиана uNGAL/Cr была статистически значимо ниже (p=0,001). При сравнении контрольной группы детей, выявлена статистически значимая разница, как с основной группой (p=0,001), так и с детьми из группы сравнения (p=0,01). После проверки критерия Levene, проводился однофакторный дисперсионный анализ сравнения всех трех групп детей, были получены достоверные различия p<0,001 между сравниваемыми группами. Выявлена статистически значимая разница уровня экскреции uNGAL/Cr у пациентов с подтвержденным в дальнейшем течением ПН и ИМВП. Следовательно, это доказывает диагностическую ценность данного маркера у пациентов с лейкоцитурией для верификации уровня поражения мочевой системы и своевременного выбора тактики ведения и обследования детей.

Для проведения частотного анализа уровня uNGAL/Cr у детей обследуемых групп, определены отсекающие значения, соответствующие 95 перцентилю у детей контрольной группы (Таблица 60).

Таблица 60 – Частота повышения уровня uNGAL/Cr у детей наблюдаемых групп (n=436), *q*

Показатель	Группы детей	
	Основная (n=204)	Сравнения (n=232)
uNGAL/Cr	1,0	0,23

Примечание. q- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Все пациенты основной группы имели повышенный уровень экскреции uNGAL/Cr *q*=1,0, в группе сравнения частота данных пациентов составила *q*=0,23, что статистически значимо ниже (p=0,001).

С целью оценки прогностической ценности uNGAL/Cr для верификации уровня поражения мочевой у детей с лейкоцитурией, был проведен ROC-анализ с построением кривой и определением чувствительности и специфичности, данной методики (Рисунок 10).

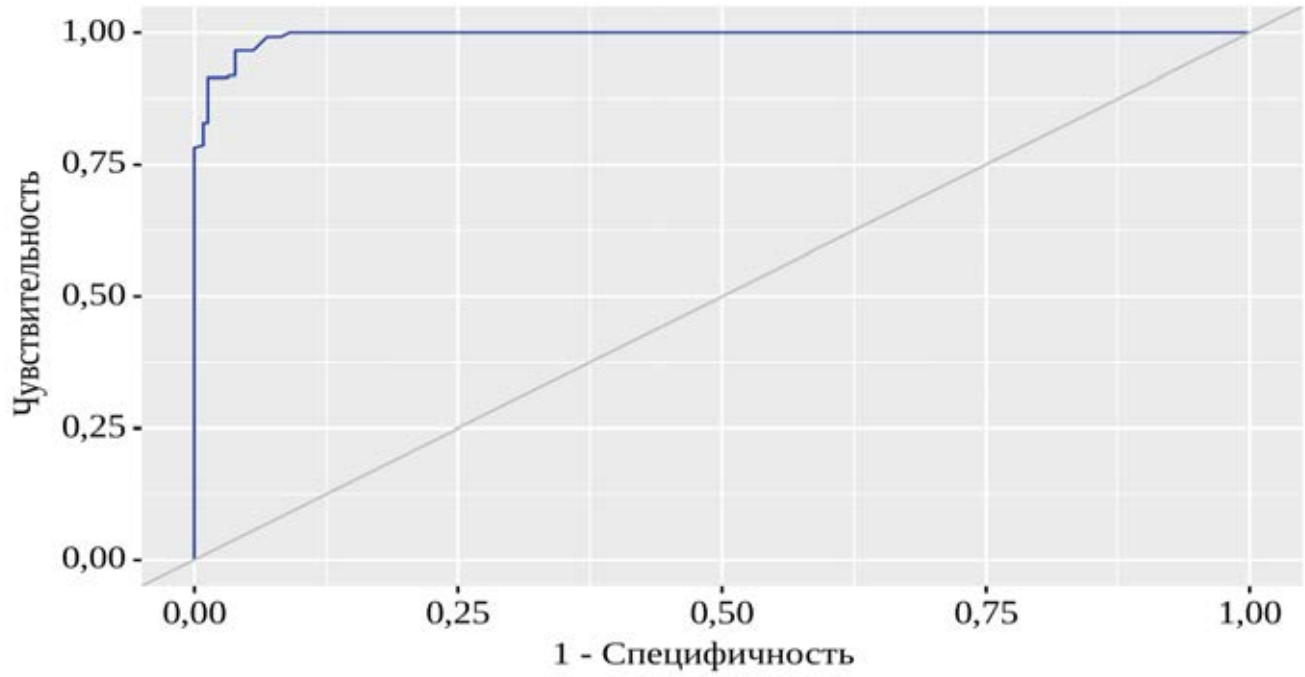


Рисунок 10 - ROC-кривая чувствительности и специфичности повышения уровня uNGAL/Cr у детей с лейкоцитурией (n=513).

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,994±0,004 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,987 – 1,000. Оптимальный диагностически значимый уровень (cut-off value) uNGAL/Cr 2,1 нг/мг, чувствительность 96,6%, специфичность 96,1%.

Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001). Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для верификации пиелонефрита у пациентов с лейкоцитурией.

Дополнительно проведен частотный анализ в изучаемых группах детей, с использованием в качестве отсекающего значения cut-off value uNGAL/Cr 2,1 нг/мг. Частотный анализ выявления диагностически значимого уровня uNGAL/Cr у детей наблюдаемых групп представлен в Таблице 61.

Таблица 61 – Частота диагностически значимого уровня uNGAL/Cr у детей обследуемых групп (n=436), n, (*q*)

Показатель	Группы детей	
	Основная (n=204)	Сравнения (n=232)
uNGAL/Cr, (*q*)	0,96	0

Примечание. q- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

При использовании в качестве отсекающего значения cut-off value uNGAL/Cr 2,1 нг/мг у детей основной группы повышенный уровень определялся *q*=0,96, в группе сравнения не выявлено повышения уровня uNGAL/Cr (p=0,001). Следовательно, доказана прогностическая значимость uNGAL/Cr для верификации уровня поражения мочевой системы у детей с лейкоцитурией. Проведена оценка медианы uNGAL/Cr с учетом диагностически значимого уровня в зависимости от возраста в группе сравнения и контрольной группе (Рисунок 11).

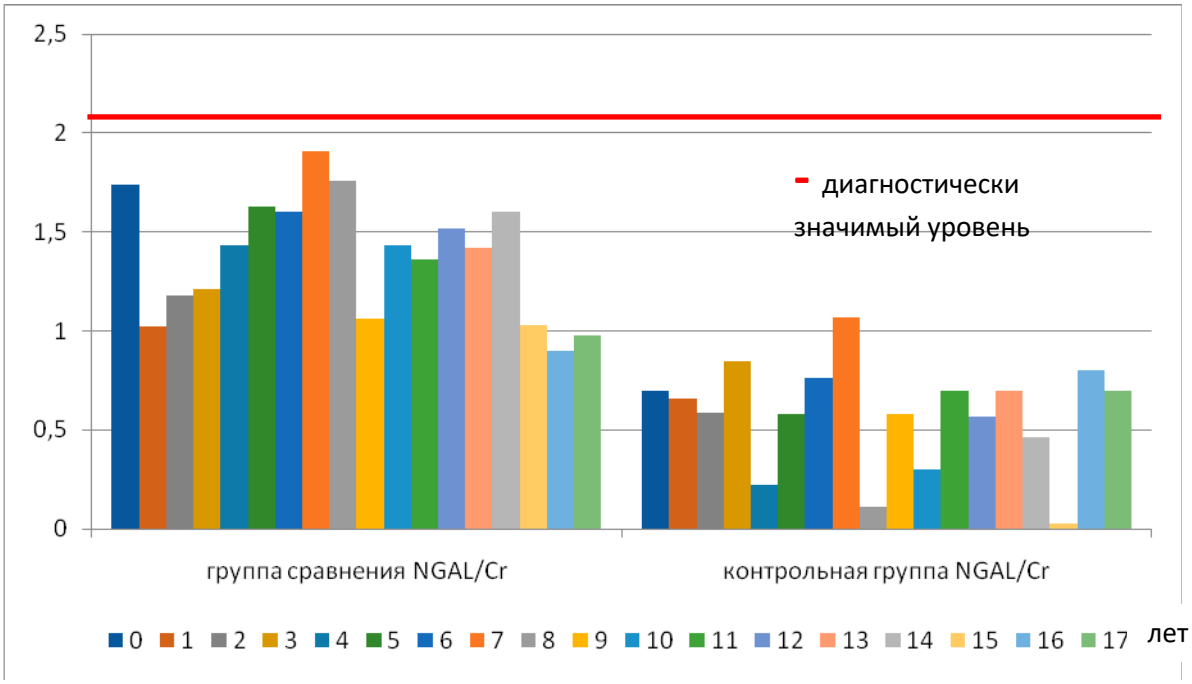


Рисунок 11 – Медиана uNGAL/Cr с учетом диагностически значимого уровня в группе сравнения и контрольной группе в зависимости от возраста (n=309).

Выявлено, что у пациентов с течением пиелонефрита, во всех возрастных группах медиана uNGAL/Cr превышала диагностически значимый уровень. При этом в группе сравнения и в контрольной группе детей не отмечено превышения диагностически значимого уровня uNGAL/Cr. При сравнении попарно каждой из возрастных подгрупп между основной группой и группой сравнения получены статистически значимые различия ($p < 0,01$). Таким образом, доказана возможность использования uNGAL/Cr для верификации уровня поражения мочевой системы во всех возрастных группах у детей с лейкоцитурией.

С целью дополнительного изучения uNGAL/Cr у пациентов с лейкоцитурией проведен корреляционный анализ с общепринятыми для диагностики ИМВП и пиелонефрита клинико-лабораторными показателями. Корреляционный анализ длительности лихорадки от начала проведения антибактериальной терапии и уровнем uNGAL/Cr у детей основной группы выявил высокий уровень связи ($r= 0,725$, $p=0,001$), в группе сравнения теснота связи слабая ($r=0,137$, $p=0,057$).

Уровень лейкоцитурии имел слабую тесноту связи с uNGAL/Cr как в основной группе, так и в группе контроля ($r=0,132$, $p=0,06$ и $r=0,128$, $p=0,06$, соответственно). Также не выявлено достоверной корреляционной связи с уровнем бактериурии у детей основной группы ($r=0,048$, $p=0,3$) и группы сравнения ($r=0,074$, $p=0,4$). Таким образом, не выявлено корреляционных связей с изменениями в общем анализе мочи, характерными как для пациентов с ИМВП, так и для детей с пиелонефритом. В качестве неспецифических маркеров воспаления для диагностики пиелонефрита рекомендуется использовать оценку уровня лейкоцитов крови и СРБ. При проведении корреляционного анализа между уровнем лейкоцитов крови и uNGAL/Cr выявлена заметная теснота связи $r=0,685$, $p=0,001$. Между уровнем СРБ и экскрецией uNGAL/Cr получена высокая теснота корреляционной связи $r=0,808$, $p=0,001$.

Следовательно, установленные корреляционные связи с классическими инвазивными маркерами воспалительных реакций, подтверждают

диагностическую значимость исследования уровня uNGAL/Cr у пациентов с впервые выявленной лейкоцитурией, для дифференциальной диагностики между течением ИМВП и пиелонефрита.

Показана высокая информативность оценки уровня экскреции Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой в моче с пересчетом на мг креатинина. Подтверждена диагностическая ценность неинвазивного маркера uNGAL/Cr для ранней верификации уровня повреждения мочевой системы у детей с лейкоцитурией в острый период заболевания.

5.3. Характеристика мочевых уровней молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией

При оценке uKIM-1/Cr у пациентов с лейкоцитурией был проведен корреляционный анализ связи uKIM-1/Cr с возрастом пациентов.

В связи с отсутствием статистически значимых корреляционных связей между возрастом и уровнем uKIM-1/Cr (r=-0,132, p=0,3), оценка данного показателя проводилась в общей возрастной группе (Рисунок 12).

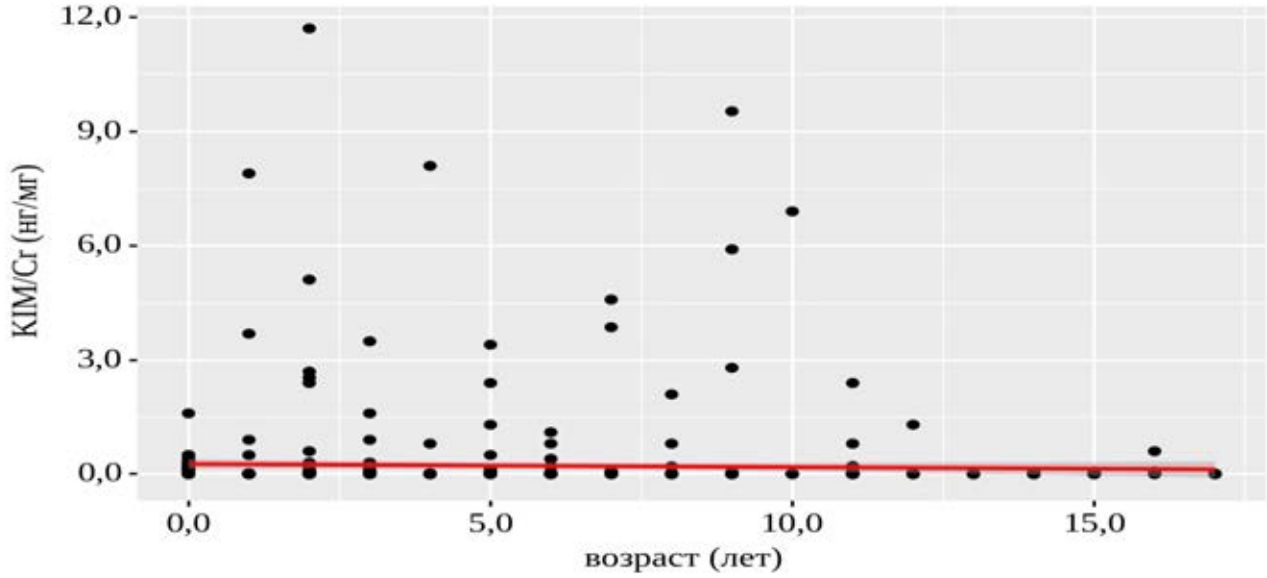


Рисунок 12 – График зависимости uKIM-1/Cr у детей с лейкоцитурией от возраста детей на момент включения в исследование (n=513).

Результаты оценки уровня uKIM-1/Cr на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 62.

Таблица 62 – Медиана uKIM-1/Cr (нг/мг) на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (n=513), Me (Q1 – Q3)

Показатель	Группы детей		
	Основная (n=204)	Сравнения (n=232)	Контроля (n=77)
uKIM-1/Cr (нг/мг)	0,008 (0,001-0,158)	0,0003 (0,000-0,00005)	0,00001 (0,000-0,00007)
p	<0,001		

Установлено, что у детей с ИМВП уровень uKIM-1/Cr был статистически значимо ниже (p=0,001) по сравнению с детьми с течением ПН, у которых наблюдалмя максимальный уровень экскреции uKIM-1/Cr.

При сравнении контрольной группы детей с основной группой выявлена статистически значимая разница (p=0,001). Статистически значимой разницы между группой сравнения и контрольной группой не выявлено (p=0,06). Следовательно, это может свидетельствовать о диагностической ценности данного маркера у пациентов с лейкоцитурией для верификации уровня поражения мочевой системы.

С целью оценки прогностической ценности uKIM-1/Cr для верификации уровня поражения мочевой у детей с лейкоцитурией, был проведен ROC-анализ с построением кривой и определением чувствительности и специфичности, данной методики (Рисунок 13).

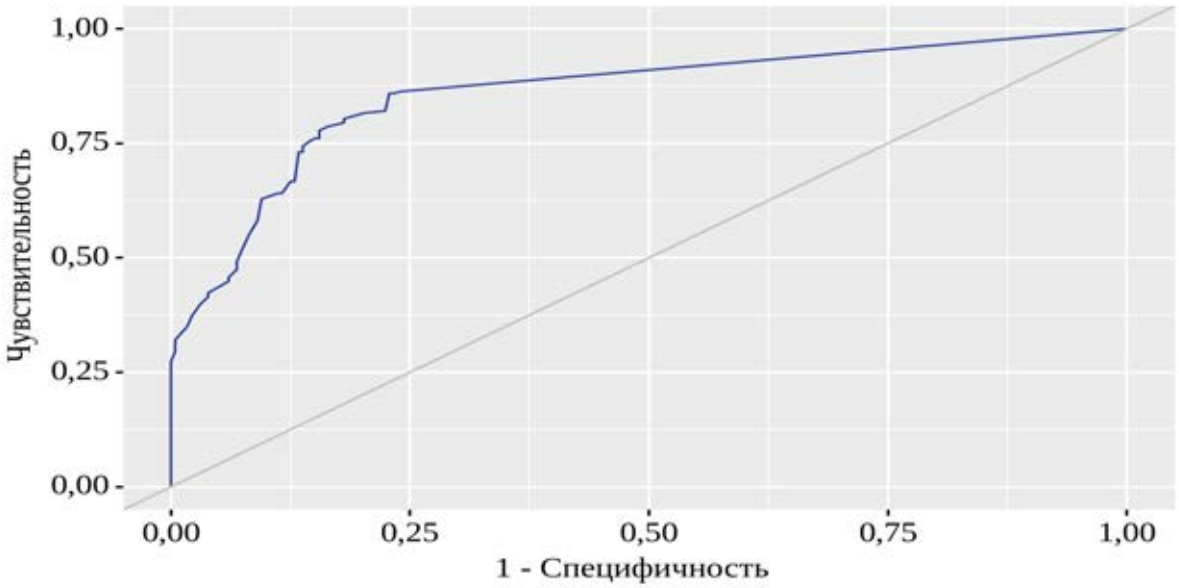


Рисунок 13 – ROC-кривая чувствительности и специфичности повышения уровня uKIM-1/Cr у детей с лейкоцитурией (n=513).

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,860±0,017 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,826 – 0,894. Оптимальное cut-off value uKIM-1/Cr 0,0004 нг/мг, чувствительность 85,9%, специфичность 77,2%. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001). Что подтверждает возможность использования uKIM-1/Cr в качестве дополнительного неинвазивного маркера для верификации уровня поражения мочевой системы у детей с лейкоцитурией. Установлено, что при оценке стандартизированного мочевого уровня молекулы повреждения почек у детей, как в группе сравнения, так и в контрольной группе во всех возрастных когортах не отмечено превышения uKIM-1/Cr выше cut-off value (0,0004 нг/мг) или диагностически значимого уровня (Рисунок 14).

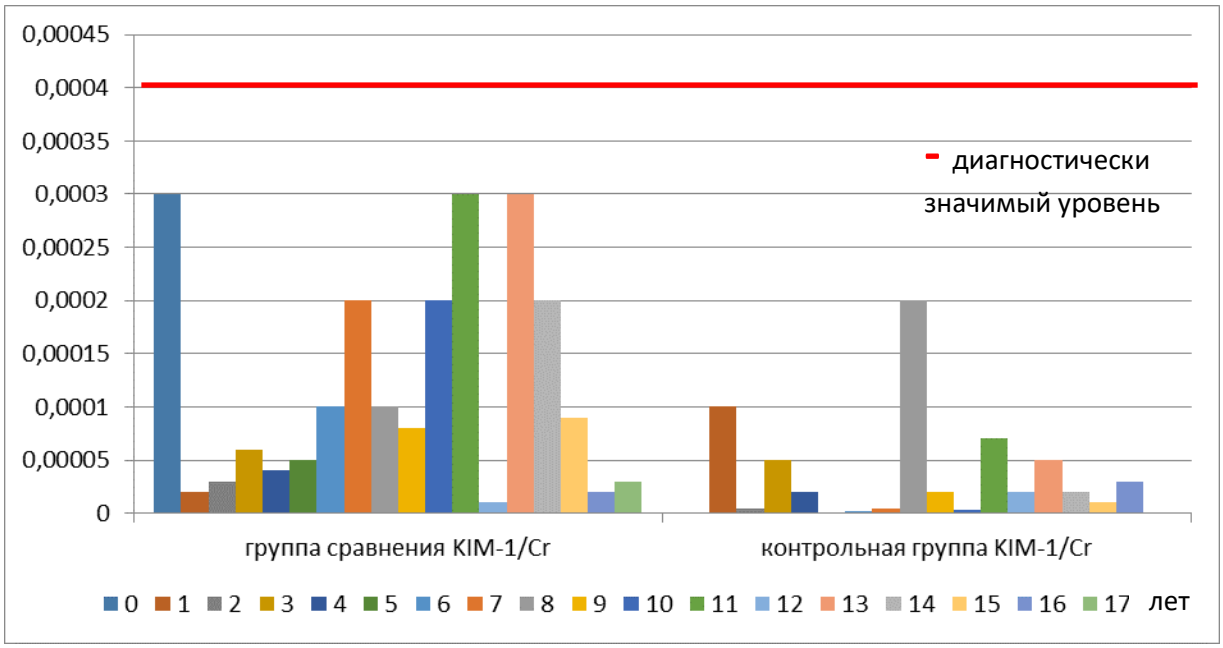


Рисунок 14 – Медиана uKIM-1/Cr (нг/мг) с учетом диагностически значимого уровня в зависимости от возраста, (n=309).

Выявлено, что у пациентов в группе сравнения и в контрольной группе детей не отмечено превышения uKIM-1/Cr выше диагностически значимого уровня.

Проведен корреляционный анализ с целью выявления статистически значимых связей изучаемого неинвазивного маркера – uKIM-1/Cr у пациентов с лейкоцитурией и классических клинико-лабораторных показателей.

Корреляционный анализ длительности лихорадки от начала проведения антибактериальной терапии и уровнем uKIM-1/Cr у детей основной группы выявил умеренную положительную связь (r=0,429, p=0,03), в группе сравнения связи не выявлено (r=0,014, p=0,712).

Уровень лейкоцитурии не имел связи с uKIM-1/Cr как в основной группе, так и в группе сравнения (r=0,078 p=0,24 и r=0,098, p=0,17, соответственно). Также не выявлено достоверной корреляционной связи с уровнем бактериурии у детей основной группы (r=0,051, p=0,62) и группы сравнения (r=0,033, p=0,82).

Таким образом, не выявлено корреляционных связей с изменениями в общем анализе мочи, характерными как для пациентов с ИМВП, так и детей с пиелонефритом.

В качестве неспецифических маркеров воспаления для диагностики пиелонефрита рекомендуется использовать оценку уровня лейкоцитов крови и СРБ. При проведении корреляционного анализа между уровнем лейкоцитов крови и uKIM-1/Cr выявлена слабая теснота связи (r=0,258, p=0,08) в основной группе и отсутствие связи в группе контроля r=0,034, p=0,72. Между уровнем СРБ и экскрецией uKIM-1/Cr получена умеренная теснота корреляционной связи (r=0,464, p=0,04) в основной группе и отсутствие связи (r=0,058, p=0,22) в группе сравнения. Установленные корреляционные связи с классическими инвазивными маркерами воспалительных реакций в основной группе пациентов, подтверждают диагностическую значимость оценки уровня uKIM-1/Cr, у пациентов с лейкоцитурией, для дифференциальной диагностики между течением ИМВП и дебютом пиелонефрита.

Показана информативность оценки уровня экскреции uKIM-1/Cr в качестве дополнительного неинвазивного маркера для ранней верификации уровня повреждения мочевой системы у детей с лейкоцитурией в острый период заболевания.

Клинический пример 1

Ребенок А. (ИБ №30021 за 2018 год) 8 лет 5 месяцев впервые поступил в 10 инфекционное отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», с жалобами на субфебрильную температуру и рецидивирующие повышения температуры тела до фебрильных цифр.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, самостоятельных срочных родов на 39 недели беременности. Масса тела при рождении 3650 гр, длина тела 52 см. Грудное вскармливание до 2-х месяцев.

Профилактические прививки по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Детские инфекции - ветряная оспа. Частые ОРВИ до 7-9 раз в год. С 2-х лет постоянно проживает в г. Прага. Наследственность отягощена: у матери ребенка – бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, у отца ребенка – мочекаменная болезнь.

Из анамнеза заболевания известно, что с конца июня 2018 года, после переохлаждения, у ребенка отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление легких катаральных явлений. Со вторых суток заболевания, после обращения к педиатру, девочка стала получать антибактериальную терапию Амоксициллином (курс 7 дней) перорально – в динамике с положительным эффектом: температура тела нормализовалась к третьим суткам заболевания. В течение последующих 2 месяцев у ребенка отмечались еще 3 эпизода немотивированных подъемов температуры тела до фебрильных цифр, сопровождавшихся ознобом, головной болью. Из них 2 эпизода ребенок лечился амбулаторно, получила 2 курса антибактериальной терапии Амоксициллином по 7 дней с положительным эффектом, лабораторные исследования в первые 2 эпизода фебрильной лихорадки не проводились. Состояние ребенка трактовалось как течение респираторной инфекции. В начале августа 2018 года ребенок был госпитализирован в стационар в г. Карловы Вары в связи с повышением температуры тела до фебрильных цифр. С первых суток заболевания в стационаре назначена антибактериальная терапия Цефуроксимом. При лабораторном обследовании ребенка выявлено: повышение СРБ, прокальцитонина, в анализах мочи воспалительных изменений не отмечалось. На фоне проводимой антибактериальной, инфузионной и симптоматической терапии состояние ребенка к 3 суткам заболевания стабилизировалось: температура тела нормализовалась, отмечалось снижение показателей активности воспалительного процесса в крови. Ребенок был выписан на 6-е сутки с рекомендациями продолжить антибактериальную терапию Цефуроксим ацетатом до 7 дней. Через неделю после окончания курса

антибактериальльной терапии – вновь повышение температуры тела до фебрильных цифр, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар г. Прага, где вновь был начат курс антибактериальной терапии Цефуроксимом парентерально. При обследовании ребенка выявлена высокая активность воспалительного процесса: лейкоцитоз 21,1 тыс./мкл, повышение СРБ до 344,7 мг/л, повышение прокальцитонина до 2,84 нг/мл. Микробиологические исследования не проводились. На фоне проводимой антибактериальной и инфузионной терапии состояние ребенка стабилизировалось: температура тела нормализовалась к 3 суткам заболевания, отмечалось снижение показателей гуморальной активности, ребенок выписан на 7 сутки с диагнозом: Лихорадка неясного генеза. После выписки из стационара, антибактериальная терапия не рекомендована. Все зафиксированные эпизоды лихорадки не сопровождались лейкоцитурией.

При посещении родственников в городе Москва, у ребенка отмечена субфебрильная температура, родители самостоятельно обратились в приемное отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ». При поступлении: состояние средней степени тяжести, температура тела 37,0ºС. Физическое развитие среднее, гармоничное (25-50 перцентиль). Аппетит снижен, пьет достаточно. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые. Видимые слизистые бледные, чистые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков и пастозности нет. Зев незначительно гиперемирован, рыхлый, наложений нет. Перкуторно в легких: ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, громкие, ритмичные. Язык влажный, умеренно обложен налетом у корня. Живот – правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Печень +1,0 см, край печени ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул – регулярный, оформленный. Область почек визуально не изменена. Мочится

свободно, дизурии нет. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

При обследовании на момент поступления: в клиническом анализе крови лейкоциты – 11,4 тыс./мкл, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ – 66 мм/ч. В моче лейкоциты 0-1 в п/зр (3,6 кл/мкл), бактерии – 9551 кл/мкл. В биохимическом анализе крови: СРБ – 12,3 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – <0,05 нг/мл, мочевина – 4,2 ммоль/л, креатинин – 45,9 мкмоль/л. Бактериологические анализы: посев из зева и носа на флору – рост нормальной микрофлоры без определения антибиотикочувствительности; посев крови на стерильность – рост микрофлоры не выявлен; посев крови (анаэробы) – рост микрофлоры не выявлен; посев мочи – Escherichia coli КОЕ/мл 1,00E+05. Рентгенография органов грудной клетки, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости без патологических изменений. УЗИ почек, мочевого пузыря: мочевой пузырь заполнен до 1/3 объема – не оценен. Почки: расположены в типичном месте. Контуры ровные, четкие. Паренхима почек обычной эхогенности. Кортико-медулярная дифференцировка выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Полостные системы почек не расширены. Почка правая: 83×35 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 14 мм. Почка левая: 79×36 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 14 мм. По результатам микробиологического исследования мочи девочке рекомендован прием фуразидина по 50 мг 3 раза в сутки.

На 4 сутки пребывания в стационаре у девочки отмечалось повышение температуры тела до 39ºС. В клиническом анализе крови лейкоциты – 14,6 тыс./мкл, лейкоцитарная формула – сдвиг влево, СОЭ – 76 мм/ч. В моче лейкоциты 8 в п/зр (30 кл/мкл), бактерии – 10 кл/мкл. В биохимическом анализе крови: СРБ – 194,7 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 0,23 нг/мл, мочевина – 3,6 ммоль/л, креатинин – 53,8 мкмоль/л, рСКФ 90 мл/мин/1,73м². В период лихорадки отмечалось резкое нарастание воспалительной активности в крови, которое не сопровождалось лейкоцитурией (как в прошлые эпизоды

лихорадки, так и при госпитализации). Повторное бактериологическое исследование мочи на фоне лихорадки: высеяна Escherichia coli КОЕ/мл 1,00E+0, резистентная к цефипиму и цефотаксиму (Таблица 63).

Таблица 63- Антибиотикограмма ребенка А.

Антибиотик	*Чувствительность*
Амикацин	***S***
Амоксициллин/Клавулановая кислота	***S***
Гентамицин	***S***
Имипенем/циластатин	***S***
Ко-тримоксазол (бисептол)	***S***
Колистин	***S***
Меропенем	***S***
Нитрофурантоин	***S***
Тикарциллин/Клавулановая кислота	***S***
Фосфомицин	***S***
Цефепим	***R***
Цефоперазон/сульбактам	***S***
Цефотаксим	***R***

На 5 сутки госпитализации проведена консультация нефролога. Рекомендовано дополнительно оценить уровень экскреции липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, молекулы повреждения почек, альбумин/креатининовый коэффициент. В результате дообследования выявлено: uNGAL/Cr – 31,4 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,11 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 65,2 мг/г (норма до 30 мг/г). Следовательно, было подтверждено наличие в тубулоинтерстициальной ткани почек микробно-воспалительного процесса, сопровождающегося гипоксически-ишемическими изменениями и в совокупности с результатами микробиологического исследования мочи, дающие возможность подтвердить наличие у ребенка пиелонефрита. С учетом отсутствия патологических

изменений по данным УЗИ почек, после консультации с урологом, принято решение о проведении КТ почек. Выявлена КТ-картина мультиочаговых воспалительных изменений почечной паренхимы (проявлений острого бактериального пиелонефрита), на фоне частичного удвоения ЧЛС обеих почек, левосторонней пиелоэктазии, небольшого дивертикула предпузырного отдела левого мочеточника. ЭЭД=15 мзв. Контрастное усиление: в/в Ультравист 370 мг – 42 мл (без реакции на введение КВ), что подтвердило наличие микробно-воспалительных изменений в паренхиме почек и позволило установить точный диагноз при наличии длительного и нетипичного течения заболевания.

В результате дообследования ребенку был поставлен клинический диагноз: Апостематозный пиелонефрит. Парауретральный дивертикул. Удвоение ЧЛС обеих почек. Пиелоэктазия слева. (МКБ 10 -N.11)

После консультации с клиническим фармакологом и в соответствии с результатами антибиотикочувствительности выделенного микроорганизма, девочке была проведена антибактериальная терапия препаратом Тикарциллин+Клавулановая кислота парентерально из расчета 80 мг/кг 3 раза в/в капельно, в течение 10 дней.

На фоне адекватно подобранной терапии состояние ребенка нормализовалось, лихорадка купировалась, нормализовался аппетит. На 3 сутки от начала применения Тикарциллин+Клавулановая кислота отмечено снижение уровня uNGAL/Cr – 3,8 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,003 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 7,1 мг/г (норма до 30 мг/г). Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, после завершения 10 дневного курса Тикарциллин+Клавулановая кислота. Амбулаторно рекомендован прием Амоксициллин+Клавулановая кислота пероральный прием из расчета 60 мг/кг (по амоксициллину) 2 раза в сутки длительностью 7 дней, по окончании которого был начат прием Фуразидина из расчета 3 мг на кг, разделенных на 3 приема в течение 2-х недель, далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 по 1 таб 3 раза. В

дальнейшем были рекомендованы курсы противорецидивной терапии фуразидином длительностью 2 недели и далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 каждые 6 месяцев. После выписки из стационара и возвращения по месту постоянного жительства с матерью пациента поддерживалась связь путем общения через электронную почту, по результатам которой в течение последующих 3-х лет периодов немотивированной лихорадки не отмечалось, общий анализ мочи при плановом контроле не имел патологических изменений.

Таким образом, у девочки с повторными эпизодами лихорадки, не сопровождавшимися лейкоцитурией, оценка неинвазивных маркеров микробно-воспалительных (uNGAL/Cr) и гипоксически-ишемическими изменений (uKIM-1/Cr) в тубулоинтерстициальной ткани почек в совокупности с результатами микробиологического исследования мочи позволила подтвердить развитие пиелонефрита, а результаты КТ почек установили наличие мультиочаговых воспалительных изменений почечной паренхимы и пороков развития мочевой системы. Следовательно, исследование uNGAL/Cr и uKIM-1/Cr у пациентов с нетипичным течением микробно-воспалительного процесса позволяет установить факт поражения тубулоинтерстициальной ткани почек, что позволило выбрать эффективную тактику обследования, лечения и диспансерного наблюдения.

Клинический пример 2

Ребенок Е. (ИБ №1782 за 2016 год) 2 лет 8 месяцев впервые поступил в 9 инфекционное отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, слабость, снижение аппетита, эпизоды выраженного беспокойства.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, самостоятельных срочных родов на 38 неделе беременности. Масса тела при

рождении 2950 гр, длина тела 48 см. Грудное вскармливание до 1 месяца. Профилактические прививки по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. ОРВИ до 5 раз в год. Наследственность отягощена: у матери ребенка – ЖКБ, у отца ребенка – хроническая обструктивная болезнь легких.

При поступлении состояние средней степени тяжести, температура тела 38,3ºС. Физическое развитие среднее, гармоничное (25-50 перцентиль). Аппетит снижен, пьет достаточно. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков и пастозности нет. Зев гиперемирован, рыхлый, наложений нет, миндалины увеличены до 1-2 ст, рыхлые, наложений нет. Перкуторно - ясный легочный звук. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, громкие, ритмичные. Язык влажный, умеренно обложен налетом. Живот – правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации в надлобковой области ребенок беспокоен. Печень +1,0 см, край печени ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул – кашицеобразный 2 раза в сутки, без патологических примесей. Область почек визуально не изменена. Мочится в одноразовые подгузники. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу, вульва гиперемирована. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

При обследовании на момент поступления: в клиническом анализе крови лейкоциты – 9,5 тыс./мкл, лейкоцитарная формула с умеренным сдвигом влево, СОЭ – 23 мм/ч. В моче белок – 0,18 г/л, лейкоциты 158 в п/зр (7580 кл/мкл), эритроциты – 8 в п/зр (21 кл/мкл), бактерии – 582 кл/мкл. В биохимическом анализе крови: СРБ – 6,8 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – <0,05 нг/мл, мочевина – 3,8 ммоль/л, креатинин – 34,5 мкмоль/л, рСКФ 101 мл/мин 1,73 м². Бактериологические анализы: посев мочи на флору – рост микрофлоры не выявлен. Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости без патологических изменений. УЗИ почек, мочевого пузыря: мочевой

пузырь V- 90 мл, в полости осадок в значительном количестве, стенки утолщены до 4 мм. Почки расположены в типичном месте. Контуры ровные, четкие. Паренхима почек обычной эхогенности. Кортико-медулярная дифференцировка выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Полостные системы почек не расширены. Почка правая: 71×32 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 9 мм. Почка левая: 73×33 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 9 мм. Мочеточники в прилоханочном отделе не визуализируются. Заключение: патологических изменений не выявлено.

При исследовании уровня маркеров в моче было выявлено: uNGAL/Cr – 0,8 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг, уровень для диагностики пиелонефрита 2,1 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг).

В результате дообследования ребенку был поставлен клинический диагноз: Инфекция мочевыводящих путей (МКБ -10 N 39.0). Вульвит. ОРВИ.

Следовательно, ни клинически, ни по данным исследованных маркеров в моче не было подтверждено развитие в тубулоинтерстициальной ткани почек микробно-воспалительного процесса, сопровождающегося гипоксически-ишемическими изменениями, что позволило диагностировать у ребенка наличие инфекции мочевыводящих путей. Девочке был назначен прием Фуразидина из расчета 5 мг/кг, разделенных на 3 приема в течение 2-х недель. В дальнейшем было рекомендовано отказаться от использования подгузников, наблюдение у нефролога, контрольные анализы мочи 1 раз в месяц первые 3 месяца и УЗИ почек и мочевого пузыря через 3 месяца.

По результатам наблюдения за пациентом в течение 38 месяцев: общий анализ мочи при плановом контроле и на фоне ОРВИ не имел патологических изменений, УЗИ почек и мочевого пузыря без патологических изменений.

Таким образом, у девочки с фебрильной лихорадкой сопровождающейся лейкоцитурией, оценка неинвазивных маркеров микробно-воспалительных и гипоксически-ишемических изменений позволила доказать отсутствие поражений в тубулоинтерстициальной ткани почек, что в совокупности с

данными ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, подтвердило диагноз инфекции мочевыводящих путей на фоне вульвита и ОРВИ. Это позволило оптимально подобрать антибактериальный препарат и получить положительный эффект от применения уросептической терапии, что обосновывает целесообразность оценки uNGAL/Cr и uKIM-1/Cr у пациентов с лейкоцитурией, для оценки уровня поражения мочевой системы и выбора правильной тактики обследования и лечения.

Глава 6. Определение клинико-лабораторных особенностей и диагностической значимости неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии, профиброгенных цитокинов у детей с различными формами пиелонефрита

Для определения клинико-лабораторных особенностей и диагностической значимости неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов (NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr, TGF-β1/Cr) у детей с различными вариантами течения пиелонефрита было проведено дальнейшее исследование с учетом комплаентности их семей или законных преедставителей. Среди детей с дебютом острого ПН и рецидивом ХВПН по результатам проспективного наблюдения в течение 36-45 месяцев были сформированы три группы с числом пациентов соответвующих минимальной статистически значимой выборке:

Группа А – пациенты с дебютом острого ПН без пороков развития ОМС, признаков нарушения уродинамики и метаболических изменений, у которых в течение 36 и более месяцев не отмечалось рецидивов ПН или признаков его латентного течения (n=30);

Группа В – пациенты с дебютом острого ПН на момент включения в исследование, у которых за время проведения проспективного наблюдения в течение 36 месяцев наблюдения отмечен один или более рецидив ПН (n=30);

Группа С – пациенты с рецидивирующим течением ХВПН (n=30), медиана длительности заболевания на момент включения в исследование – 5 [3; 9] лет. У большинства детей был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) 1–2-й степени – у 18 (60%) и 2–3-й степени – у 7 (23%). Неполное удвоение почек выявлено у 4 (14%) пациентов, полное – у одного (3%).

С целью одномоментной оценки уровня экскреции с мочой NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr, TGF-β1/Cr у соматически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья сформирована контрольная группа 2 (n=30).

6.1 Особенности клинико-лабораторных показателей у детей с различными формами пиелонефрита

Были изучены клинико-лабораторные показатели у детей с дебютом острого ПН и рецидивирующим течением ПН.

В группе А фебрильная лихорадка отмечалась у всех детей. У пациентов группы В фебрильная лихорадка отмечалась у 93,3%, а у 2-х детей (6,7%) была субфебрильная лихорадка. В группе С повышение температуры тела до фебрильных значений отмечалась у 80% детей, у 6 пациентов (20%) отмечалась субфебрильная температура.

При оценке длительности лихорадочного периода на фоне проведения АБ терапии, получены статистически значимые различия между изучаемыми группами (Таблица 64).

Таблица 64 – Длительность лихорадки на фоне проведения антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей (n=90), Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Длительность лихорадки (дни)	1 (1-2)	1 (1-2)	2,5 (2-3,75)
p	0,01		

Большая длительность лихорадки на фоне проведения АБ терапии была характерна для группы С (p=0,01). При межгрупповых сравнениях не выявлено статистически значимых различий между группами А и В (p=1). Выявлены статистически значимые различия при сравнение группы С с группой А (p=0,01) и группой В (p=0,01). Таким образом, длительная лихорадка на фоне проведения АБ терапии характерна для пациентов с ХВПН. Можно предположить, что имеющиеся нарушения уродинамики, замедляют темпы санации мочевой системы, а, следовательно, это отражается на длительности лихорадочного

периода у пациентов с рецидивами ХВПН. Проведена оценка частоты встречаемости болевого синдрома у пациентов изучаемых групп (Рисунок 15).

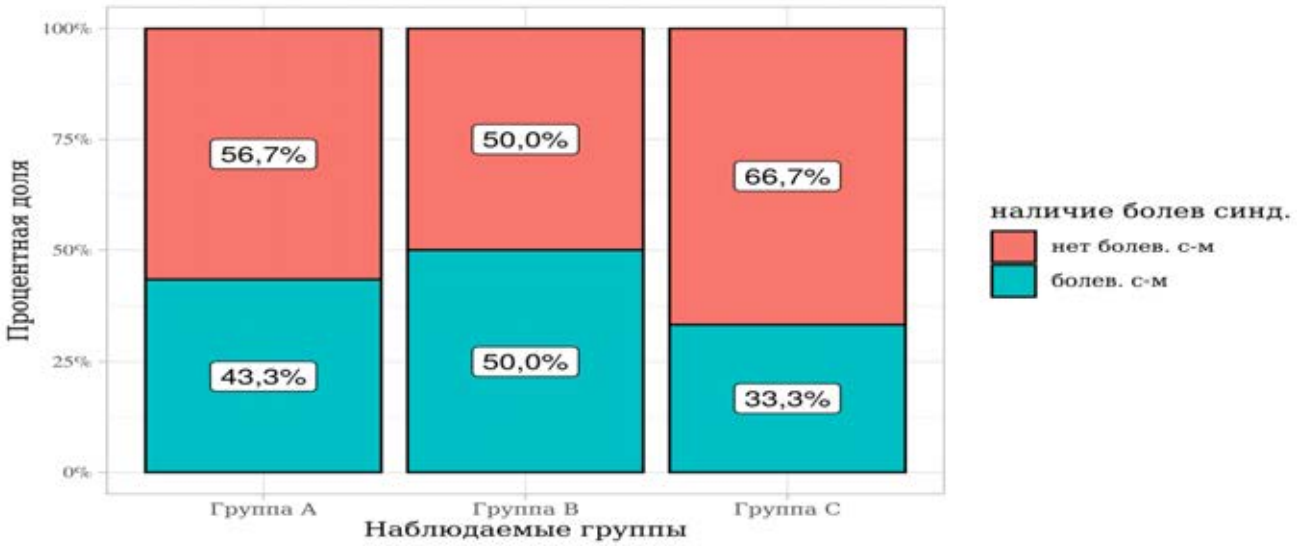


Рисунок 15 – Частота выявления болевого синдрома в наблюдаемых группах детей (n=90), %.

Частота выявления дизурических явлений (p=0,965) и болевого синдрома (p=0,06) у пациентов наблюдаемых групп, не имела статистически значимых различий. Проведен анализ частоты выявления у пациентов наблюдаемых групп жалоб, соответствующих симптомам хронической интоксикации (повышенная утомляемость, снижение успеваемости в школе, раздражительность, нарушение сна, плаксивость) до дебюта или рецидива пиелонефрита (Таблица 65).

Таблица 65 – Частота выявления симптомов хронической интоксикации у детей (n=90) в наблюдаемых группах, n (%)

Симптомы хронической интоксикации	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Отсутствуют	30 (100)	21 (70)	17 (56,67)
Присутствуют	-	9 (30)	13 (43,33)
p	0,01		

Выявлено, что симптомы хронической интоксикации не отмечались у пациентов группы А, следовательно, для данной группы было характерно быстрое нарастание симптоматики. В группе В у 30% пациентов выявлялись симптомы хронической интоксикации до дебюта ПН (p=0,01 при сравнении с группой А). Выявление данных симптомов практически у трети пациентов может свидетельствовать о возможном влиянии уродинамических изменений на вероятность появления симптомов хронической интоксикации. Это предположение может подкрепляться максимальной частотой встречаемости данных симптомов у детей из группы С (p=0,001 при сравнении с группой А и p=0,01 при сравнении с группой В).

Проведена оценка клинического анализа мочи на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (Таблица 66).

Таблица 66 – Показатели клинического анализа мочи у детей (n=90) в наблюдаемых группах на момент включения в исследование, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)	
Лейкоцитурия в п/з	106,4 (90,3 -173,8)	137,7 (96 - 200,7)	124,4 (112,3 - 143,4)	0,3
Бактериурия, кл/мкл	78 (32,2 – 298,3)	95 (29,8 – 301,3)	89 (28,4-314,2)	0,3
Протеинурия, г/л	0,32 (0,1-0,6)	0,38 (0,1-0,5)	0,35 (0,1-0,5)	0,4

Медиана лейкоцитурии, бактериурии и бактериурии при поступлении в стационар не имела статистически значимых различий (p=0,3, p=0,3 и p=0,4 соответственно). Таким образом, у пациентов с различными формами ПН не выявлено отличий при оценке клинического анализа мочи. Анализ классических маркеров воспаления, используемых для диагностики острого и рецидива вторичного ПН у детей на момент включения в исследование (Таблица 67).

Таблица 67 – Уровни маркеров воспаления у детей (n=90) в наблюдаемых группах на момент включения в исследование, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)	
Лейкоциты крови, 10^9/л	15,46 (13,1 – 17,7)	17,83 (15,9 – 19,6)	17,32 (14,2 – 21,3)	0,08
СРБ мг/л	32,75 (28,2 - 43,9)	37,1 (28,8 - 49,7)	40,5 (25,8 - 56,8)	0,19
Прокальцитонин нг/мл	0,72 (0,03 - 2,6)	0,97 (0,04 - 2,7)	1,1 (0,06 - 2,9)	0,62

В наблюдаемых группах пациентов не выявлено статистически значимых различий по уровню лейкоцитов в клиническом анализ крови, СРБ и прокальцитонина.

Таким образом, общепринятые маркеры активности воспалительного процесса не позволяют провести дифференциальную диагностику различных форм пиелонефрита у детей.

Оценка уровня креатинина и СКФ на момент включения в исследование у пациентов наблюдаемых групп представлена в Таблице 68.

Таблица 68 –Уровень креатинина и СКФ детей (n=90) в наблюдаемых группах на момент включения в исследование, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Креатинин крови, мкмоль/л	49,5 (34-55,2)	47,3 (33,2-56,2)	51,2 (35,4-62,3)
СКФ, мл/мин	102 (97-109)	101 (96-108)	98 (92-108)

Медиана уровня креатинина в наблюдаемых группах не имела статистически значимых различий (p=0,07). На момент включения в исследование скорость клубочковой фильтрации не имела статистической разницы между изучаемыми группами (p=0,6). Учитывая возрастные различия по уровню креатинина дополнительно проведен частотный анализ повышенного уровня

креатинина сыворотки крови и снижения СКФ при сопоставлении с возрастными нормативами (Таблица 69).

Таблица 69 – Частота повышения уровня креатинина сыворотки крови и снижения СКФ на момент включения в исследование, *q*

Показатель	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Повышенние уровня креатинина	0,03	0,20	0,33
Снижение СКФ	0	0,16	0,36

Примечание. *q*- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Частота повышенного уровня сывороточного креатинина статистически значимо чаще наблюдалась в группе В – *q*=0,20 и группе С - *q*=0,33, по сравнению с группой А - *q*=0,03 (p=0,019 и p=0,01, соответственно). Снижение СКФ в группе А не отмечалось, в группе В частота снижения СКФ была статистически значимо ниже (p=0,038), чем в группе С. Таким образом, выявлены различия между детьми группы А и В, уже в дебюте заболевания, а наиболее значимые изменения фильтрационной функции почек были характерны для пациентов группы С.

В качестве дополнительного маркера функционального состояния почек был выполнен анализ уровня цистатина С сыворотки крови (Таблица 70).

Таблица 70 – Показатели (Me) уровней цистатина С в сыворотке крови в наблюдаемых группах детей (n=90), Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Цистатин С (мг/л)	0,8 (0,73 - 0,86)	0,94 (0,79 - 1,02)	1,02 (0,94 - 1,18)
p	<0,001		

Установлены статистически значимые различия между изучаемыми группами (p <0,001). Самые высокие уровни цистатина С в плазме крови

отмечались в группе С, значимо ниже уровень цистатина С был у детей группы В, а самые низкие значения были в группе А. При попарном сравнении наблюдаемых групп по медиане уровня цистатина С максимальные различия получены между группой детей с ХВПН и группой детей с острым ПН (p <0,001), далее по статистической значимости следует разница между группой детей с рецидивирующим течением ПН и группой детей с острым ПН (p = 0,003). Минимальные, но статистически значимые различия получены между группой с ХВПН и детьми из группы с рецидивирующим течением ПН (p = 0,022). Следовательно, ранние признаки нарушения фильтрационной функции почек наиболее часто выявлялись у детей с ХВПН. Выявление детей с повышенным уровнем цистатина С в группе В, косвенно свидетельствует о длительности уродинамических нарушений, способствующих снижению фильтрационной функции почек, еще до момента дебюта пиелонефрита.

У всех детей группы А уровень цистатина С определялся в пределах референсных значений (Рисунок 16).

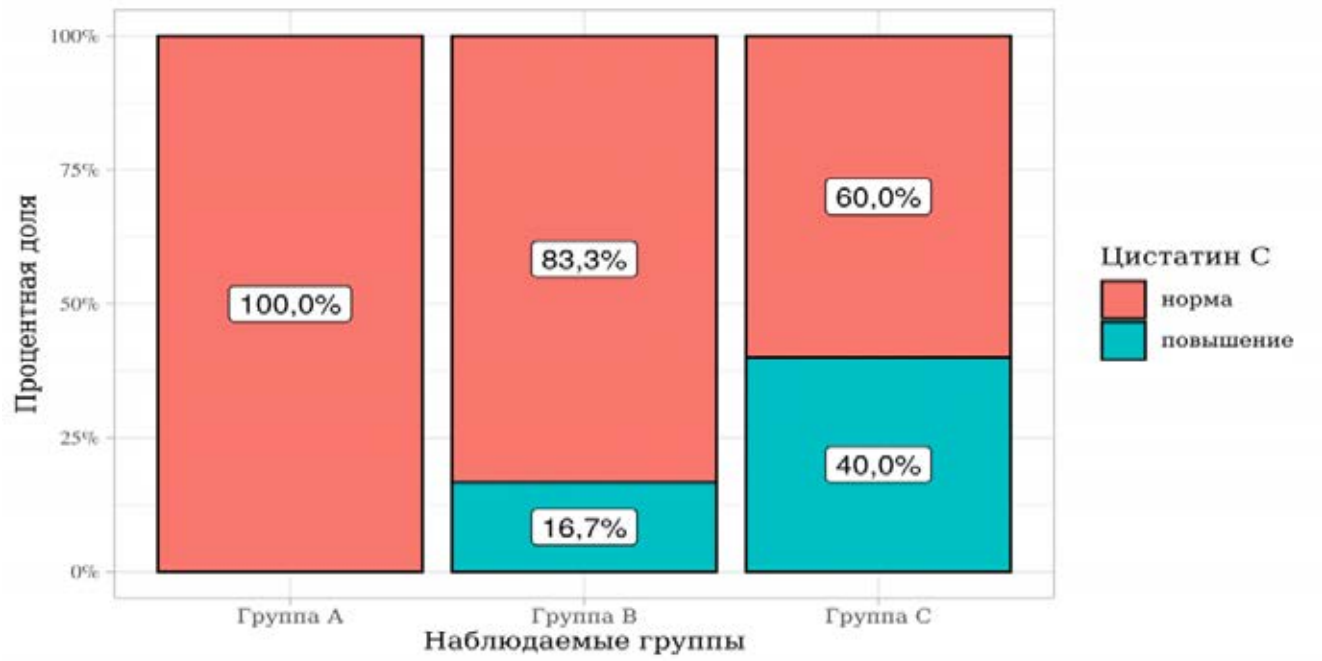


Рисунок 16 – Частота повышенного уровня цистатина С на момент включения в исследование у детей в наблюдаемых группах, n=90, %.

Наиболее часто повышение цистатина С выявлялось у пациентов с ХВПН, в 2,3 раза реже отмечалось повышение уровня цистатина С плазмы крови у детей группы В (p <0,001).

Была проведена сравнительная оценка функциональных особенностей концентрационной и выделительной функции почек в наблюдаемых группах детей. Исследование тубулярных функций проводилось в периоде ремиссии для исключения влияния лихорадки, увеличения питьевого режима и, у ряда пациентов, инфузионной терапии в остром периоде пиелонефрита.

Оценка концентрационной функции проводилась с помощью пробы Зимницкого. Частота выявления гипостенурии у детей наблюдаемых групп представлена в Таблице 71.

Таблица 71 – Частота выявления гипостенурии у детей наблюдаемых групп (n=90), n (%)

Наличие гипостенурии	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Нет гипостенурии	28 (93,33)	17 (56,67)	12 (40)
Гипостенурия	2 (6,67)	13 (43,33)	18 (60)
p	<0,001		

Примечание: p Группа А - Группа В = 0,006; p Группа А - Группа С < 0,001

Максимально часто гипостенурия выявлялась у детей с ХВПН (группа С), несколько меньше пациентов с гипостенурией в группе В и минимальное число детей с гипостенурий в группе А. При попарном сравнении групп установлена статистически значимая разница между группой А и группой В (p=0,006), группой А и группой С (p <0,001). У пациентов, перенесших дебют острого пиелонефрита с дальнейшим рецидивирующим течением заболевания, частота гипостенурии (группа В) была более чем в 6 раз выше по сравнению с пациентами группы А (p=0,006). Статистически значимых различий по частоте выявления гипостенурии между группой В и группой С не выявлено (p=0,1).

По результатам анализа мочи по Зимницкому проанализирована частота выявления преобладания вечернего и ночного диуреза над дневным диурезом в наблюдаемых группах детей (Рисунок 17).

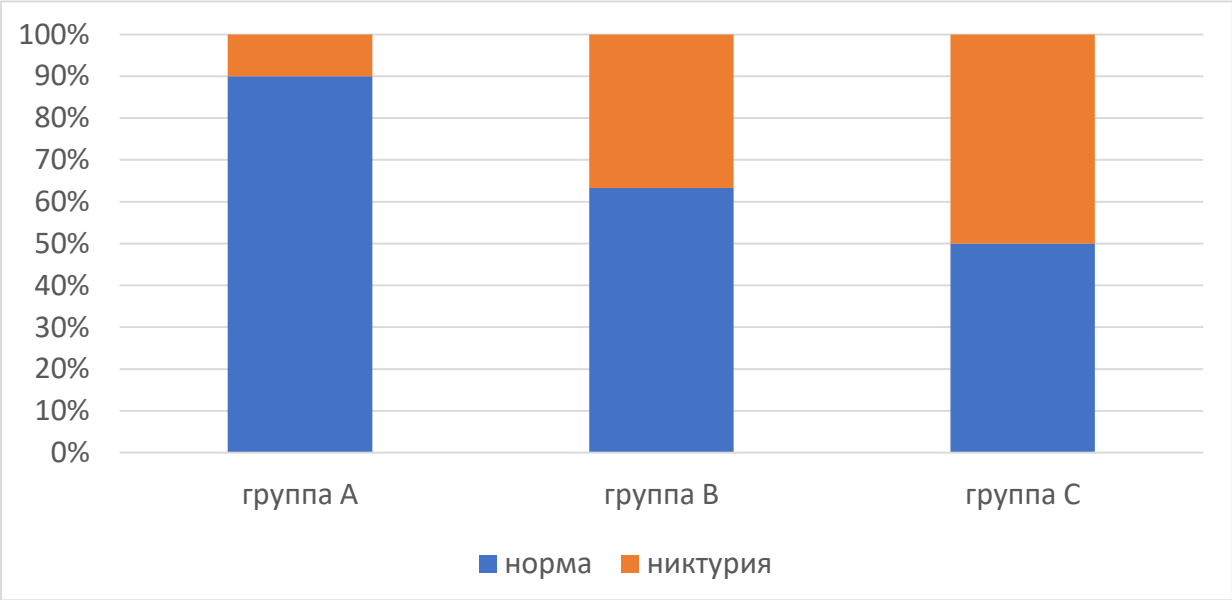


Рисунок 17 – Частота никтурии в наблюдаемых группах детей (n=90), (%).

Минимальное количество пациентов с никтурией было в группе А, среди детей группы В никтурия определялась в 3,6 раза чаще. В группе С преобладание ночного диуреза над дневным было зафиксировано в 5 раз чаще чем у детей группы А и всего в 1,3 раза чаще, чем у детей группы В. При попарном сравнении групп статистически значимые различия выявлены между группой А и С (p=0,006). Таким образом, при оценке концентрационной и выделительной функции почек минимальные изменения были характерны для группы А, максимальные для группы С, однако статистически значимой разницы между группами В и С не выявлено.

В ходе проспективного наблюдения за пациентами через 6 месяцев после дебюта заболевания или обострения хронического вторичного пиелонефрита всем наблюдаемым пациентам выполняли статическую нефросцинтиграфию с

использованием радиофармпрепарата 99mTc-Технемек (DMSA) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и веса ребенка.

Был проведен анализ количества очагов нефросклероза, выявленных при проведении статической нефросцинтиграфии через 6 месяцев от дебюта или рецидива заболевания, в изучаемых группах больных (Таблица 72).

Таблица 72 - Количество очагов нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии у детей (n=90) наблюдаемых групп, n (%)

Очаги нефросклероза	Наблюдаемые группы детей			p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)	
0 очагов (n=5)	5 (16,67)	–	–	<0,001
1 очага (n=14)	10 (33,33)	4 (13,33)	–	
2 очага (n=27)	12 (40)	15 (50)	–	
3 очага (n=11)	2 (6,67)	8 (26,67)	1 (3,33)	
4 очага (n=15)	1 (3,33)	3 (10)	11 (36,67)	
5 очагов (n=11)	–	–	11 (36,67)	
6 очагов (n=1)	–	–	1 (3,33)	
7 очагов (n=5)	–	–	5 (16,67)	
8 очагов (n=1)	–	–	1 (3,33)	

Получено статистически значимое увеличение количества пациентов, сформировавших 3 очага нефросклероза, (p=0,03) в группе В, по сравнению с группой А. Кроме того, количество пациентов с 4 очагами нефросклероза было выше в группе В, при сравнении с группой А. Таким образом, у пациентов группы В уже в дебюте пиелонефрита, отмечаются более значимые нефросклеротические изменения, диагностируемые по данным статической нефросцинтиграфии. Это может свидетельствовать о наличии у данной когорты пациентов дополнительных условий для большей активности профиброгенных цитокинов.

В группе С отсутствовали пациенты без очагов, а также с 1-2 очагами нефросклероза, и только лишь у 1 пациента (3,3%) было диагностировано 3 очага нефросклероза, что имело статистически значимые различия как с группой А

(p=0,001), так и с группой В (p=0,01). Среди пациентов с 4 очагами нефросклероза, также статистически значимое преобладание пациентов было характерно для группы С (p=0,01 для группы А и p=0,001 для группы В). У 18 пациентов в группе С выявлено от 5 до 8 очагов нефросклероза, в группе А и группе В не выявлено детей с данным количеством очагов нефросклероза (Рисунок 18).

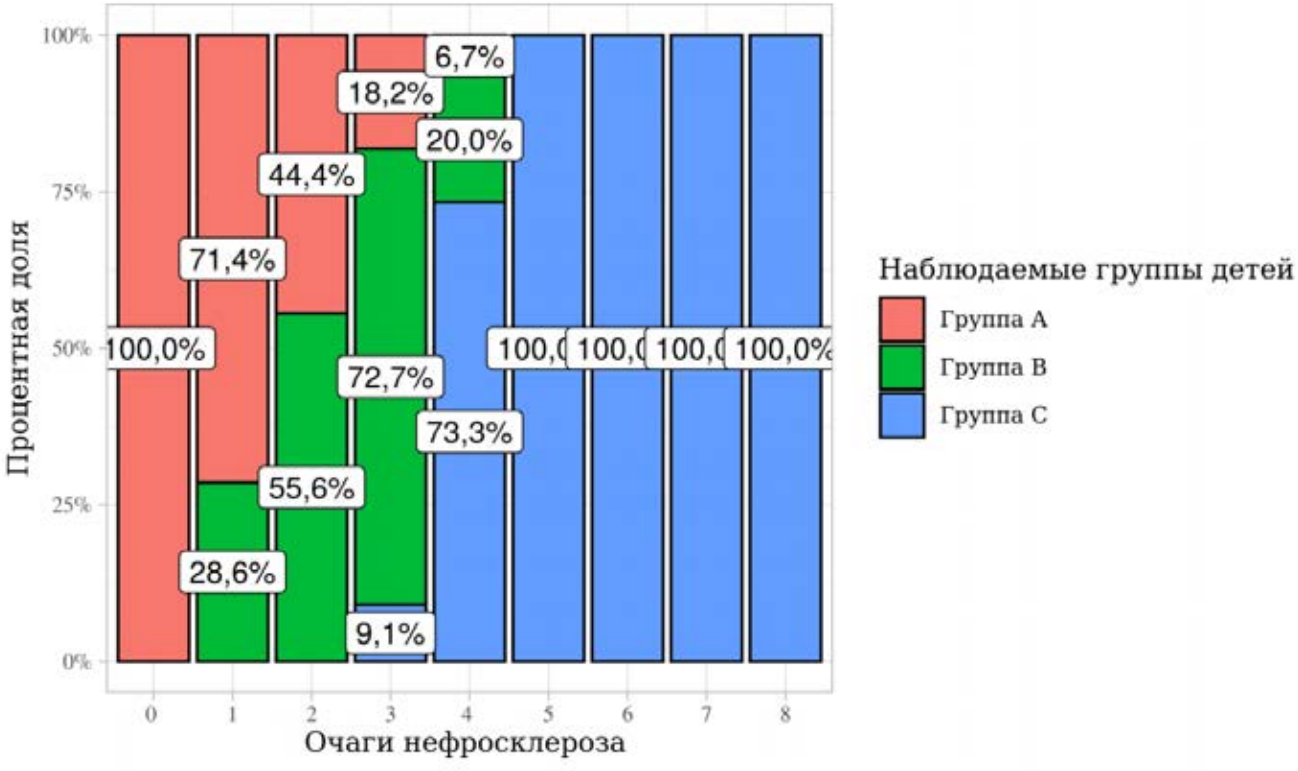


Рисунок 18– Количество очагов нефросклероза в наблюдаемых группах детей по данным статической нефросцинтиграфии (n=90), (%).

Для подавляющего большинства детей (73%) в группе А было типичным выявление 1-2-х очагов нефросклероза, только у 2-х детей (7%) отмечалось 3 очага и у 1 пациента (3%) – 4 очага нефросклероза.

В группе В преобладали пациенты (77%) с 2-3-мя очагами нефросклероза и примерно одинаковое количество детей с 1-м (13%) и 4-мя очагами нефросклероза (10%). В группе В количество пациентов с 3-мя очагами было в 4 раза выше, чем в группе А. В группе С отсутствовали пациенты без очагов и с 1-2

очагами нефросклероза, и только лишь у 1 пациента (3,3%) было 3 очага нефросклероза. У подавляющего большинства детей данной группы отмечалось 4-5 очагов нефросклероза (73%), далее по частоте встречаемости было 7 очагов (17%) и по 1 человеку с 6-ю и 8-ю очагами нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии. Оценка медианы количества очагов нефросклероза в наблюдаемых группах детей представлена на рисунке 19.

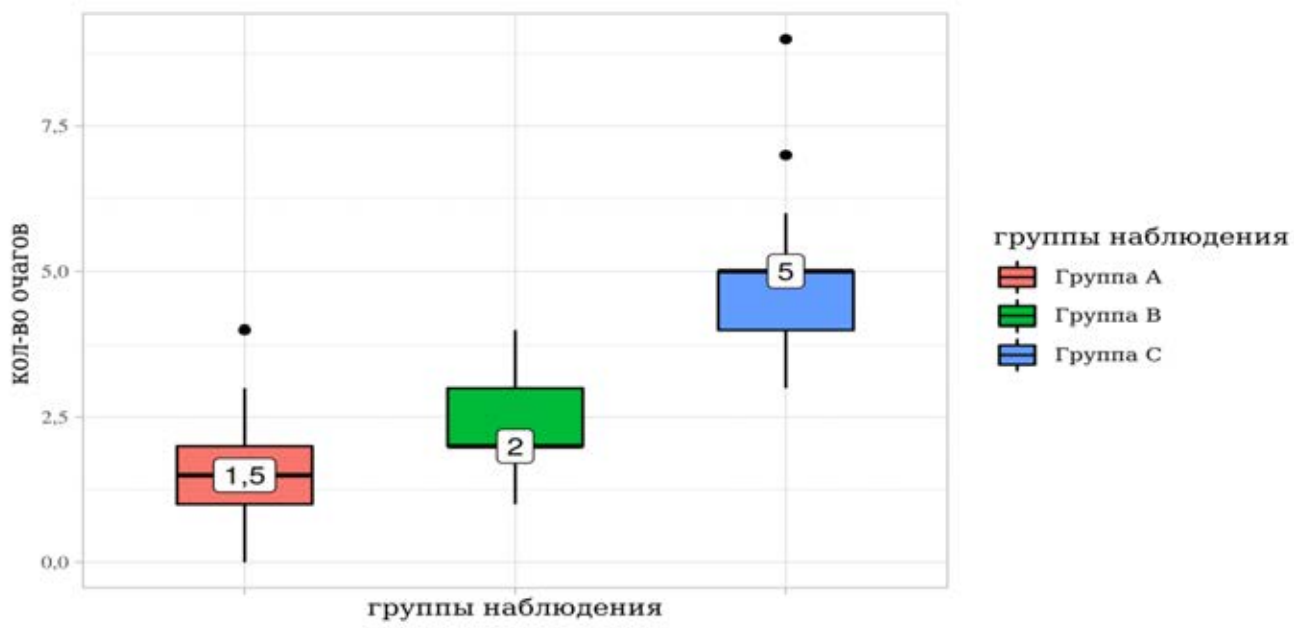


Рисунок 19 – Количество очагов нефросклероза в наблюдаемых группах детей (n=90), Me.

Минимальная медиана количества очагов нефросклероза отмечена в группе А, со статистически значимыми различиями с группой В (p=0,023) и группой С (p <0,001). Следовательно, наименьшая степень активации фибробластов и, в дальнейшем, склеротических процессов на фоне микробно-воспалительного процесса в паренхиме почек, выявлена у детей в группе А с острым, далее не рецидивировавшим пиелонефритом.

Таким образом, получены данные о разных исходах острого микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани у пациентов группы А и группы В.

Значимые отличия по медиане количества очагов нефросклероза выявлены между пациентами группы В и группы С (p <0,001). Максимально выраженные нефросклеротические процессы отмечались у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Длительно существующие нарушения уродинамики могут потенцировать склеротические процессы в тубулоинтерстициальной ткани почек, даже при отсутствии микробно-воспалительных процессов в мочевой системе, а также повторных рецидивов пиелонефрита. По результатам проспективного наблюдения за пациентами в течение 36 месяцев, установлено, что медиана количества рецидивов ПН в год была статистически значимо выше (p = 0,004) у детей группы С (Рисунок 20).

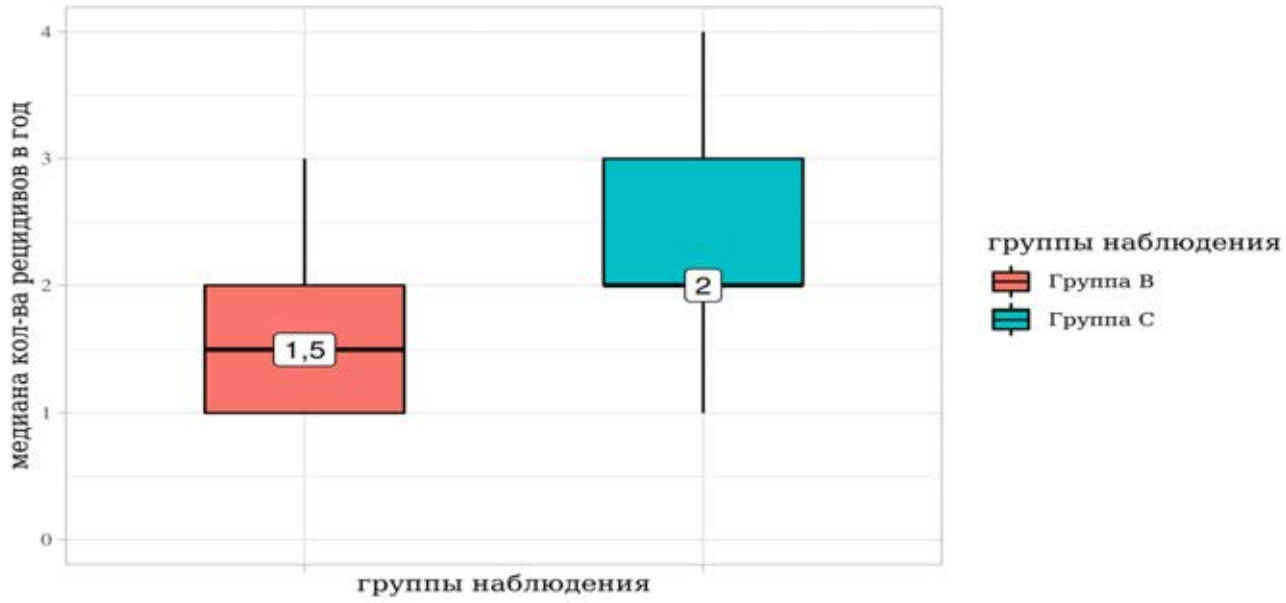


Рисунок 20 – Медиана количества рецидивов ПН в год в наблюдаемых группах детей (n=60), (%).

Это подтверждает влияние частоты рецидивирования ПН на выраженность нефросклеротических процессов в паренхиме почек.

На следующем этапе проанализирована зависимость уровня индекса интегрального захвата от количества очагов нефросклероза по данным

статической нефросцинтиграфии в общей группе пациентов с острым и хроническим пиелонефритом (Таблица 73).

Были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) медианы индекса интегрального захвата в зависимости от количества очагов нефросклероза.

Таблица 73 - Индекс интегрального захвата в зависимости от количества очагов нефросклероза у пациентов (n=90) с различными вариантами ПН, Me (Q1-Q3)

Очаги нефросклероза	Индекс интегрального захвата		p
	Me	Q_1-Q_3	
0 очагов (n=5)	98	98 - 98	<0,001
1 очага (n=14)	94,5	93 - 95,8	
2 очага (n=27)	93	92 - 94,5	
3 очага (n=11)	91	90 - 93	
4 очага (n=15)	92	91,5 - 94,5	
5 очагов (n=11)	90	90 - 91	
6 очагов (n=1)	86	86 - 86	
7 очагов (n=5)	83	82 - 87	
8 очагов (n=1)	75	75 - 75	

Достоверный уровень различий медианы ИИЗ получен между пациентами без очагов нефросклероза и сформировавшими 3 (p=0,025) и более очагов нефросклероза (p=0,001). Для детей, сформировавших 1 очаг нефросклероза, получена статистически значимая разница по уровню медианы ИИЗ с пациентами, сформировавшими 5 (p=0,023) и более очагов нефросклероза (p=0,002). Уровень медианы ИИЗ у пациентов, сформировавших 2 очага нефросклероза, имел статистически значимые отличия с ИИЗ у детей, сформировавших 7 (p=0,018) и более очагов нефросклероза (p=0,001). Уровень медианы ИИЗ у детей, сформировавших 3 и 4 очага нефросклероза, имел статистически значимую разницу с медианой ИИЗ у детей, сформировавших 7 и более очагов нефросклероза (p=0,02 и p=0,03, соответственно). Таким образом,

наибольшее снижение индекса интегрального захвата отмечался у детей, сформировавших 3 и более очагов нефросклероза.

На следующем этапе был выполнен межгрупповой сравнительный анализ индекса интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии в наблюдаемых группах детей (Таблица 74).

Таблица 74 – Индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии в наблюдаемых группах детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Индекс интегрального захвата	93 (92-96)	93 (90 - 94,8)	91 (89 - 93)
p	0,003		

При межгрупповом сравнении индекса интегрального захвата в наблюдаемых группах детей были установлены существенные статистически значимые различия (p = 0,003). У пациентов группы А с не рецидивировавшим острым ПН не выявлено снижения индекса интегрального захвата, относительно нормальных значений.

Это подтверждает данные о наименьшем количестве очагов нефросклероза среди пациентов группы А. У детей группы В отмечена тенденция к снижению ИИЗ, однако достоверных различий между группой А и группой В не выявлено (p=0,07). При сравнении группы А и группы С получены статистически значимые различия (p=0,002), что объясняется наибольшим количеством очагов нефросклероза у пациентов с ХВПН.

Сравнение медианы ИИЗ пациентов группы В и группы С выявило статистически значимые различия (p=0,048). Таким образом, максимальная степень снижения ИИЗ характерна для пациентов с ХВПН, что объясняется выраженностью нефросклеротических изменений, связанных с большим количеством рецидивов ПН в год (r=-0,567, p=0,004) и согласуется с данными литературы [261].

Дополнительно проанализирована частота снижения индекса интегрального захвата у пациентов наблюдаемых групп (Рисунок 21).

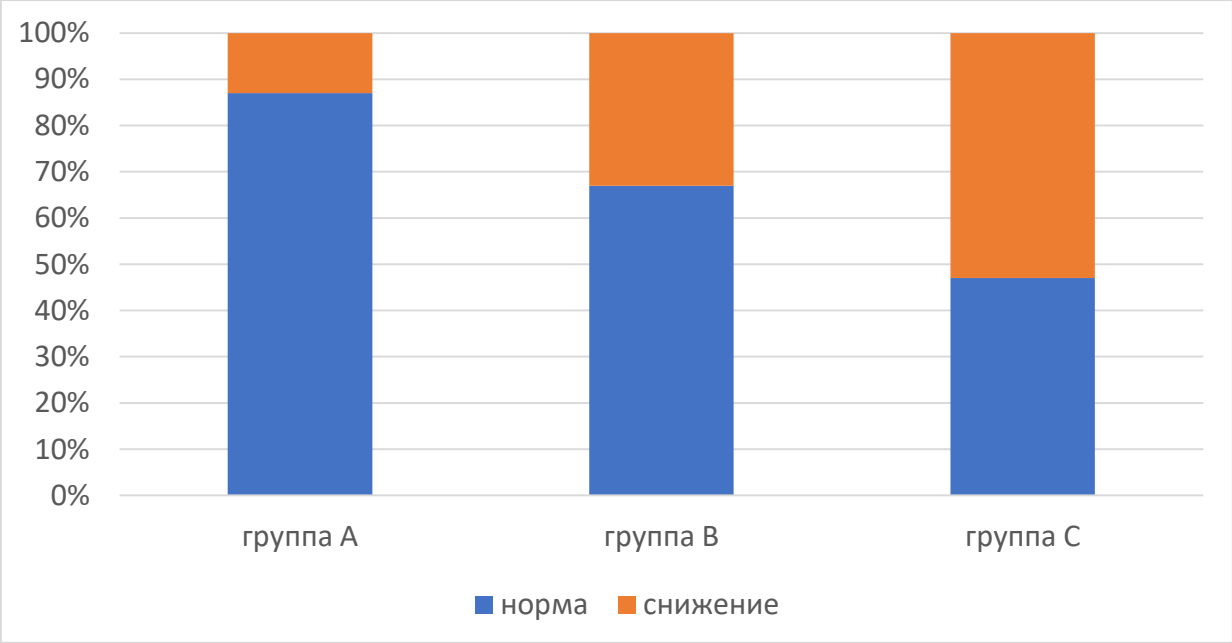


Рисунок 21 – Частота снижения индекса интегрального захвата у детей наблюдаемых групп, (n=90), %.

Максимальная доля детей с нормальным уровнем ИИЗ была в группе А, минимальная – в группе С. Различная степень выраженности нефросклеротических процессов между пациентами в группах А и В, подтверждается статистически значимой разницей частоты снижения ИИЗ (q=0,13 и q=0,33, соответственно, p=0,007). Частота снижения индекса интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии была значительно выше в группе С – q=0,53, со статистически значимой разницей по сравнению с группой А q=0,13 (p=0,001).

Следовательно, максимальная степень снижения объема функционирующей паренхимы почек наблюдается у детей с рецидивирующим ХВПН (группа С), а минимальная у детей с дебютом острого ПН, который в дальнейшем не рецидивировал.

Схожесть интенсивности нефросклеротических процессов в паренхиме почек у детей с дебютом ПН, который в дальнейшем рецидивировал и ХВПН, подтверждается отсутствием значимой разницы между группами (p=0,11).

Выявление статистически значимой разницы частоты снижения ИИЗ в группах А и В обосновывает необходимость изучения профиброгенных маркеров у пациентов с дебютом острого ПН, что позволит выделить пациентов с высоким риском по рецидивирующему течению ПН. Проведена проверка гипотезы о влиянии частоты рецидивов ПН у пациентов группы С на количество очагов нефросклероза (Таблица 75).

Таблица 75 – Количество очагов нефросклероза в зависимости от частоты рецидивов ХВПН в год у пациентов группы С, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Частота рецидивов ХВПН в год			
	1 рецидив (n=1)	2 рецидива (n=14)	3 рецидива (n=4)	4 рецидива (n=5)
Кол-во очагов	3 (3 - 3)	4 (3 - 4,75)	4 (4 - 5)	5 (5 - 5)
p	0,03			

Получено статистически значимое подтверждение влияния частоты рецидивирования ПН на степень повреждения паренхимы почек у детей из группы С (p=0,03). Наименьшая медиана количества очагов нефросклероза была среди пациентов с 1 рецидивом в год, а наибольшее количество очагов нефросклероза было среди детей с 4 рецидивами в год (p <0,01).

Значимость влияния частоты рецидивирования ПН на объем нефросклеротических повреждений подтверждается полученной корреляционной связью между данными показателями (r=0,49 p=0,001).

Следовательно, пациенты с ХВПН нуждаются в назначении противорецидивной терапии, для предупреждения дальнейшего повреждения почечной паренхимы.

Для выявления влияния степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек на гломерулярную фильтрацию, было проведено изучение

зависимости повышения уровня цистатина С в плазме крови от количества очагов нефросклероза (Рисунок 22).

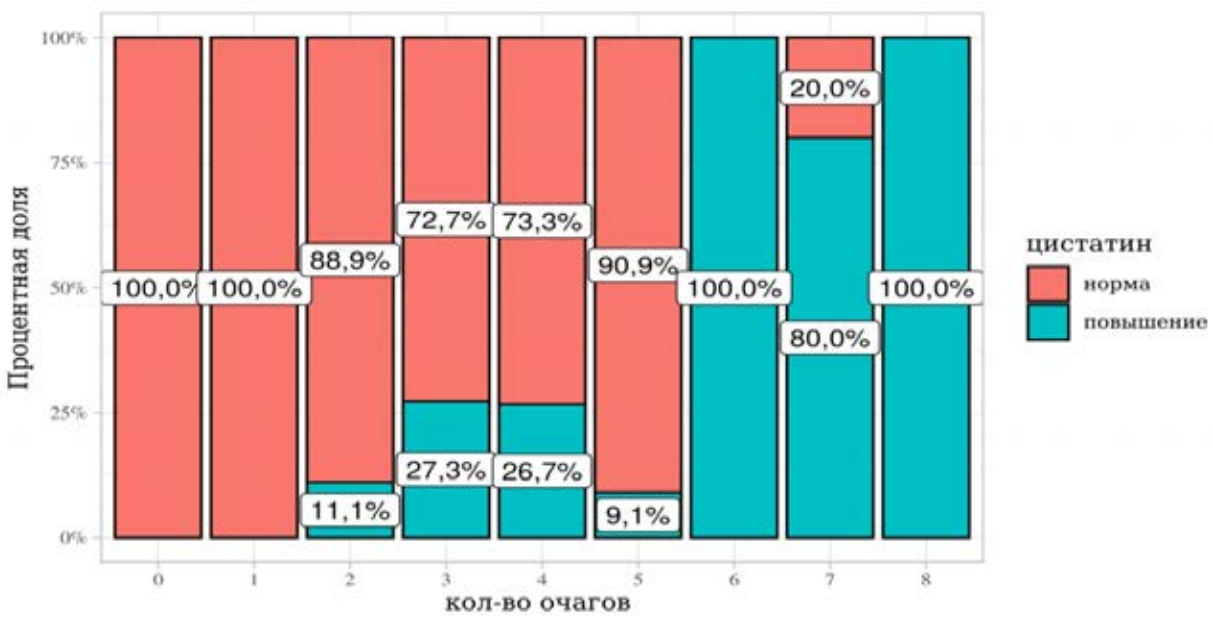


Рисунок 22 – Частота повышенния уровня цистатина С в плазме крови у детей (n=90) в зависимости от количества очагов нефросклероза, %.

Среди пациентов с повышенным уровнем цистатина С в плазме крови не было детей без очагов нефросклероза или сформировавших только один очаг нефросклероза. Большинство детей (91,76%) с нормальным уровнем цистатина С сформировало от 1 до 5 очагов нефросклероза. У детей, сформировавших 6 и более очагов нефросклероза, статистически значимо (p=0,001) чаще отмечалось повышение уровня цистатина С.

Установлена, зависимость повышения уровня цистатина С в плазме крови от количества очагов нефросклероза, следовательно, доказано влияние степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек на гломерулярную фильтрацию.

Данное влияние подтверждается умеренной теснотой корреляционной связи количества очагов нефросклероза с уровнем цистатина С в плазме крови как для группы В (r=0,481, p=0,001), так и для группы С (r=0,498, p=0,001), а также

выявленной отрицательной корреляционной связью между индексом интегрального захвата и уровнем цистатина С в группе В (r=-0,469, p= 0,001) и группе С (r=-0,502, p= 0,001). Полученные данные свидетельствуют о более значимых нарушениях фильтрационной и тубулярных функций почек у детей с ХВПН (группа С) и у пациентов, которые в дебюте заболевания были расценены как больные с острым ПН, но дальнейшее наблюдение за ними выявило рецидивирующее течение пиелонефрита (группа В).

Таким образом, наличие дополнительных неблагоприятных факторов в мочевой системе, таких как нарушение уродинамики, метаболические изменения, дисплазия соединительной ткани и др., способствуют более тяжелому повреждению паренхимы почек у детей с ПН. Поэтому крайне важным является возможность верификации среди пациентов с острым ПН детей, угрожаемых по развитию рецидивирующего течения ПН уже в дебюте заболевания.

6.2 Определение диагностической значимости и динамика неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов у детей с различными формами пиелонефрита

У детей группы А, В и С (n=90) проведена в динамике оценка мочевых уровней Липокалина-2 ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, молекулы повреждения почек, ангиотензина 2 и трансформирующего фактора роста β1 у детей с различными формами ПН. Оценка мочевых уровней и диагностической значимости данных маркеров была проведена в остром периоде заболевания (до АБ терапии, на 10-14 день АБ терапии) и после стихания микробно-воспалительных изменений (через 12-16 недель от момента включения в исследование).

6.2.1. Характеристика мочевых уровней Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у детей с различными формами пиелонефрита

Медиана уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии в наблюдаемых группах детей представлена в Таблице 76.

Таблица 76 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг) у детей (n=90) до начала АБ терапии, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uNGAL/Cr	2,6 (2,3 - 2,9)	9 (2,9 - 17,7)	17,25 (12,6 -25,7)	0,3 (0,06 - 0,9)	<0,001

При сравнении с контрольной группой выявлено значимое (p <0,001) повышение uNGAL/Cr во всех группах наблюдения. При оценке медианы uNGAL/Cr до начала АБ терапии в наблюдаемых группах были выявлены статистически значимые (p <0,001) межгрупповые различия.

Среди пациентов с различными формами ПН, минимальные уровни отмечались в группе А, средние – в группе В и максимально высокие значения были выявлены у детей группы С. Попарное сравнение медианы uNGAL/Cr до начала АБ терапии в наблюдаемых группах детей выявило статистически значимое различие между группой А и В (p=0,006), более значимый уровень различий получен при сравнении группы А с группой С (p <0,001). Следовательно, степень повышения уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии была максимально высокой у детей с рецидивирующим течением ПН, на фоне уродинамических нарушений, средний уровень был характерен для детей в дебюте острого ПН, который в дальнейшем имел рецидивирующее течение ПН, а минимальные значения были отмечены у пациентов с острым ПН, который при наблюдении в течении 36 и более месяцев не рецидивировал. Это может свидетельствовать о влиянии на тяжесть поражения тубулоинтерстициальной ткани почек дополнительных неблагоприятных факторов в мочевой системе, таких как нарушение уродинамики, метаболические изменения, дисплазия соединительной ткани и др.

Таким образом, минимальная степень поражения тубулоинтерстициальной ткани почек наблюдалась у детей с острым ПН, а максимальная – у пациентов с ХВПН.

Для детальной оценки связи между клиническими признаками заболевания, в том числе и маркерами воспаления, и уровнем экскреции uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ терапии, в наблюдаемых группах детей был проведен корреляционный анализ (Таблица 77).

Как видно из таблицы, не выявлено связи uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии с дизурическими явлениями во всех группах наблюдения. Отмечен статистически значимый уровень корреляционной связи болевого синдрома и uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии у детей наблюдаемых групп. У детей из группы В и группы С выявлено заметное усиление уровня связи.

Таблица 77 – Характеристика корреляционной связи между клиническими признаками ПН и уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Дизурия	Группа А	-0,016	Нет связи	0,933
	Группа В	-0,319	Умеренная	0,086
	Группа С	-0,227	Слабая	0,228
Болевой синдром	Группа А	0,361	Умеренная	0,054
	Группа В	0,528	Заметная	0,003
	Группа С	0,645	Заметная	<0,001
Симптомы хронической интоксикации	Группа А	0,000	Нет связи	1,000
	Группа В	0,485	Умеренная	0,030
	Группа С	0,571	Заметная	<0,001

Вероятно, что увеличение объема микробно-воспалительного поражения тубулоинтерстициальной ткани сопровождается большим отеком тканей, а, следовательно, растяжением капсулы почки, что приводит к более частому появлению болевого синдрома у пациентов группы В и группы С. У пациентов группы А не выявлено связи симптомов хронической интоксикации с уровнем uNGAL/Cr, исследованного до начала антибактериальной терапии. В группе В отмечена умеренная, статистически значимая связь, а в группе С наблюдался заметный уровень связи симптомов хронической интоксикации с уровнем uNGAL/Cr, исследованного до начала антибактериальной терапии. Следовательно, наличие симптомов хронической интоксикации в начале реализации дебюта или рецидива ПН, может свидетельствовать о большей активности микробно-воспалительных изменений в паренхиме почек.

Результаты корреляционного анализа между уровнями uNGAL/Cr, исследованного до начала антибактериальной терапии, и состоянием концентрационной функции почек по результатам анализа мочи по Зимницкому в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 78.

Таблица 78 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии и концентрационной функцией почек у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Гипостенурия	Группа А	0,324	Умеренная	0,080
	Группа В	0,388	Умеренная	0,049
	Группа С	0,424	Умеренная	0,035
Никтурия	Группа А	0,400	Умеренная	0,037
	Группа В	0,433	Умеренная	0,029
	Группа С	0,454	Умеренная	0,024

Во всех группах наблюдения отмечалась умеренная корреляционная связь уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала антибактериальной терапии, с одной стороны, и гипостенурией и никтурией, с другой. Выявленные корреляционные связи были более значимы в группах В и С как при гипостенурии, так и при никтурии. Результаты корреляционного анализа между уровнями uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ терапии, и выраженностью лейкоцитурии в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 79.

Таблица 79 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и лейкоцитурией у детей (n=90) до начала АБ терапии

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,178	Слабая	0,351
Группа В	0,185	Слабая	0,314
Группа С	0,342	Умеренная	0,064

Корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии, и выраженностью лейкоцитурии в наблюдаемых группах была от слабой до умеренной, однако статистически значимой связи не выявлено.

Результаты корреляционного анализа между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии, и лейкоцитами крови в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 80.

Таблица 80 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и уровнем лейкоцитов в крови у детей (n=90) до начала АБ терапии

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,069	Нет связи	0,717
Группа В	0,287	Слабая	0,125
Группа С	0,206	Слабая	0,275

Корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии, и лейкоцитами крови в наблюдаемых группах отсутствовала или была слабой, статистически значимой связи не выявлено.

Результаты корреляционного анализа между уровнями uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ терапии, и СРБ в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 81.

Таблица 81 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и уровнем СРБ у детей (n=90) до начала АБ терапии

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,345	Умеренная	0,062
Группа В	0,401	Умеренная	0,029
Группа С	0,425	Умеренная	0,031

Статистически значимая умеренная корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии, и СРБ наблюдалась в группах В и С.

Корреляционные связи между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии, и прокальцитонина представлен в Таблице 82.

Таблица 82 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и уровнем прокальцитонина в крови у детей (n=90) до начала АБ терапии

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,504	Заметная	0,004
Группа В	0,521	Заметная	0,003
Группа С	0,668	Заметная	< 0,001

Установлена заметная положительная связь между уровнями прокальцитонина и uNGAL/Cr до начала АБ терапии во всех группах наблюдения. Прослеживается усиление тесноты от группы А к группе В и максимальная теснота связи выявлена в группе С.

Был проведен корреляционный анализ наиболее чувствительного маркера снижения фильтрационной функции почек - цистатина С в плазме крови с уровнем экскреции uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ терапии (Таблица 83).

Таблица 83 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и уровнем цистатина С в плазме крови у детей (n=90) до начала АБ терапии

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,302	Умеренная	0,068
Группа В	0,514	Заметная	0,031
Группа С	0,602	Заметная	0,001

В группе А отсутствовала значимая связь между уровнем uNGAL/Cr, исследованным до начала АБ терапии и цистатина С в плазме крови. В группах В и С была установлена заметная корреляционная связь с нарастанием силы связи от группы В к группе С. По нашему мнению, уровень экскреции uNGAL/Cr до начала АБ терапии, может являться прогностическим маркером для оценки степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с различными формами ПН.

На фоне проведения АБ терапии к 3-5 суткам произошла выраженная положительная динамика по купированию лихорадки, болевого синдрома и дизурических явлений. В группе А все дети не предъявляли жалоб уже к 4-м суткам наблюдения. Однако в группе В к 5-м суткам АБ терапии у 2-х детей (6,7%) сохранялись умеренно выраженные симптомы хронической интоксикации, которые купировались к 7 дню лечения, а в группе С к 5-м суткам наблюдения у 5 детей (16,7%) отмечались проявления симптомов хронической интоксикации, которые купировались на 10-11 день АБ терапии.

Для определения значимости исследования uNGAL/Cr до начала проведения АБ терапи в качестве диагностического критерия острого ПН был проведен ROC-анализ с построением характеристических кривых (Рисунок 23).

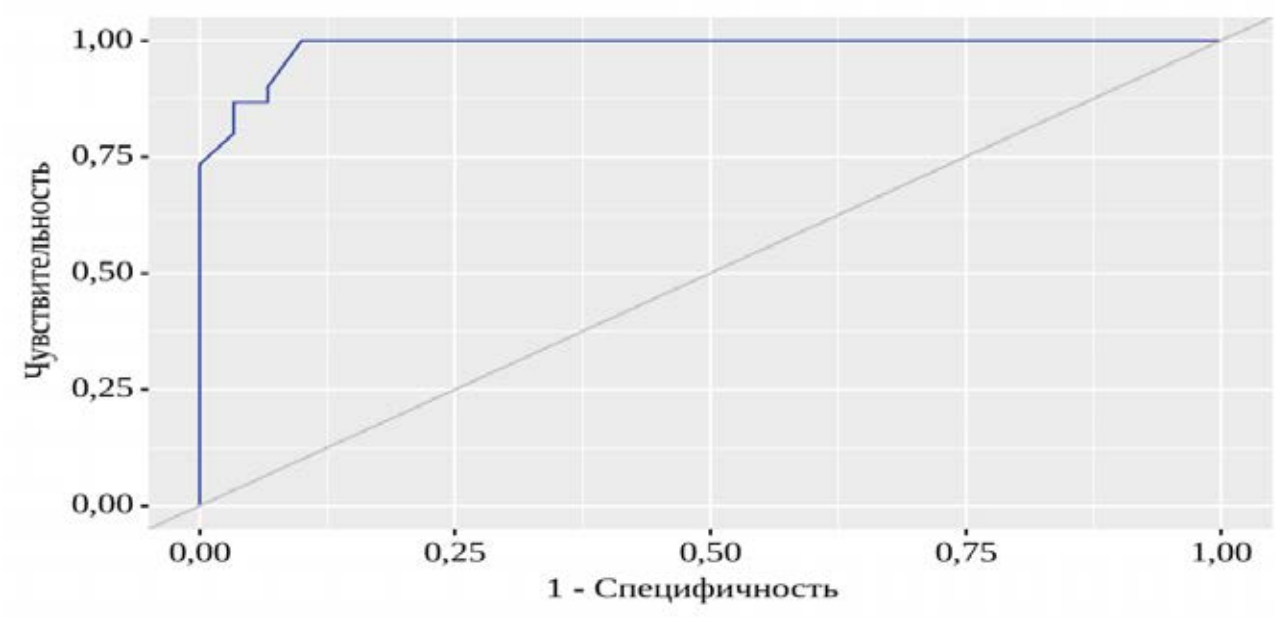


Рисунок 23 - ROC- кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до начала АБ терапии для диагностики острого ПН у детей (n=90).

На первом этапе была подтверждена возможность исследования uNGAL/Cr для диагностики острого ПН. При проведении ROC-анализа между контрольной группой и группой А при исследовании uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии площадь под кривой (AUC) составила 0,986 ± 0,016 при доверительном

интервале 95% ДИ: 0,956 – 1,000. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 2,1 нг/мг, чувствительность 80%, специфичность 96,7%. Полученный интервал AUC, соответствует высокой клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, установлена возможность использования данного теста для диагностики острого ПН до начала проведения АБ терапии.

Для определения диагностического значения uNGAL/Cr до начала АБ терапии с целью прогнозирования рецидивирующего течения ПН в дебюте острого пиелонефрита был проведен ROC-анализ между группой А и группой В (Рисунок 24).

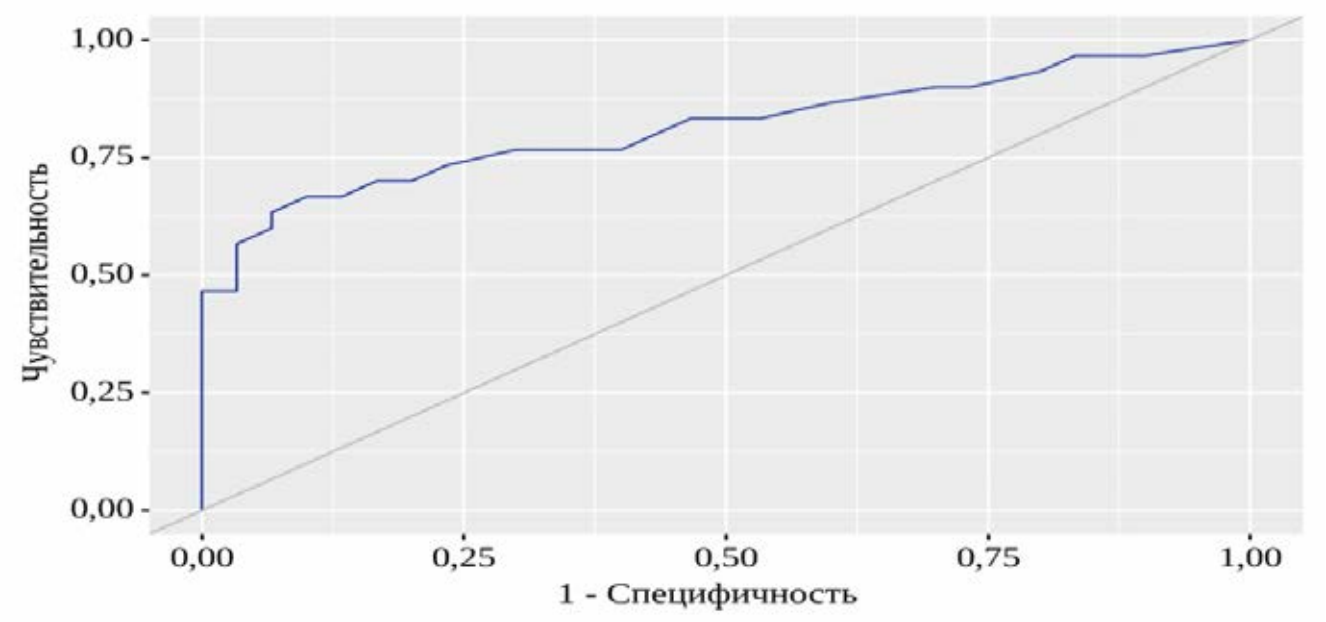


Рисунок 24 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня повышения uNGAL/Cr при остром ПН для прогнозирования риска рецидива у детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,815 ± 0,056 при 95% доверительном интервале 0,706 – 0,924. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 3,90 нг/мг, чувствительность 74%, специфичность 80%

Полученный интервал AUC соответствует очень хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким

образом, подтверждена возможность использования данного теста для прогнозирования рецидивирующего течения ПН уже в дебюте заболевания.

Следовательно, уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии более 4,80 нг/мг у пациентов с дебютом ПН позволяет относить их к группе риска по рецидивирующему течению заболевания. Это позволит обосновать противорецидивные курсы уросептической терапии и предложить план обследования данных пациентов в периоде ремиссии для выявления возможных причин рецидивирования заболевания.

Установленные достоверные различия между медианами uNGAL/Cr до начала АБ терапии в группах В и С позволили построить ROC-кривую для оценки возможности дифференциальной диагностики между дебютом пиелонефрита, который в дальнейшем рецидивировал и ХВПН (Рисунок 25).

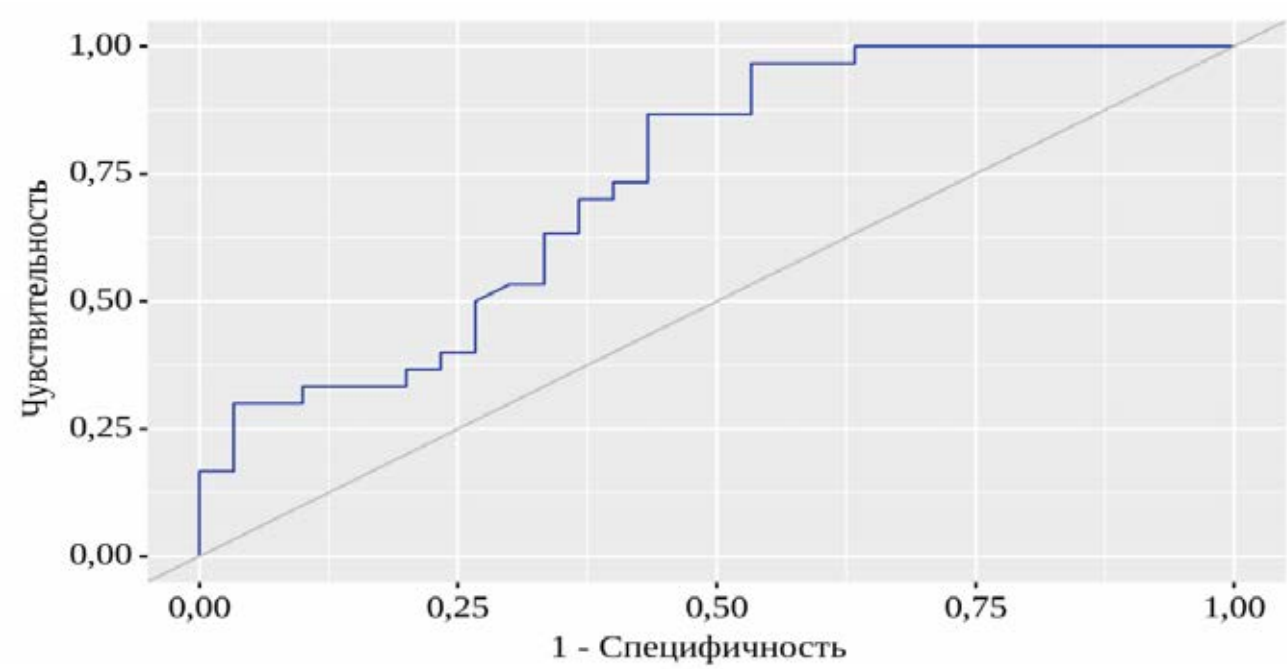


Рисунок 25 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии для верификации рецидива ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,738 ± 0,064 при 95% доверительном интервале 0,612 – 0,865. Оптимальное cut-off value или пороговый uNGAL/Cr 14,10 нг/мг Cr, чувствительность 70%, специфичность 63,3%. Полученная модель

была статистически значимой (p=0,002). Интервал AUC соответствует хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Более низкая чувствительность uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии в группах В и группой С свидетельствует о большей схожести патофизиологических процессов в паренхиме почек у пациентов с острым ПН, который в дальнейшем рецидивировал и ХВПН.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что уровень uNGAL/Cr, исследуемый до начала АБ терапии, отражает степень микробно-воспалительных изменений в паренхиме почек – чем выше мочевой уровень uNGAL/Cr, тем больше степень поражения тубулоинтерстициальной ткани почек.

С целью оценки динамики uNGAL/Cr было выполнено повторное исследование уровня его экскреции на 10-14 день АБ терапии ПН (Таблица 84).

Таблица 84 – Уровень uNGAL/Cr у детей (n=90) на 10-14 день АБ терапии, Me (Q1-Q3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uNGAL/Cr, нг/мг	0,85 (0,32-1,9)	3,4 (1,27-9,88)	8,38 (5,59-17,1)	0,3 (0,06 - 0,9)	<0,001

При исследовании уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии сохранились статистически значимые межгрупповые различия (p <0,001). Уровень снижения uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии во всех группах наблюдения был значимым (p <0,001). Это свидетельствует о купировании или выраженном снижении активности микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани на фоне проводимой АБ терапии.

При попарном сравнении групп, не получено статистически значимой разницы между группой А и контрольной группой (p=0,06). Однако при сравнении контрольной группы с группой В и группой С была получена статистически значимая разница (p=0,001 и p <0,001, соответственно). Сравнение

группы А с группой В и с группой С также выявило статистически значимую разницу (p=0,001 и p <0,001, соответственно). Степень различий между группой В и группой С была значительно меньше и составила p=0,013. Значимое снижение уровня экскреции uNGAL/Cr и отсутствие статистической разницы с контрольной группой, произошла у детей с острым ПН (группа А), который в дальнейшем не рецидивировал. Это доказывает возможность окончания АБ терапии в данной группе пациентов. Отсутствие нормализации уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии у пациентов из групп В и С, указывает на необходимость продолжения мероприятий по санированию МС, а, следовательно, данным пациентам необходимо назначение с противорецидивной целью уросептической терапии после окончания основного курса АБ терапии.

Проведена оценка клинической значимости определения уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии. С целью оценки возможности диагностики острого ПН по уровню uNGAL/Cr исследованному на 10-14 день АБ терапии проведен ROC-анализ между контрольной группой и группой А (Рисунок 26).

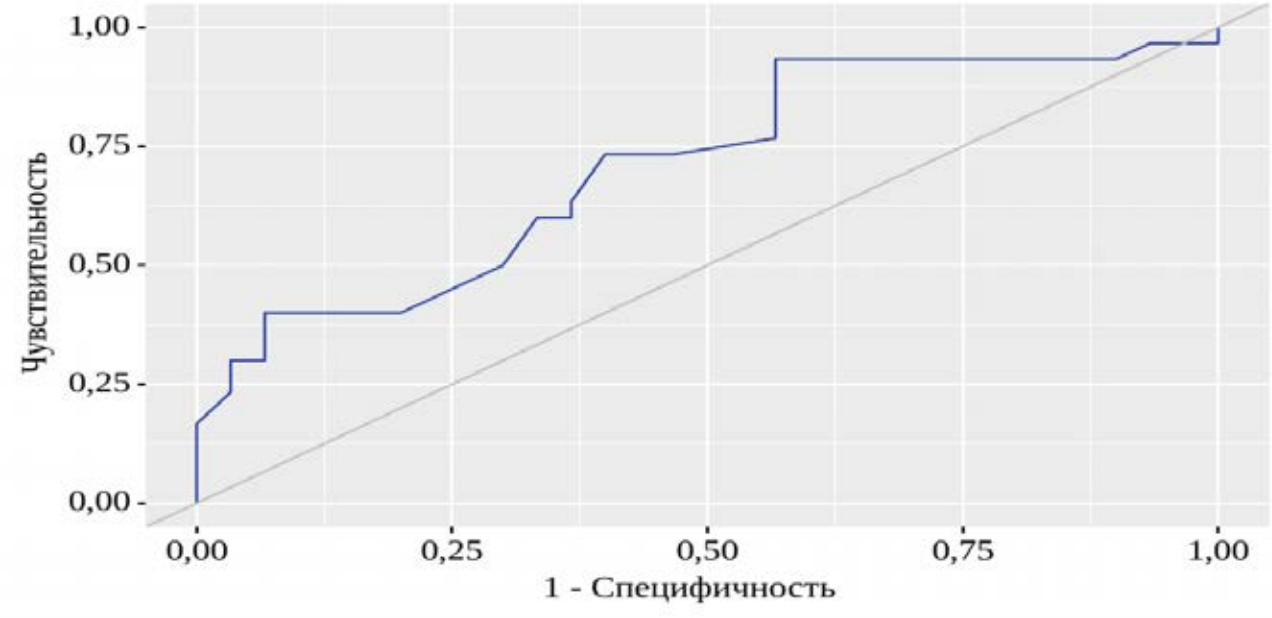


Рисунок 26 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики острого ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,707 ± 0,067 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,576 – 0,839. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 0,60 нг/мг, чувствительность 63,3%, специфичность 63,3%. Несмотря на то, что полученный интервал AUC, соответствует хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC и полученная модель считается статистически значимой p=0,006, выявлен не достаточный уровень чувствительности и специфичности. Таким образом, возможность использования данного теста для диагностики острого ПН на 10-14 день АБ терапии не подтверждена.

Для оценки потенциальной возможности использования определения мочевого уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии для дифференциальной диагностики между дебютом острого и рецидивирующего ПН проведен ROC-анализ между группой А и группой В (Рисунок 27).

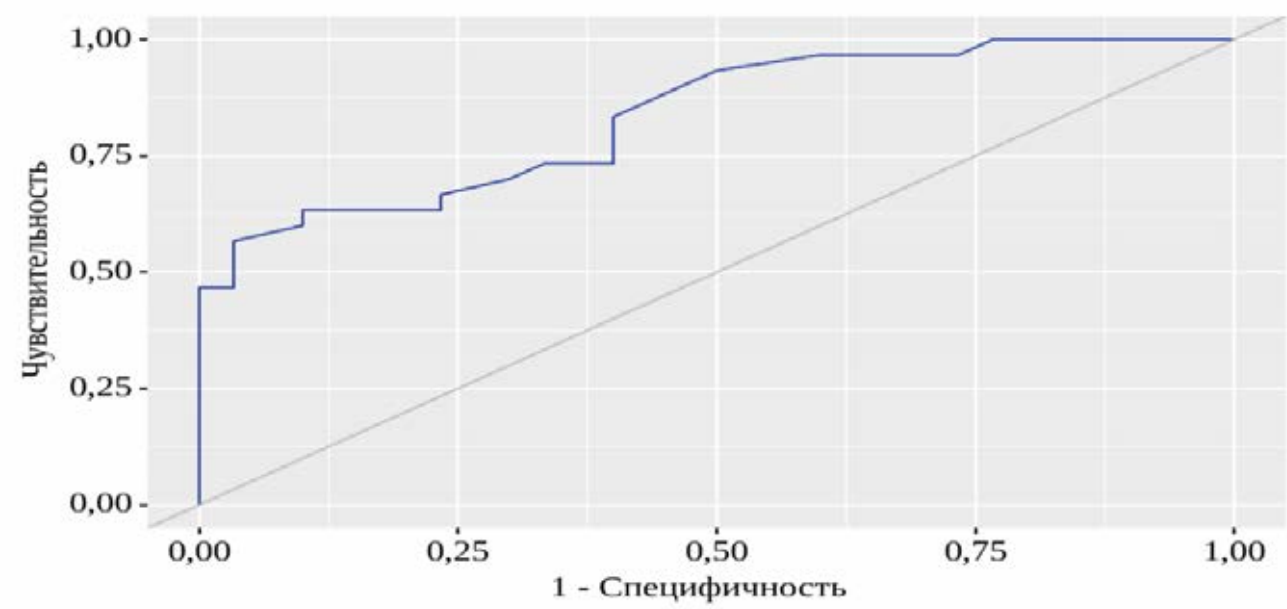


Рисунок 27 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики рецидивов ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,836 ± 0,053 при 95% доверительном интервале 0,732 – 0,939. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 1,90 нг/мг, чувствительность 70%, специфичность 70%.

Полученный интервал AUC соответствует очень хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC, полученная модель считается статистически значимой p=0,001. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики острого ПН и рецидивирующего ПН в дебюте заболевания на фоне проведения АБ терапии. Следовательно, выявление мочевого уровня uNGAL/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии более 1,90 нг/мг у пациентов с дебютом ПН позволяет относить их к группе риска по рецидивирующему течению ПН.

Аналогичный анализ проведен между группой В и группой С по оценке уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии (Рисунок 28).

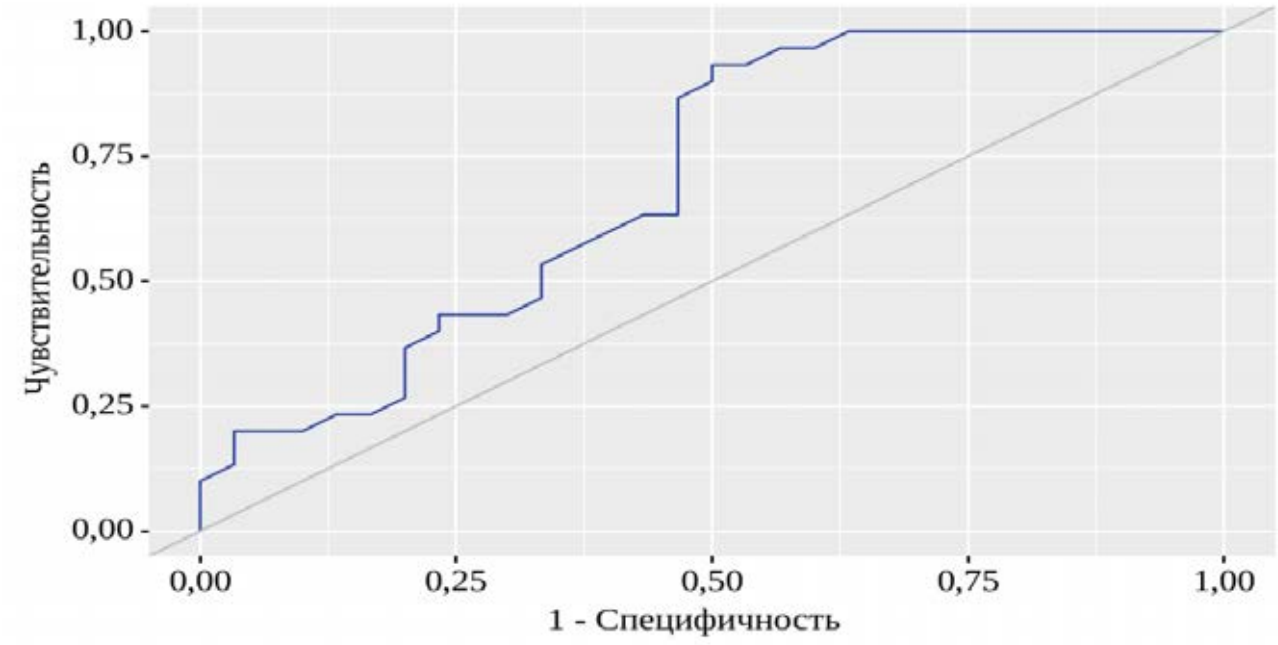


Рисунок 28 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,701 ± 0,068 при 95% доверительном интервале 0,568 – 0,83. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 7,35 нг/мг, чувствительность 63,3%, специфичность 63,3%. Несмотря на то, что полученный интервал AUC соответствует хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC и полученная модель считается

статистически значимой p=0,008, выявлен не достаточный уровень чувствительности и специфичности. Таким образом, возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики рецидивирующего ПН и ХВПН диагностики не подтверждена. Однако может рассматриваться в качестве дополнительного маркера для оптимизации интерпретации анамнеза ребенка, при наличии у пациента до дебюта ПН повторных эпизодов лейкоцитурии, расцениваемых ранее как течение ИМВП или цистита, что позволяет доказать уровень поражения МС и степень повреждения, соответствующие хроническому процессу.

С целью оценки долгосрочной динамики мочевого уровня NGAL/Cr было выполнено исследование данного маркера в периоде через 12-16 недель от момента включения в исследование (Таблица 85).

Таблица 85 – Уровень uNGAL/Cr у детей (n=90) через 12-16 недель от момента включения в исследование, Me (Q1-Q3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа A (n=30)	Группа B (n=30)	Группа C (n=30)		
uNGAL/Cr,нг/мг	0,62 (0,12-1,5)	1,9 (1,6-3,05)	2,2 (1,5-4,9)	0,3 (0,06 - 0,9)	0,03

Статистически значимых различий по медиане длительности ремиссии на момент оценки уровня uNGAL/Cr в динамике между наблюдаемыми группами не выявлено (группа A – 13,8 нед., группа B – 14,1 нед., группа C – 14,5 нед.; p=0,3). В периоде ремиссии при оценке медианы uNGAL/Cr между наблюдаемыми группами детей сохранились существенные различия (p=0,03). При сравнении с уровнем uNGAL/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование произошло статистически значимое снижение уровня экскреции uNGAL/Cr во всех группах наблюдения (p=0,01). Сравнение с контрольной группой пациентов выявило отсутствие значимой разницы при сопоставлении с группой A (p=0,07),

при сохранении статистически значимой разницы между контрольной группой и группой В, а также группой С (p=0,01 и p=0,01, соответственно).

Через 12-16 недель от момента включения в исследование максимально высокие уровни uNGAL/Cr сохранились в группе С, со статистически значимой разницей при сравнении с группой А (p=0,02) и отсутствием значимой разницы с группой В (p=0,06).

При оценке ROC-анализа для потенциальной возможности использования определения уровня uNGAL/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование для дифференциальной диагностики между группой А и группой В, а также группой В и группой С полученные интервалы AUC, соответствовали среднему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Следовательно, не подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики через 12-16 недель различных форм ПН.

Таким образом, в периоде ремиссии у части пациентов наблюдаемых групп выявлен повышенный уровень uNGAL/Cr при отсутствии изменений в общепринятых лабораторных показателях общего анализа мочи и клинического анализа крови.

С целью дополнительной оценки проведён частотный анализ повышенного уровня uNGAL/Cr с использованием отсекающего значения, соответствующего 95 перцентилю у детей контрольной группы. (Таблица 86).

Таблица 86 – Частота повышенного уровня uNGAL/Cr у детей (n=90), *q*

Группы больных	Частота повышенного уровня uNGAL/Cr (более 0,98 нг/мг)		
	до АБ терапии	10-14 день АБ терапии	через 12-16 недель
Группа А (n=30)	1,0	0,3	0
Группа В (n=30)	1,0	0,86	0,7
Группа С (n=30)	1,0	0,93	0,8

Примечание. *q*- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

До начала АБ терапии все пациенты наблюдаемых групп имели повышенный уровень экскреции uNGAL/Cr. На фоне проведения АБ терапии повышенные уровни uNGAL/Cr статистически значимо чаще наблюдались в группе В – q=0,86 и группе С -q=0,93, по сравнению с группой А q=0,3 (p <0,001 и p <0,001, соответственно).

Через 12-16 недель от момента включения в исследование в группе А не выявлено пациентов с повышением уровня экскреции uNGAL/Cr. В группе В повышенный уровень uNGAL/Cr снизился до q=0,7, а в группе С до q=0,7, статистически значимой разницы между группами не выявлено.

Таким образом, в периоде ремиссии у части пациентов группы В и группы С, при наличии нормальных значений общепринятых лабораторных показателей клинического анализа крови и мочи, отмечались повышенные уровни uNGAL/Cr.

Это может свидетельствовать о латентно протекающем микробно-воспалительном процессе в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с рецидивирующим течением ПН и ХВПН. Выявленные особенности экскреции uNGAL/Cr у пациентов с различными формами ПН, позволяют верифицировать группу детей, нуждающихся в пролонгированной уросептической терапии.

Проведено сопоставление уровней uNGAL/Cr, исследованных до начала АБ терапии, с количеством выявленных очагов нефросклероза в общей группе пациентов с острым и хроническим ПН (Таблица 87).

Таблица 87 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг) в зависимости от количества очагов нефросклероза в общей группе (A, B, C) детей (n=90), Me (Q_1 – Q_3)

Кол-во очагов	uNGAL/Cr (нг/мг)		p
	до АБ терапии	10-14 день АБ терапии	
нет очагов (n=5)	1,90 (1,30 – 2,40)	0,80 (0,10 – 0,90)	0,025
1-2 очага (n=41)	2,80 (2,40 – 7,80)	1,90 (0,80 – 2,70)	0,009
3-5 очагов (n=37)	16,20 (8,80 – 22,00)	7,81 (3,90 – 15,60)	0,007
6-8 очагов (n=7)	17,25 (15,45 – 23,70)	6,75 (4,14 – 10,41)	0,021
p	<0,001	<0,001	–

Минимальные уровни экскреции uNGAL/Cr на всех этапах наблюдения были характерны для пациентов, не сформировавших очагов нефросклероза, а максимальные для пациентов, сформировавших более 6 очагов нефросклероза. Выявлена статистически значимая разница между группой детей без нефросклеротических изменений и пациентами с таковыми изменениями ($p<0,001$), вне зависимости от числа очагов нефросклероза. У детей сформировавших 1-2 очага нефросклероза уровень uNGAL/Cr был статистически значимо ниже, чем у пациентов, сформировавших более 3-х очагов нефросклероза. На всех этапах наблюдения не выявлено статистически значимых различий между пациентами с 3-5 очагами и с 6-8 очагами нефроклероза. У детей сформировавших от 0 до 5 очагов нефросклероза происходило статистически значимое снижение уровня экскреции uNGAL/Cr.

Значимость оценки экскреции uNGAL/Cr в качестве маркера тяжести микробно-воспалительных изменений в ткани почек у детей с различными формами ПН подтверждает высокая теснота корреляционной связи с количеством очагов нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии (Таблица 88).

Таблица 88 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и количеством очагов нефросклероза у детей (n=90)

Срок исследования	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
до АБ терапии	0,739	Высокая	<0,001
10-14 день АБ терапии	0,499	Умеренная	=0,001

На фоне проведения АБ терапии отмечалось уменьшение тесноты связи уровня uNGAL/Cr с количеством очагов нефросклероза от высокой до умеренной. Таким образом, в качестве маркера тяжести микробно-воспалительных изменений и прогнозирования объема нефросклеротических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с различными формами ПН, наиболее целесообразно проводить оценку уровня экскреции uNGAL/Cr до начала АБ терапии. Полученные данные подкрепляются результатами оценки

корреляционной связи с индексом интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии (Таблица 89).

Таблица 89 - Характеристика корреляционной связи между уровнем uNGAL/Cr и ИИЗ у детей (n=90)

Срок исследования	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
до АБ терапии	0,536	Заметная	<0,001
10-14 день АБ терапии	0,370	Умеренная	=0,001

На фоне проведения АБ терапии отмечается уменьшение тесноты связи uNGAL/Cr с ИИЗ от заметной до умеренной. Следовательно, наиболее целесообразно проводить оценку уровня экскреции uNGAL/Cr до начала АБ терапии.

Установлено, что минимальная степень микробно-воспалительных изменений в тубулоинтерстициальной ткани выявлена у детей с острым ПН (группа А), а максимальная у пациентов с ХВПН (группа С). Полученные достоверные различия между группой А и группой В свидетельствуют о том, что у детей с рецидивирующим течением ПН уже в дебюте заболевания присутствуют факторы, способствующие более выраженному повреждению тубулоинтерстициальной ткани почек. Вероятно, что наличие дополнительных неблагоприятных факторов в МС (нарушение уродинамики, метаболические изменения, дисплазия соединительной ткани и т.п.) способствуют увеличению степени повреждения паренхимы почек микробно-воспалительным процессом, что подтверждается статистически значимой разницей между группами А и В при динамической оценке уровня uNGAL/Cr. Следовательно, уровень uNGAL/Cr можно использовать для верификации группы пациентов, угрожаемых по развитию рецидивирующего течения ПН, что важно для разработки индивидуального плана диспансерного наблюдения и проведения противорецидивного лечения после завершения основного курса АБ терапии.

6.2.2. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость молекулы повреждения почек у детей с различными формами пиелонефрита

С целью изучения особенностей мочевой экскреции молекулы повреждения почек, как маркера гипоксических изменений в почечных канальцах, была проведена оценка uKIM-1 (до АБ терапии, на 10-14 день АБ терапии и через 12-16 недель от момента включения в исследование) у детей группы А, В и С. Стандартизация результатов uKIM-1 проводилась путем пересчета полученных уровней мочевой экскреции на мг креатинина в данной порции мочи. Медиана уровня uKIM-1/Cr до начала АБ терапии представлена в Таблице 90.

Таблица 90 – Уровень uKIM-1/Cr до начала АБ терапии у детей наблюдаемых групп (n=90), Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)	
uKIM-1/Cr, нг/мг	0,004 (0 - 0,008)	0,01 (0,004 - 0,03)	0,007 (0,002 - 0,038)	0 (0 - 0,003)

При проведении попарного анализа сопоставление результатов группы контроля с группой А не выявило значимых различий (p=0,5), с группой В и группой С выявлены статистически значимые различия (p=0,001 и p=0,01, соответственно). Максимальный уровень экскреции отмечался у пациентов группы В, однако статистически значимой разницы с группой С не получено (p=0,3). Таким образом, более выраженные гипоксические изменения тубулоинтерстициальной ткани почек выявлены при рецидивирующем течении ХВПН и в дебюте острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал.

С целью оценки динамики экскреции uKIM-1/Cr, как маркера гипоксических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек, был выполнен повторный анализ на 10-14 день АБ терапии ПН (Таблица 91).

Таблица 91 – Уровень uKIM-1/Cr на 10-14 день АБ терапии у детей наблюдаемых групп (n=90), Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uKIM-1/Cr, нг/мг	0 (0-0,004)	0 (0-0,001)	0,01 (0,001-0,023)	0 (0 - 0,003)	0,098

Отмечено выраженное снижение уровня uKIM-1/Cr на фоне проведения АБ терапии у детей всех группп (p=0,01). На 10-14 день АБ терапии в наблюдаемых группах детей не выявлено статистически значимой разницы при межгрупповом сравнении уровня uKIM-1/Cr (p=0,098). Это может свидетельствовать о наличии значимых трофических и гипоксических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек только в активной стадии микробно-воспалительного процесса. Данное предположение подтверждается заметным уровнем корреляционной связи между uNGAL/Cr и uKIM-1/Cr до начала АБ терапии (r=0,618, p <0,001) и сохранением умеренной корреляционной связи между уровнем uKIM-1/Cr и uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии (r=0,402, p=0,01).

С целью дополнительной оценки проведён частотный анализ с отсекающими значениями, соответствующими 95 перцентилю (более 0,0037 нг/мг) у детей контрольной группы (Таблица 92).

Таблица 92 – Частота повышенного уровня uKIM-1/Cr при динамическом наблюдении у детей наблюдаемых групп (n=90), *q*

Срок исследования	Группы детей		
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
до АБ терапии	0,1	0,36	0,46
10-14 день АБ терапии	0	0	0

Примечание. *q*- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Во всех группах наблюдения повышение мочевого уровня KIM-1/Cr, исследованного до начала АБ терапии отмечалось только у части детей. Минимальная частота повышения uKIM-1/Cr была в группе А q=0,1, максимальная в группе С q=0,46, средний уровень q=0,36 выявлен в группе В.

Таким образом, наиболее часто (p=0,05) повышение uKIM-1/Cr отмечалось в группах В и С. Следовательно, течение острого ПН, рецидивировавшего в дальнейшем и ХВПН ассоциируется с повышенным уровнем uKIM-1/Cr более чем в трети случаев.

Частотный анализ с использованием в качестве отсекающего значения cut-off value uKIM-1/Cr 0,0004 нг/мг в изучаемых группах детей не проводился, так как отсекающие значения, соответствующие 95 перцентилю у детей контрольной группы, совпадали с данным значением.

Установлено, что маркер гипоксических изменений в паренхиме почек - uKIM-1/Cr, определенный до АБ терапии, отражал более тяжелое поражение тубулоинтерстициальной ткани почек при рецидивирующем ХВПН и дебюте острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал.

Для оценки влияния степени гипоксически-ишемических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек, оцененной по уровню uKIM-1/Cr (мг/л) до начала АБ терапии, проведено исследование зависимости повышения данного маркера от количества очагов нефросклероза (Таблица 93).

Таблица 93 – Количество очагов нефросклероза в зависимости от уровня uKIM-1/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	uKIM-1/Cr		p
	норма	повышение	
Кол-во очагов нефросклероза	2 (2-4)	3 (2-5)	0,019

При высоком уровне маркера гипоксически-ишемических изменений в паренхиме почек (uKIM-1/Cr) до начала АБ терапии у детей статистически значимо чаще (p=0,019) определялось 3 и более очагов нефросклероза.

Зависимость количества очагов нефросклероза от уровня uKIM-1/Cr подтверждалась корреляционной связью в группе А (r=0,370, p <0,001), группе В (r=0,388, p <0,001) и группе С (r=0,401, p <0,001). Нарастание силы корреляционный связи отмечалось от группы А к группе С. Таким образом, максимальная степень гипоксически-ишемических изменений в паренхиме почек была характерна для детей с ХВПН.

Для оценки потенциальной возможности использования определения мочевого уровня uKIM-1/Cr до АБ терапии для прогнозирования развития 3-х и более очагов нефросклероза был проведен ROC-анализ между результатами обследования детей, имевших от 0 до 2 очагов нефросклероза и пациентами сформированшим 3 и более очагами нефросклероза (Рисунок 29).

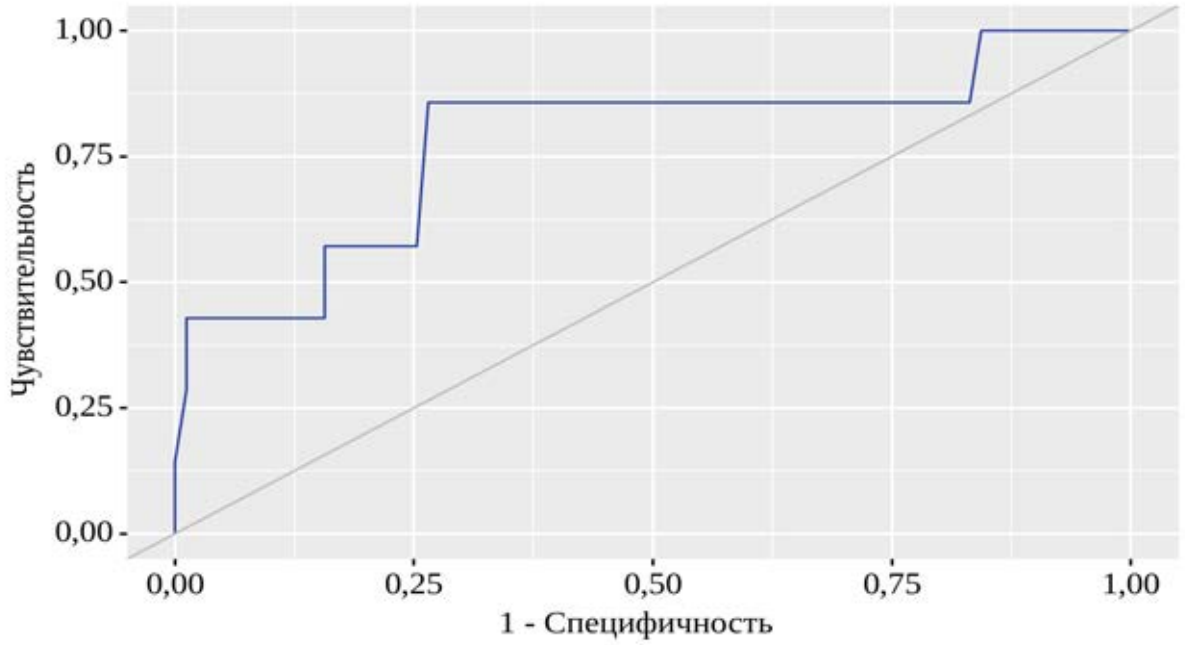


Рисунок 29 - ROC- кривая чувствительности и специфичности повышения уровня uKIM-1/Cr до АБ терапии для прогноза степени нефросклероза у детей (n=90)

Площадь под кривой составила 0,781 ± 0,106 при 95% доверительном интервале 0,574 – 0,989. Оптимальное cut-off value uKIM-1/Cr 0,007 нг/мг, чувствительность 85,7%, специфичность 73,5% полученная модель считается статистически значимой p=0,014.Таким образом, подтверждена возможность

использования данного теста для прогнозирования развития 3-х и более очагов нефросклероза до начала проведения АБ терапии. Следовательно, выявление мочевого уровня uKIM-1/Cr более 0,007 нг/мг у пациентов с ПН позволяет относить их к группе риска по развитию 3-х и более очагов нефросклероза, что может являться критерием отбора группы пациентов, нуждающихся в проведении статической нефросцинтиграфии через 6 месяцев после дебюта или рецидива ПН.

Корреляционная связь количества очагов нефросклероза с уровнем uKIM-1/Cr на 10-14 день АБ терапии в группе А отсутствовала (r=0,068, p=0,8), в группе В и группе С была низкой (r=0,230, p=0,029 и r=0,291, p=0,024, соответственно). Следовательно, исследование uKIM-1/Cr в качестве маркера тяжести течения ПН можно применять, только при оценке его уровня до начала АБ терапии.

Проведена оценка зависимости выявления высокой экскреции uKIM-1/Cr (мг/л) до начала АБ терапии с уровнем цистатина С в плазме крови у пациентов с различными формами ПН (Таблица 94).

Таблица 94 – Уровень Цистатина С в плазме крови в зависимости от уровня повышения uKIM-1/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	uKIM-1/Cr		p
	норма	повышение	
Цистатин С, мг/л	0,88 (0,77 – 0,99)	0,96 (0,88 - 1,17)	0,03

Для детей с повышением uKIM-1/Cr была характерна статистически значимая более высокая медиана цистатина С (p=0,03). У пациентов с повышением уровня uKIM-1/Cr до начала антибактериальной терапии шансы увеличения уровня Цистатина С были в 3,2 раза выше (95% ДИ: 1,08 – 9,48), чем у детей с нормальными значениями uKIM-1/Cr.

Следовательно, uKIM-1/Cr, отражающий гипоксически-ишемические изменения в паренхиме почек, может свидетельствовать о тяжести течения пиелонефрита, при его оценке до начала антибактериальной терапии.

Клинический пример 3

Ребенок В. (ИБ №14836 за 2016 год) 8 лет 9 месяцев впервые поступил в нефрологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 3-х суток, боли в животе и поясничной области, частые мочеиспускания.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей с анемией и токсикозом в 1 триместре, гестационным ПН на 32 неделе беременности, роды самостоятельные на сроке 41 неделя. Масса тела при рождении 3020 г, длина тела – 51 см. Грудное вскармливание до 3-х месяцев. Профилактические прививки по индивидуальному графику. Аллергологический анамнез не отягощен. Детские инфекции – ветряная оспа. Отмечаются ОРВИ до 1-2 раза в год. Наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом хронический запор. Наследственность отягощена: у матери ребенка – эрозивный гастрит, у отца ребенка – МКБ.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, температура тела 38,6ºС. Аппетит снижен, пьет достаточно. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кожные покровы бледные, сухие, чистые. Видимые слизистые бледные, чистые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, ИМТ – 26,5 (избыточная масса тела), распределена равномерно. Отеков и пастозности нет. Зев не гиперемирован, наложений нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно – ясный легочный звук. Сердечные тоны ясные, громкие, ритмичные. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот – правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в параумбиликальной области. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул – задержан 2-е суток. Область почек визуально не изменена. Положительный симптом поколачивания с обеих сторон. Мочится свободно, отмечается учащение мочеиспусканий до 10 раз в сутки. Наружные

половые органы сформированы правильно, по женскому типу, признаки вульвита. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

*При обследовании на момент поступления: в клиническом анализе крови лейкоциты – 15,23 тыс/мкл, нейтрофилез до 72,1%, лимфопения – 17,7%, СОЭ – 25 мм/ч. В моче белок – 0,39 г/л, лейкоциты 70 в п/зр (186 кл/мкл), бактерии – 541 кл/мкл. В биохимическом анализе крови: СРБ – 142,2 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 1,2 нг/мл (норма – <0,05), мочевина – 6,9 ммоль/л, креатинин – 46,7 мкмоль/л, рСКФ – 99 мл мин 1,73 м², цистатин С – 0,79 мг/л. Бактериологические анализы: посев мочи – рост микрофлоры не выявлен. УЗИ органов брюшной полости: признаки реактивных изменений поджелудочной железы. УЗИ почек, мочевого пузыря: мочевой пузырь заполнен до 65 мл, в просвете умеренное количество мелкодисперсной взвеси. Почки расположены в типичном месте. Контуры ровные, четкие. Паренхима почек обычной эхогенности. КМД выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Полостные системы почек не расширены. Почка правая: 85*34 мм, ТПСС – 12,5 мм. Почка левая: 84*35 мм, ТПСС – 12 мм.*

Установлен диагноз: Острый пиелонефрит, активная фаза, период разгара.

До начала антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr – 2,8 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,0001 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), uTGF-ß1/Cr – 2,35 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), uAngII/Cr - 0,31 пг/мг (норма 0 – 0,005 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 29 мг/г (норма до 30 мг/г).

Начата терапия Цефтриаксоном в/м в дозе 80 мг/кг однократно в сутки, в течение 10 дней. На фоне АБ терапии состояние ребенка улудшилось, лихорадка купировалась через сутки от начала АБ терапии, восстановился аппетит, частота мочеиспусканий снизилась до 6-7 раз в сутки. Нормализация клинического анализа крови и мочи отмечалась на 4 сутки АБ терапии. На 10 сутки от начала АБ терапии: СРБ – 5,2 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 0 нг/мл (норма – <0,05), отмечено снижение уровня uNGAL/Cr – 1,5 нг/мг

(норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), повышение уровня uTGF-β1/Cr – 11,8 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), снижение уровня uAngII/Cr до 0,09 пг/мг (норма 0 – 0,005 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс уменьшился до 17 мг/г (норма до 30 мг/г).

В результате дообследования ребенку был поставлен клинический диагноз: Острый пиелонефрит, активная фаза, период разгара. (МКБ 10 -N.10). Вульвит.

Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Амбулаторно рекомендован прием в течение 1 месяца комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale по 25 капель 3 раза в день. Через 3 месяца после дебюта заболевания, было проведено определение неинвазивных маркеров микробно-воспалительных изменений и склерозирования тубулоинтерстициальной ткани почек, проба Зимницкого, альбумин/креатининового коэффициента. Отмечена нормализация уровня uNGAL/Cr – 0,16 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), снижение уровня uTGF-β1/Cr до 1,6 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), нормализация уровня uAngII/Cr В – 0,003 пг/мг (норма 0 – 0,005 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 8 мг/г (норма до 30 мг/г), в пробе Зимницкого определялась никтурия при сохранении концентрационной функции почек (1008-1026). Через 6 месяцев от дебюта заболевания проведена статическая нефросцинтиграфия (Рисунок 30).

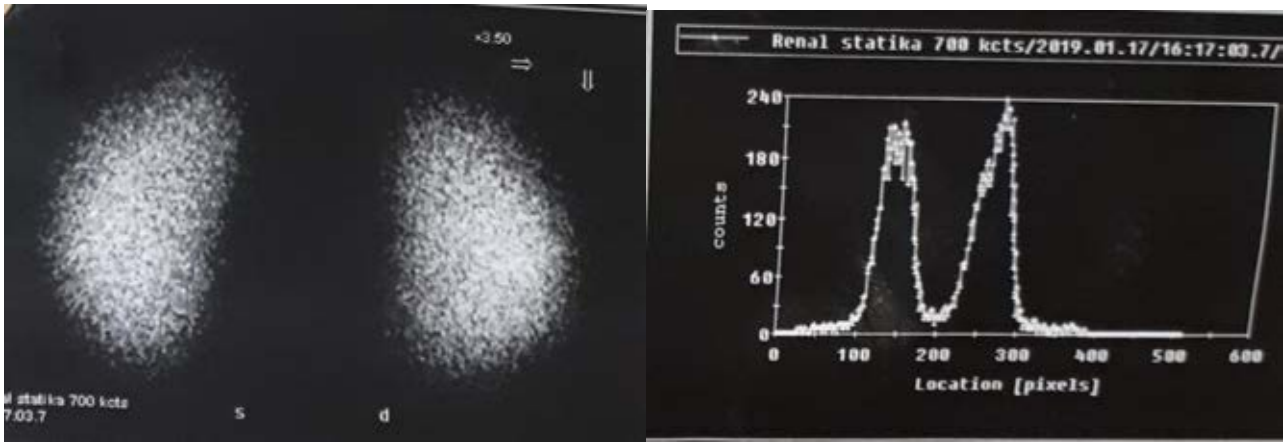


Рисунок 30 - Статическая сцинтиграфия почек ребенка В.

По результатам статической нефросцинтиграфии выявлено: слева накопление РФП равномерное, справа 2 очага снижения накопления радиоформпрепарата (РФП) в проекции верхнего и нижнего полюсов. Распределение РФП слева – 100%, справа – 98%, удельное распределение справа – 100%, слева – 100%. Индекс интегрального захвата (две проекции с коррекцией на фон и «введенную» активность): общий: 105 (норма – 92-140), слева – 55, справа – 50. Заключение: выявлены незначительные очаговые изменения справа. Общий объем функционирующей паренхимы не снижен.

Полученные результаты подтвердили наличие у пациента незначительных нефросклеротических изменений в ткани почек, что соответствовало уровню экскреции профиброгенных цитокинов (uTGF-β1/Cr и uAng II/Cr) в остром периоде заболевания, и подтверждает необходимость их оценки у детей с дебютом острого пиелонефрита при их дальнейшем наблюдении для решения вопроса о целесообразности проведения дополнительного нефроурологического обследования.

За время динамического наблюдения за пациентом в течение 45 месяцев, повторных эпизодов лейкоцитурии и симптомокомплекса пиелонефрита не отмечалось.

Таким образом, у девочки в дебюте острого пиелонефрита уровни экскреции неинвазивных маркеров микробно-воспалительных и профиброгенных цитокинов (uNGAL/Cr, uTGF-β1/Cr и uAng II/Cr), соответствовали уровню, характерному для пациентов с низким риском рецидивирования пиелонефрита. При длительном динамическом наблюдении за ребенком не отмечено рецидивов пиелонефрита.

Таким образом, совокупность клинико-лабораторных и инструментальных исследований позволила расценить пациента, как имеющего низкий риск рецидивирования ПН и в качестве противорецидивной терапии рекомендовать каждые 6 месяцев одномесячные курсы комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale.

6.2.3. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость ангиотензина 2 у детей с различными формами пиелонефрита

Важно отметить, что прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза – это общий путь для всех заболеваний почек, ведущий к хронической болезни почек [317]. Выраженность тубулоинтерстициального фиброза коррелирует с нарушением выделительной функции почек, следовательно, определение маркеров фиброгенеза, может стать надежными индикатором прогрессирования патологического процесса в паренхиме почек [172].

К регуляторам и пусковым медиаторам, способным влиять на процессы воспаления, пролиферации и фиброгенеза, относится ангиотензин 2 (Ang II). Об активности данных процессов в почечной ткани можно судить по уровню экскреции AngII с мочой.

Проведено исследование уровня uAngII/Cr в динамике у пациентов с различными формами пиелонефрита. Результаты сравнения uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии в наблюдаемых группах представлены в Таблице 95.

Таблица 95 – Уровень uAngII/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90) наблюдаемых групп, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uAngII/Cr пг/мг	0,27 (0,18 - 0,34)	0,99 (0,84 - 1,37)	2,89 (1,98 - 4,20)	0,002 (0 - 0,005)	<0,001

При межгрупповой оценке уровня uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии выявлены статистически значимые различия (p <0,001) между изучаемыми группами. При сравнении с показателями контрольной группы выявлено значимое повышение уровня uAngII/Cr у детей группы А (p=0,002), группы В (p=0,001) и группы С (p=0,001). Минимальное повышение uAngII/Cr отмечалось у пациентов группы А, в группе В уровень uAngII/Cr был

статистически значимо выше (p=0,001), что свидетельствует о существенно большем повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с ПН, который в дальнейшем рецидивировал. Максимально высокие уровни uAngII/Cr были характерны для пациентов группы С со значимой статической разницей при сопоставлении с группой А (p=0,001) и группой В (p=0,013).

Таким образом, наиболее высокая степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек отмечена у пациентов с ХВПН.

Для оценки влияния активности микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек на уровень экскреции uAngII/Cr проведена оценка корреляционных связей с общепринятыми клинико-лабораторными показателями. Результаты корреляционного анализа uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии и клинических признаков заболевания в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 96.

Таблица 96 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и клиническими признаками ПН до начала АБ терапии у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Болевой синдром	Группа А	0,425	Умеренная	0,011
	Группа В	0,622	Заметная	<0,001
	Группа С	0,697	Заметная	<0,001
Симптомы хронической интоксикации	Группа А	0,000	Нет связи	1,000
	Группа В	0,458	Умеренная	0,027
	Группа С	0,611	Заметная	<0,001

Во всех группах наблюдения отмечен статистически значимый уровень корреляционной связи болевого синдрома и уровня uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии: в группе А был выявлен умеренный уровень связи, а в группах В и С – заметный уровень связи. Можно предположить, что большая выраженность микробно-воспалительного процесса сопровождается большим отеком тубулоинтерстициальной ткани, следовательно, большему растяжению

капсулы почки, что приводит к появлению болевого синдрома, прежде всего, у пациентов групп В и С. У пациентов группы А не выявлено связи симптомов хронической интоксикации с уровнем uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии. В группе В выявлена умеренная, статистически значимая связь, в группе С отмечался заметный уровень связи симптомов хронической интоксикации с uAngII/Cr до начала АБ терапии. Симптомы хронической интоксикации до момента реализации дебюта или рецидива ПН свидетельствуют о большем потенцировании нефросклеротических изменений в паренхиме почек.

Результаты корреляционного анализа uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии и нарушений концентрационной функции почек по результатам анализа мочи по Зимницкому, в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 97.

Таблица 97 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и нарушениями концентрационной функции почек до начала АБ терапии у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Гипостенурия	Группа А	0,324	Умеренная	0,080
	Группа В	0,377	Умеренная	0,049
	Группа С	0,483	Умеренная	0,030
Никтурия	Группа А	0,411	Умеренная	0,032
	Группа В	0,425	Умеренная	0,030
	Группа С	0,487	Умеренная	0,021

Во всех группах наблюдения отмечалась умеренная теснота корреляционной связи уровня uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии с гипостенурией и никтурией. Однако в группе А уровень связи uAngII/Cr с гипостенурией не был статистически значимым. Отмечено нарастание выраженности связи от группы А к группе С, как для гипостенурии, так и для

никтурии. Выявленные нарушения тубулярных функций почек высоко коррелировали с дебютом ПН, который в дальнейшем рецидивировал, и с ХВПН.

Результаты корреляционного анализа между уровнем uAngII/Cr до начала АБ терапии и степенью лейкоцитурии у детей представлены в Таблице 98.

Таблица 98 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем лейкоцитурии до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,257	Слабая	0,111
Группа В	0,185	Слабая	0,314
Группа С	0,303	Умеренная	0,061

Корреляционная связь между uAngII/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитурии в наблюдаемых группах была от слабой до умеренной, однако статистически значимой связи между данными показателями не выявлено.

Результаты корреляционного анализа уровней uAngII/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитов крови у детей представлены в Таблице 99.

Таблица 99 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем лейкоцитов крови до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,19	Слабая	0,315
Группа В	0,287	Слабая	0,125
Группа С	0,313	Умеренная	0,092

Корреляционная связь между уровнями uAngII/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитов крови в наблюдаемых группах была слабой или умеренной, однако статистически значимой связи не выявлено. Результаты корреляционного анализа уровней uAngII/Cr до начала АБ терапии и СРБ в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 100.

Таблица 100 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем СРБ до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,412	Умеренная	0,027
Группа В	0,401	Умеренная	0,029
Группа С	0,425	Умеренная	0,032

Во всех группах наблюдения отмечена умеренная связь между уровнями uAngII/Cr до начала АБ терапии и СРБ. Проведена оценка корреляционных связей между уровнями uAngII/Cr до начала АБ терапии и прокальцитонина в наблюдаемых группах (Таблица 101).

Таблица 101 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем прокальцитонина до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,520	Заметная	0,01
Группа В	0,525	Заметная	0,003
Группа С	0,884	Высокая	<0,001

Выявлена положительная заметной тесноты корреляционная связь между уровнями прокальцитонина и uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии в группах А и В. Прослеживается усиление тесноты корреляционной связи от группы А к группе В, а в группе С выявлена высокая теснота корреляционной связи. Установлено, что общепринятые маркеры воспаления не отражают активность процессов фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей независимо от формы ПН.

Усиление процессов фиброгенеза можно ожидать у пациентов с более высокой микробно-воспалительной активностью, что подтверждается высокой корреляционной связью с уровнем uNGAL/Cr (Таблица 102).

Таблица 102 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,545	Заметная	0,002
Группа В	0,696	Заметная	0,001
Группа С	0,817	Высокая	<0,001

Получена заметная корреляционная связь уровней uNGAL/Cr и uAngII/Cr, исследованными до начала АБ терапии у детей групп А и В с нарастанием силы связи от группы А к группе В. У детей из группы С имела место высокая степень корреляции со статистически значимым (p=0,023) нарастанием силы связи относительно группы А. Это подтверждает связь профиброгенного маркера (uAngII/Cr) с неинвазивным маркером активности микробно-воспалительного повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек (uNGAL/Cr), а также наибольшую степень активности процессов фиброгенеза у пациентов с ХВПН.

Был проведен корреляционный анализ связи наиболее чувствительного маркера снижения фильтрационной функции почек – цистатина С в плазме крови и уровня экскреции uAngII/Cr до начала АБ терапии (Таблица 103).

Таблица 103 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и уровнем цистатина С до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,301	Умеренная	0,061
Группа В	0,513	Заметная	0,034
Группа С	0,610	Заметная	0,001

В группе А теснота связи была умеренная, без статистической значимости. В группах В и С выявлена заметная теснота связи, статистически значимого уровня. Можно предположить, что уровень экскреции uAngII/Cr до начала АБ

терапии, может являться прогностическим маркером для прогнозирования степени вторичного повреждения гломерул у детей с рецидивирующим ПН.

Для определения вероятности прогнозирования рецидивирующего течения ПН уже в дебюте заболевания на основании мочевых уровней ангиотензина II был проведен ROC-анализ с построением характеристических кривых и определением чувствительности и специфичности. На первом этапе была подтверждена возможность исследования uAng II/Cr для диагностики острого ПН (Рисунок 31).

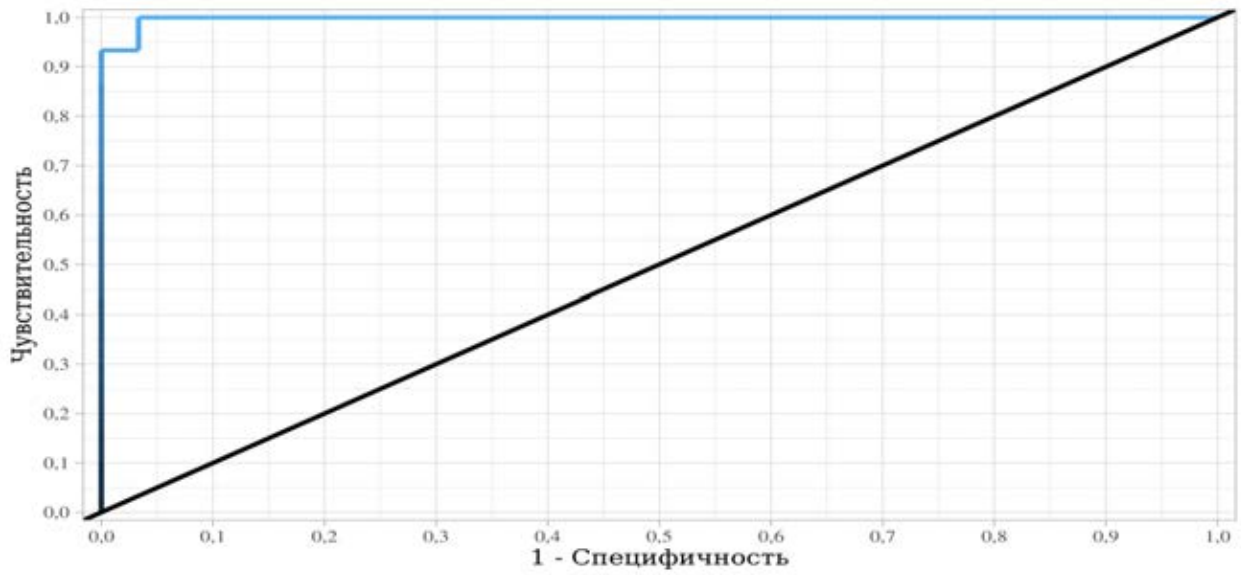


Рисунок 31 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr до начала АБ терапии для диагностики острого ПН у детей (n=90).

При проведении ROC-анализа между контрольной группой и группой А при исследовании уровней uAng II/Cr до начала АБ терапии площадь под кривой (AUC) составила 0,998 ± 0,003 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,992-1,0. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,04 пг/мг, чувствительность 100%, специфичность 96,7%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC.

Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для диагностики острого ПН до начала АБ терапии.

Для прогнозирования в дебюте ПН рецидивирующего течения заболевания на основании определения мочевого уровня uAng II/Cr до начала АБ терапии был проведен ROC-анализ между группами А и В (Рисунок 32).

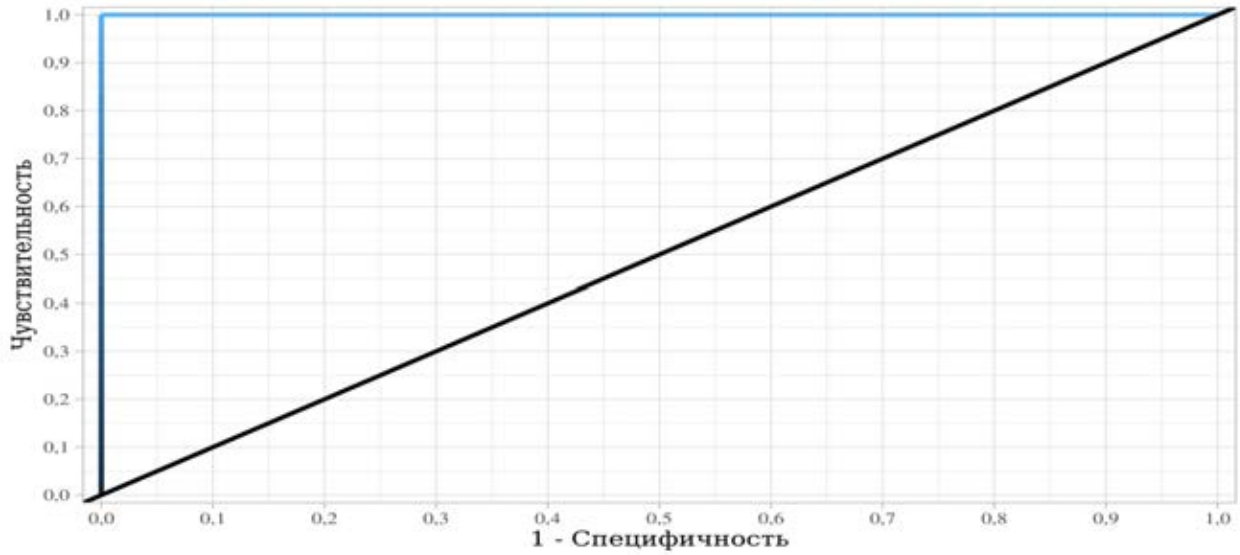


Рисунок 32 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAngII/Cr до начала АБ терапии для прогноза рецидивов в дебюте ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 1 ± 0 при 95% доверительном интервале 1,0-1,0. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,52 пг/мг, чувствительность 100%, специфичность 100% Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для прогнозирования в дебюте ПН рецидивирующего течения заболевания. Следовательно, выявление мочевого уровня uAng II/Cr до начала АБ терапии более 0,52 пг/мг у пациентов с дебютом ПН позволяет относить их к группе риска по рецидивирующему течению ПН. Это позволит своевременно назначать противорецидивную терапию и оптимизировать план обследования данных пациентов в периоде ремиссии, для выявления возможных причин рецидивирующего течения ПН.

Достоверная разница между медианами uAngII/Cr до начала АБ терапии в группах В и С позволила построить ROC-кривую для оценки возможности дифференциальной диагностики между дебютом ПН, который в последствии рецидивировал, и обострением ХВПН (Рисунок 33).

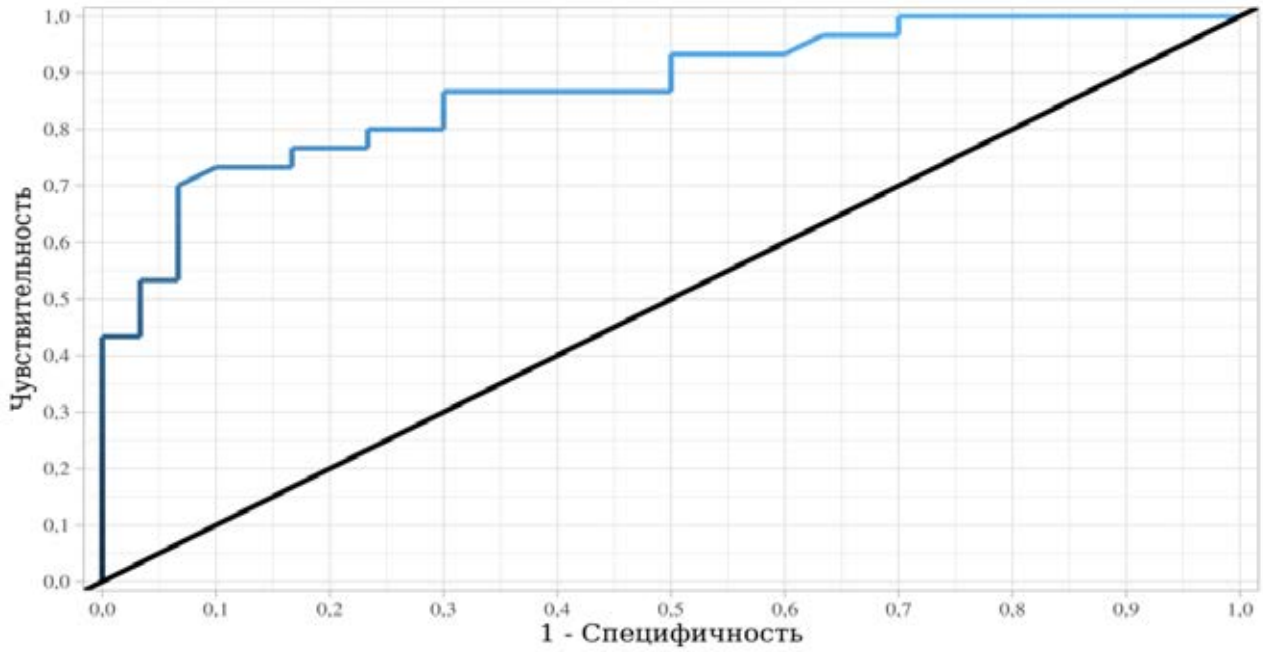


Рисунок 33 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr до начала АБ терапии для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,872 ± 0,045 при 95% доверительном интервале 0,784 – 0,96. Оптимальное cut-off value или пороговый 2,09 пг/мг Cr, чувствительность 70%, специфичность 93,3%.

Полученный интервал AUC, соответствует хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Более низкая чувствительность uAngII/Cr до начала АБ терапии между группами В и С свидетельствует о большей схожести патофизиологических процессов в паренхиме почек у этих пациентов.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о том, что уровень uAngII/Cr, исследуемый до начала АБ терапии, отражает степень

нефросклеротических изменений в паренхиме почек – чем выше мочевой уровень AngII/Cr, тем больше выраженность нефросклеротических процессов.

Уровень uAngII/Cr был исследован в динамике на 10-14 день АБ терапии ПН для изучения его диагностической значимости (Таблица 104).

Таблица 104 – Уровень uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uAngII/Cr пг/мг	0,11 (0,02–0,18)	0,64 (0,25 -0,94)	2,04 (1,09 - 3,52)	0,002 (0 - 0,005)	<0,001

При межгрупповом сравнении в наблюдаемых группах были выявлены существенные различия (p <0,001) по медианам уровней uAngII/Cr. Во всех группах наблюдения на фоне проведения АБ терапии отмечено снижение уровня uAngII/Cr (p <0,001). Однако при сравнении с контрольной группой, во всех группах наблюдения уровень изучаемого маркера был статистически значимо выше (p <0,001).

Минимальный уровень uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии был выявлен у детей с острым ПН из группы А, более высокий уровень (p <0,001) отмечался в группе В, а максимально высокие значения uAngII/Cr (p <0,001) были у пациентов с ХВПН (группа С).

Проведена оценка клинической значимости определения уровня uAng II/Cr на 10-14 день АБ терапии. С целью оценки возможности диагностики острого пиелонефрита по уровню uAng II/Cr проведен ROC-анализ между контрольной группой и группой А (Рисунок 34).

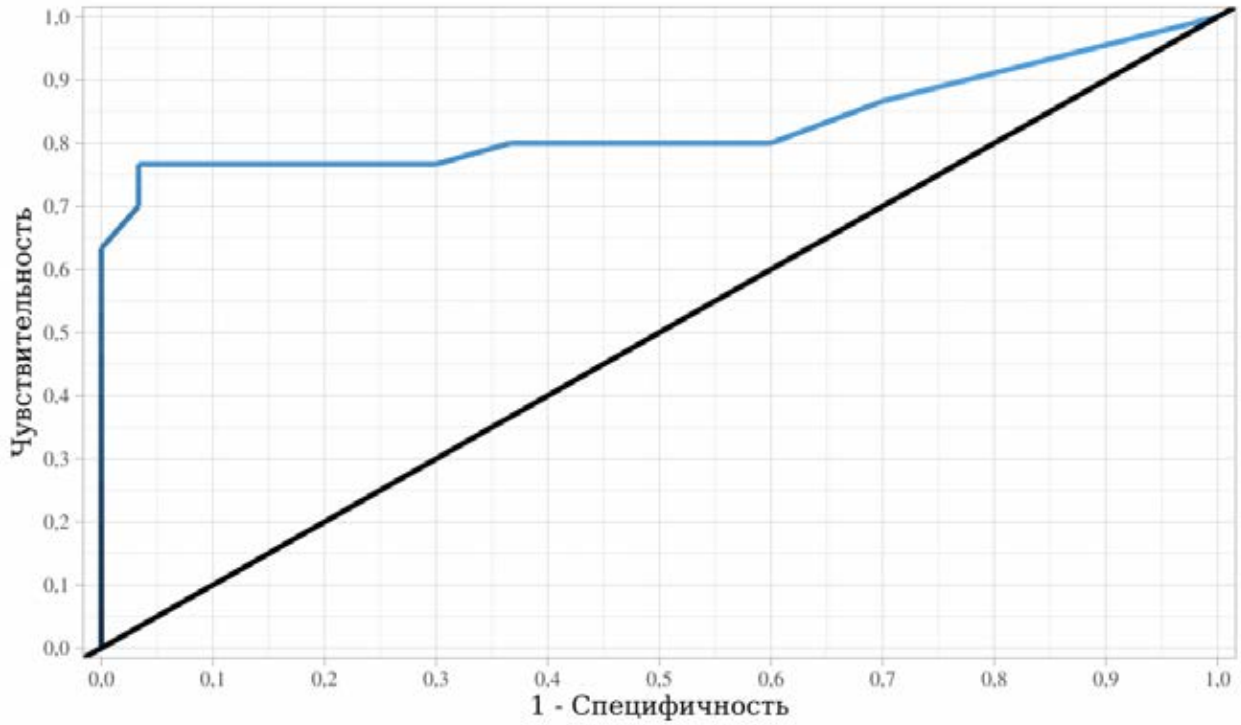


Рисунок 34 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики острого ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,829 ± 0,06 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,711-0,947. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,02 пг/мг, чувствительность 76,7%, специфичность 96,7%. Полученный интервал AUC, соответствует очень хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для диагностики острого ПН на 10-14 день АБ терапии.

Для оценки потенциальной возможности использования определения уровня uAng II/Cr на 10-14 день АБ терапии для прогнозирования в дебюте ПН рецидивирующего течения заболевания был проведен ROC-анализ между группой А и группой В (Рисунок 35).

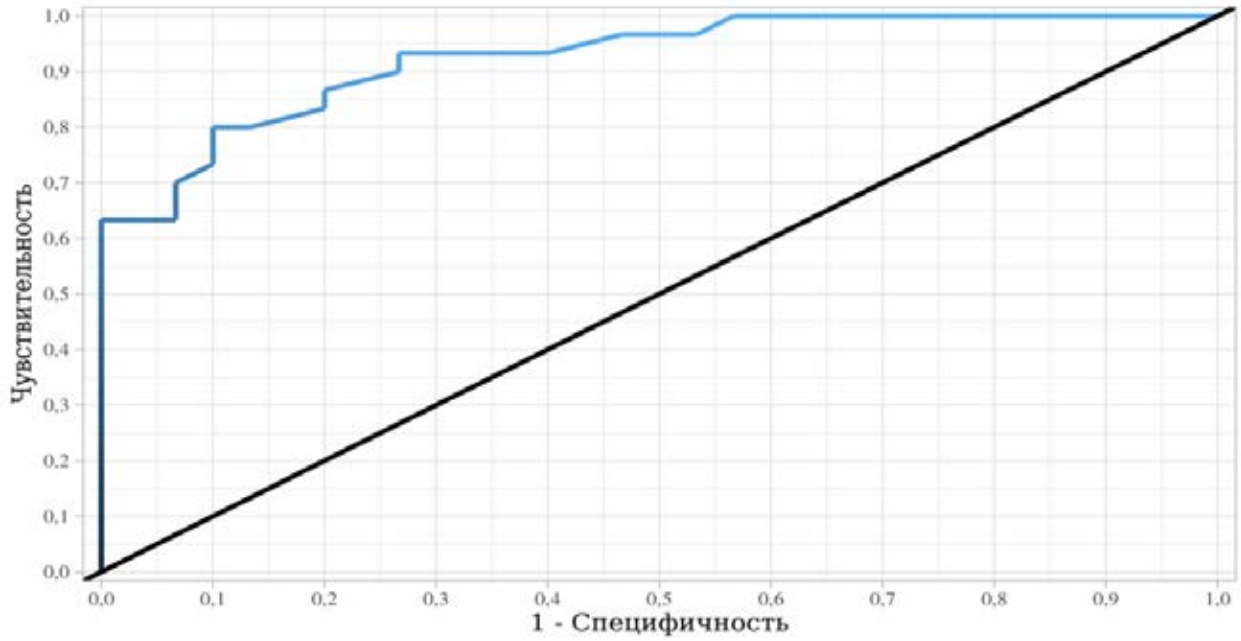


Рисунок 35 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr на 10-14 день АБ терапии для прогноза рецидивов в дебюте ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,924 ± 0,032 при 95% доверительном интервале 0,862-0,987. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,25 пг/мг, чувствительность 80%, специфичность 90%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC.

Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики острого ПН и рецидивирующего ПН в дебюте заболевания на фоне проведения АБ терапии.

Следовательно, выявление мочевого уровня uAng II/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии более 0,25 пг/мг у пациентов с дебютом ПН позволяет относить их к группе риска по рецидивирующему течению ПН.

Аналогичный анализ проведен между группами В и С по оценке уровня uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии (Рисунок 36).

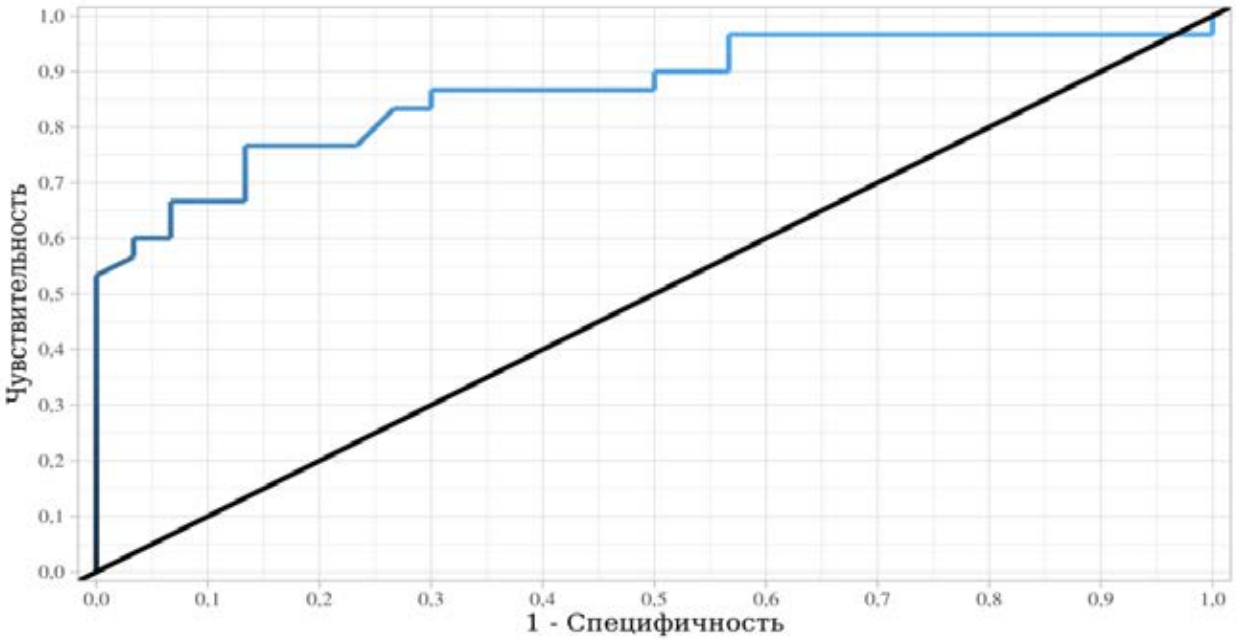


Рисунок 36 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,866 ± 0,049 при 95% доверительном интервале 0,771-0,961. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 1,09 пг/мг, чувствительность 76,7%, специфичность 86,7%. Полученный интервал AUC, соответствует очень хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики между пациентами с дебютом Пн, который в последствии рецидивировал, и обострением ХВПН на 10-14 день проведения АБ терапии.

Это дает возможность правильной интерпретации анамнеза ребенка, при наличии у пациента до дебюта ПН повторных эпизодов лейкоцитурии расцениваемых ранее как течение ИМВП или цистита, позволяет доказать уровень поражения МС и степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, соответствующую хроническому процессу.

Следовательно, на 10-14 день АБ терапии у пациентов с ХВПН и наличием уродинамических нарушений выявляется более высокий уровень экскреции uAngII/Cr, чем в других изучаемых группах. Это дает основания предполагать,

что наличие каких-либо фоновых факторов, отягощающих течение заболевания, негативным образом влияет на активность фиброгенеза и сопровождается увеличением экскреции uAngII/Cr. Это предположение подкрепляется выявлением значимо более высокой экскреции uAngII/Cr у детей из группы В с дебютом острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал.

С целью оценки долгосрочной динамики мочевого уровня AngII/Cr было выполнено исследование данного маркера через 12-16 недель от момента включения в исследование (Таблица 105).

Таблица 105 – Уровень uAngII/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Наблюдаемые группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uAngII/Cr пг/мг	0,002 (0 - 0,038)	0,06 (0,03 - 0,32)	1,225 (0,65 - 2,99)	0,002 (0 - 0,005)	<0,001

Статистически значимых различий по медиане длительности ремиссии на момент оценки уровня uAngII/Cr в динамике между наблюдаемыми группами не выявлено (группа А – 13,8 нед., группа В – 14,1 нед., группа С – 14,5 нед.; p=0,3). При межгрупповом сравнении в наблюдаемых группах были выявлены существенные различия (p <0,001) по медианам уровней uAngII/Cr. Во всех группах наблюдения отмечено значимое снижение медианы уровня uAngII/Cr (p <0,001). Сопоставление с контрольной группой пациентов не выявило различий с группой А (p=0,067), при сохранении статистически значимой разницы с группой В (p=0,01) и группой С (p<0,001). Максимально высокий уровень медианы uAngII/Cr был у пациентов группы С, статистически значимый при сравнении с группой А (p<0,001) и группой В (p<0,001). Через 12-16 недель от момента включения в исследование нормализация уровня uAngII/Cr отмечена только среди пациентов с острым ПН, который не рецидивировал в течение 36 месяцев последующего наблюдения. Через 12-16 недель от момента включения в

исследование при сравнении медианы uAngII/Cr между контрольной группой и группой А не получено статистически значимых различий (p=0,067), в связи с чем ROC-анализ для сравнения данных групп не проводился.

Проведена оценка возможности отсроченной диагностики риска рецидивирования ПН через 12-16 недель от момента включения в исследование для прогнозирования в дебюте ПН рецидивирующего течения заболевания (Рисунок 37).

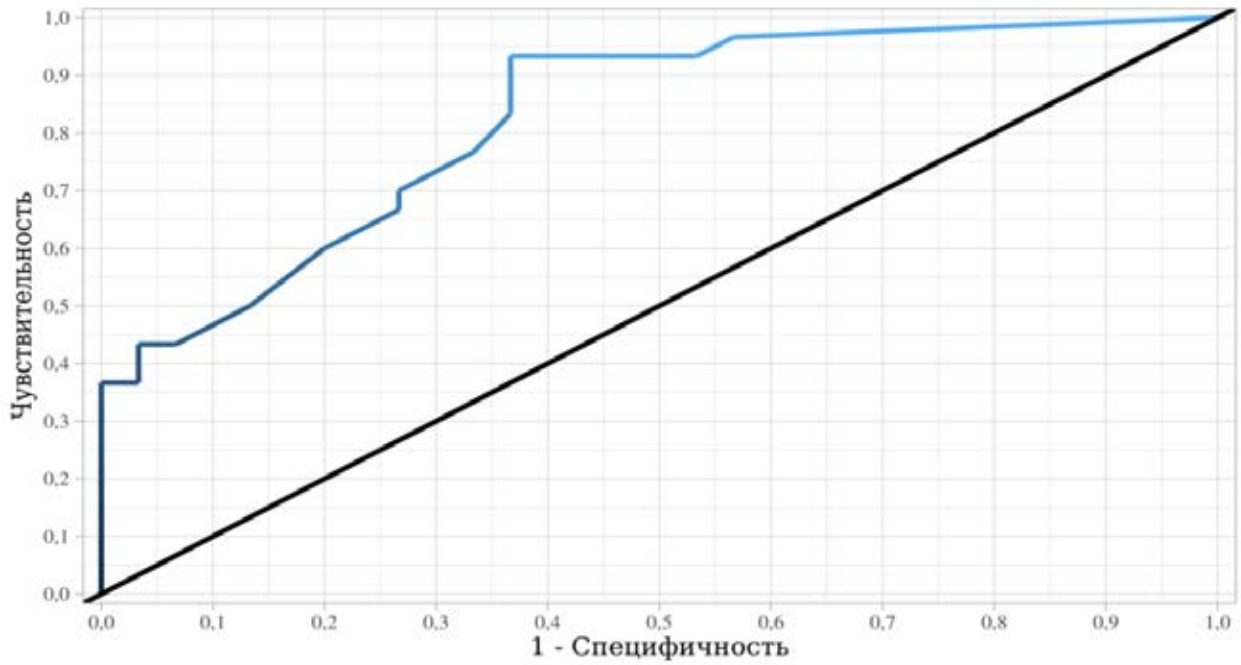


Рисунок 37 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr через 12-16 недель для прогноза рецидивов ПН у детей (n=90).

При оценке уровня uAngII/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование между группами А и В, площадь под кривой составила 0,826 ± 0,052 при 95% доверительном интервале 0,723-0,928. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,01 пг/мг, чувствительность 93,3%, специфичность 63,3%. Несмотря на то, что полученный интервал AUC, соответствует хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC, была выявлена самая низкая для данного показателя специфичность. Следовательно, отсутствует возможность использования данного теста для точного прогнозирования в дебюте

ПН рецидивирующего течения заболевания через 12-16 недель от момента включения в исследование.

Построена ROC- кривая, характеризующая чувствительность и специфичность uAng II/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование для диагностики обострения ХВПН. (Рисунок 38).

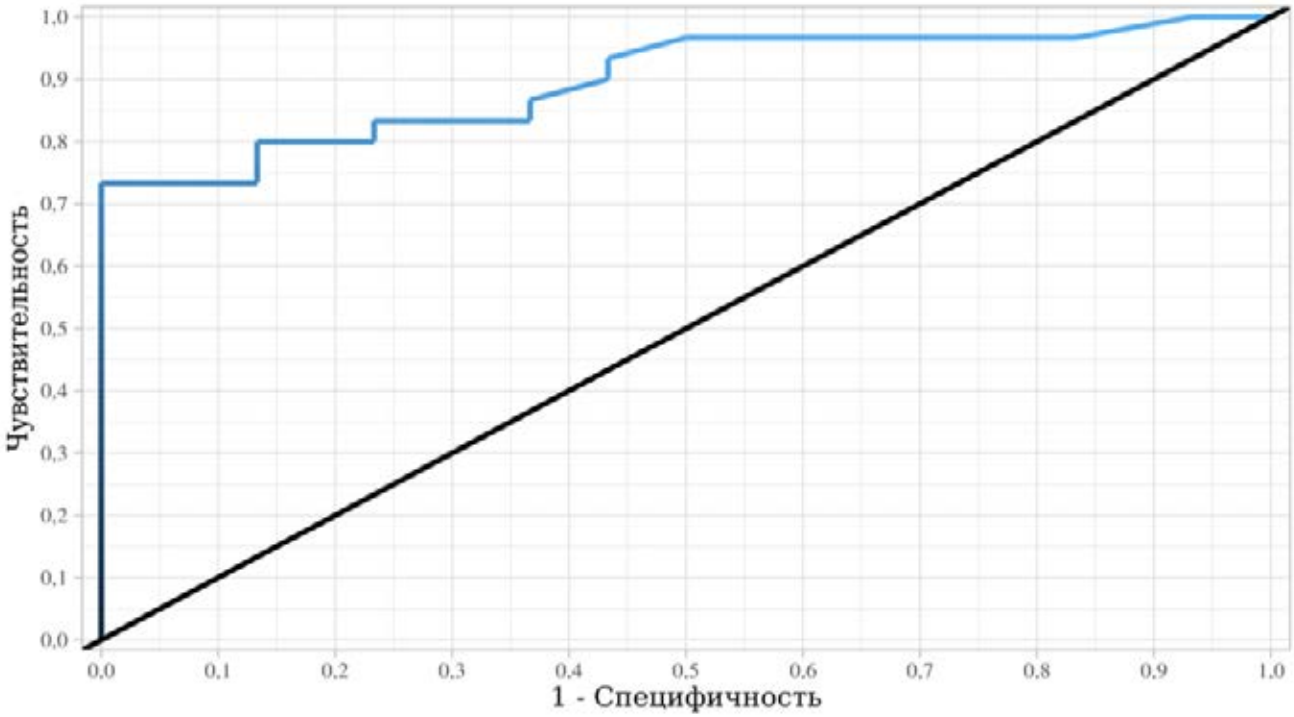


Рисунок 38 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uAng II/Cr через 12-16 недель для диагностики обострения ХВПН у детей (n=90).

Анализ уровня uAngII/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование между группами В и С выявил 100% специфичность данного метода, однако чувствительность снизилась и составила 73,3%. Площадь под кривой составила 0,889 ± 0,042 при 95% доверительном интервале 0,817-0,980. Оптимальное cut-off value uAng II/Cr 0,95 пг/мг.

С целью дополнительной оценки проведён частотный анализ (Таблица 106). Для проведения частотного анализа, определены отсекающие значения, соответствующие 95 перцентилю уровня uAngII/Cr у детей контрольной группы.

Таблица 106 – Частота повышенного уровня uAngII/Cr при динамическом наблюдении у детей (n=90), *q*

Группы больных	Частота повышенного уровня uAngII/Cr (более 0,01 пг/мг)		
	до АБ терапии	10-14 день АБ терапии	Через 12-16 недель
Группа А (n=30)	1,0	0,23	0
Группа В (n=30)	1,0	1,0	0,4
Группа С (n=30)	1,0	1,0	1,0

Примечание. *q*- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

До начала АБ терапии все пациенты наблюдаемых групп имели повышенный уровень экскреции uAngII/Cr. На фоне проведения АБ терапии частота повышенного уровня uAngII/Cr статистически значимо (p=0,001) уменьшилась в группе А, что позволило выявить статистически значимые различия с группой В и С (p=0,001). Следовательно, у пациентов группы В длительность повышенной экскреции uAngII/Cr превышает 10-14 дней и не имеет различий с группой С. Это может свидетельствовать об имеющихся уже на момент дебюта ПН дополнительных факторов, приводящих к повышенной секреции и экскреции с мочой AngII у пациентов группы В, что в свою очередь сопровождается усилением процессов фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек.

В периоде ремиссии в группе А не выявлялось пациентов с повышенным уровнем uAngII/Cr. Отмечено значительное снижение частоты повышения uAngII/Cr среди детей из группы В *q*=0,4, при сохранении повышенного мочевого уровня Ang II/Cr у всех пациентов группы С.

В динамике наблюдения в общей группе пациентов (группа А, В и С) с острым и хроническим ПН было проведено сопоставление уровней uAngII/Cr, с количеством выявленных очагов нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии (Таблица 107).

Таблица 107 - Уровень uAngII/Cr в динамике в зависимости от количества очагов нефросклероза у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Кол-во очагов	uAngII/Cr, пг/мг			p
	до АБ терапии	10-14 день АБ терапии	через 12-16 недель	
0 (n=5)	0,31 (0,25 - 0,39)	0,14 (0,07 – 0,17)	0 (0 – 0,02)	0,001
1-2 (n=41)	0,41 (0,27 – 0,88)	0,22 (0,11 – 0,39)	0,03 (0,00 – 0,07)	<0,001
3-5 (n=37)	1,95 (0,96 – 3,24)	1,04 (0,57 – 2,36)	0,53 (0,07 – 1,92)	<0,001
6-8 (n=7)	2,96 (2,45 – 4,46)	2,01 (1,59 – 3,39)	1,06 (1,04 – 2,80)	0,002
p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Минимальные уровни экскреции uAngII/Cr на всех этапах наблюдения были характерны для пациентов, не сформировавших очагов нефросклероза, а максимальные для пациентов, сформировавших 6 и более очагов нефросклероза. На всех этапах наблюдения выявлена статистически значимая разница между группой детей без нефросклеротических изменений и пациентами, имеющими более 2-х очагов нефросклероза (p=0,001). Также установлена статистически значимая разница по уровню экскреции uAngII/Cr на всех этапах наблюдения между детьми, сформировавшими 1-2 очага нефросклероза с пациентами, сформировавшими более 3-х очагов нефросклероза (p<0,01). На всех этапах наблюдения не выявлено статистически значимых различий между пациентами с 3-5 очагами и с 6-8 очагами нефроклероза.

Вне зависимости от наличия или количества очагов нефросклероза, у всех детей происходило статистически значимое снижение уровня экскреции uAngII/Cr на 10-14 сутки АБ терапии и в дальнейшем к 12-16 неделе от момента включения в исследование. Минимальные темпы снижения uAngII/Cr отмечались среди детей с 6-8 очагами нефросклероза, исследованного при динамическом наблюдении в зависимости от количества очагов нефросклероза, было выявлено статистически значимое снижение уровня uAngII/Cr к 10-14 дню АБ терапии, за исключением пациентов, сформировавших более 6 очагов нефросклероза.

Значимость оценки мочевой экскреции uAngII/Cr до начала АБ терапии в качестве маркера тяжести повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с различными формами ПН подтверждает высокая теснота корреляционной связи (r=0,739, p <0,001) с количеством очагов нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии (Таблица 108).

Таблица 108 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и количеством очагов нефросклероза у детей (n=90)

Срок исследования	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
uAngII/Cr до АБ терапии	0,739	Высокая	<0,001
uAngII/Cr 10-14 день АБ терапии	0,699	Заметная	<0,001
uAngII/Cr через 12-16 недель	0,698	Заметная	<0,001

На фоне проведения АБ терапии отмечалось уменьшение тесноты связи uAngII/Cr с количеством очагов нефросклероза от высокой до заметной (r=0,699, p <0,001). Через 12-16 недель от момента включения в исследование теснота связи остается заметной.

Возможность использования исследования уровня uAngII/Cr в качестве маркера тяжести течения подтверждается заметной корреляционной связью uAngII/Cr с количеством рецидивов ПН в год на момент включения в исследование, среди пациентов группы С (Таблица 109).

Таблица 109 - Характеристика корреляционной связи между уровнем uAngII/Cr и количеством рецидивов ПН в год на момент включения в исследование у детей группы С (n=30)

Срок исследования	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
uAngII/Cr до АБ терапии	0,636	Заметная	<0,001
uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии	0,566	Заметная	<0,001
uAngII/Cr через 12-16 недель	0,553	Заметная	<0,001

Следовательно, для оценки тяжести повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с различными формами ПН исследование уровня uAngII/Cr наиболее оптимально проводить до начала проведения АБ терапии. Данное обстоятельство можно объяснить наиболее выраженным воспалительным процессом в период обострения и воздействием провоспалительных цитокинов на активацию синтеза Ang II.

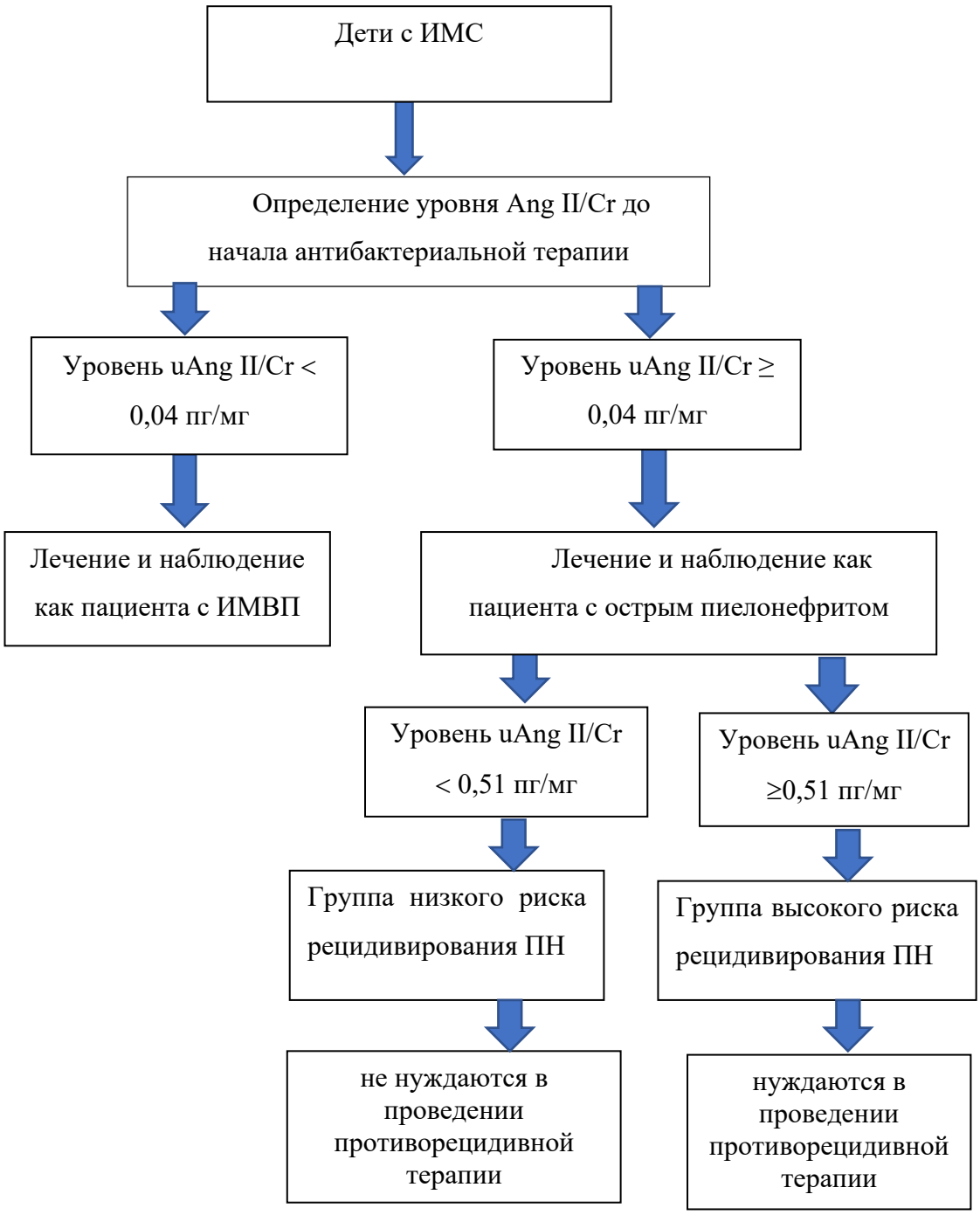
Доказано, что минимальная активность процессов фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек выявлена у детей с острым ПН, а максимальная у пациентов с ХВПН. Установлено, что медиана значений uAngII/Cr у детей в дебюте острого ПН была статистически значимо ниже, чем у пациентов в дебюте острого ПН, который в последующим рецидивировал. Следовательно, uAngII/Cr можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для дифференциальной диагностики между острым ПН и дебютом ПН, который в дальнейшем рецидивировал.

Изучение уровня uAngII/Cr в динамике позволило установить максимальную диагностическую ценность его определения до начала АБ терапии. Для дебюта рецидивирующего течения ПН пороговый мочевой уровень uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии составил 0,52 пг/мг, чувствительность и специфичность составили 100%. Это позволяет использовать uAngII/Cr в качестве раннего неинвазивного маркера для прогнозирования рецидивирующего течения ПН уже в дебюте заболевания.

При оценке uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии его диагностическая значимость для прогнозирования рецидивирующего течения ПН у пациентов с дебютом ПН снижается. С учетом снижения уровня экскреции uAngII/Cr на 10-14 день АБ терапии пороговый мочевой уровень uAngII/Cr составил 0,25 пг/мг, чувствительность 80%, специфичность 90%.

Таким образом, при отсутствии возможности оценки уровня uAngII/Cr до АБ терапии, сохраняется возможность прогнозирования рецидивирующего течения ПН у пациентов с дебютом ПН на 10-14 день АБ терапии. На основании

полученных данных был разработан алгоритм тактики врача по диагностике и прогнозированию рецидивирующего течения ПН, с учетом уровня uAngII/Cr до АБ терапии (Рисунок 39).



Риунок 39 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения ПН у детей.

На всех этапах наблюдения для рецидива ХВПН были характерны еще более высокие уровни uAng II/Cr, что может являться дополнительным диагностическим критерием для верификации обострения вторичного хронического ПН.

Полученные данные указывают на возможность использования uAngII/Cr для дифференциальной диагностики между дебютом острого ПН и рецидивирующим течением ПН.

Исследование uAngII/Cr в дебюте ПН, позволяет выявлять пациентов с наличием фоновых факторов отягощающих течение ПН и требующих в дальнейшем индивидуального плана лечения и обследования с целью ранней диагностики данных факторов, не доступных для оценки и выявления в остром периоде ПН с помощью рутинных и стандартизированных методов. Это позволяет выделить среди пациентов с дебютом острого ПН группу детей с высоким риском рецидивирующего течения, избирательно рекомендовать курсы противорецидивной терапии пациентам с дебютом острого ПН, для снижения риска развития и прогрессирования ХБП.

Следовательно, uAngII/Cr можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования течения дебюта ПН и оценки вероятности и степени активности процессов склерозирования почечной паренхимы у детей с различными формами ПН.

Оценка уровня uNGAL/Cr в большей мере отражает активность и тяжесть микробно-воспалительных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек и дает возможность верификации среди пациентов с острым ПН детей, угрожаемых по развитию рецидивирующего течения ПН уже в дебюте заболевания, а дополнительная оценка uAngII/Cr позволяет оценить потенцирование нефросклеротических изменений в ткани почек.

6.2.4. Характеристика мочевых уровней и диагностическая значимость трансформирующего фактора роста β1 у детей с различными формами пиелонефрита

Результат сравнения уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии, стандартизированного на уровень креатинина мочи представлен в Таблице 110.

Таблица 110 – Уровень uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uTGF-β1/Cr пг/мг	2,84 (2,21-3,09)	14,75 (6,0-34,13)	56,27 (37,3-82,8)	0,07 (0,03-0,45)	0,001

При проведении межгруппового сравнения, были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) между наблюдаемыми группами.

Сравнение с контрольной группой выявило статистически значимые различия по уровню uTGF-β1/Cr в группе А (p=0,002), группе В (p=0,001) и группе С (p=0,001). Минимальный уровень uTGF-β1/Cr отмечался у детей группы А, в группе В уровень uTGF-β1/Cr был статистически значимо выше (p=0,016), что свидетельствует о выраженном повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с рецидивирующим течением ПН уже в дебюте заболевания. Максимально высокие уровни экскреции uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии отмечались у детей группы С, выявлена статически значимая разница при сопоставлении с группой А (p=0,001) и группой В (p=0,001).

Для оценки влияния активности микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек на уровень экскреции uTGF-β1/Cr определены корреляционные связи. Результаты корреляционного анализа uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и клинических признаков заболевания в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 111.

Таблица 111 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и клиническими признаками ПН до начала АБ терапии у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Болевой синдром	Группа А	0,462	Умеренная	0,010
	Группа В	0,655	Заметная	<0,001
	Группа С	0,694	Заметная	<0,001
Симптомы хронической интоксикации	Группа А	0,000	Нет связи	1,000
	Группа В	0,415	Умеренная	0,030
	Группа С	0,672	Заметная	<0,001

Во всех группах наблюдения отмечен статистически значимый уровень корреляционной связи болевого синдрома и uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии. В группе А был умеренный уровень связи, у детей из группы В и группы С отмечался заметный уровень связи. Вероятно, увеличение объема и тяжести микробно-воспалительного поражения тубулоинтерстициальной ткани сопровождается большим отеком тканей, следовательно, растяжением капсулы почки, что приводит к появлению болевого синдрома у пациентов с различными формами ПН.

У пациентов группы А не выявлено связи симптомов хронической интоксикации с уровнем uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии. В группе В выявлена умеренная, статистически значимая связь, в группе С отмечался заметный уровень связи симптомов хронической интоксикации с uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии. Следовательно, наличие симптомов хронической интоксикации до момента реализации дебюта или рецидива ПН, может свидетельствовать о большей активности нефросклеротических изменений в паренхиме почек.

Результаты корреляционного анализа между uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и состоянием концентрационной функции почек по результатам анализа мочи по Зимницкому в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 112.

Таблица 112 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и нарушением концентрационной функции почек у детей (n=90)

Клинический признак	Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Гипостенурия	Группа А	0,324	Умеренная	0,080
	Группа В	0,392	Умеренная	0,048
	Группа С	0,411	Умеренная	0,031
Никтурия	Группа А	0,402	Умеренная	0,032
	Группа В	0,418	Умеренная	0,030
	Группа С	0,421	Умеренная	0,027

Во всех группах отмечался умеренный уровень корреляционной связи uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и гипостенурии, однако только у детей из группы А эта связь была статистически не значимой, также отмечено нарастание этой зависимости от группы А к группе С. Никтурия имела умеренный и достоверный уровень связи с uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии во всех группах наблюдения, с наиболее высоким уровнем связи в группе С. Нарушения тубулярных функций почек имели более высокие уровни корреляций в группе В и группе С.

Результаты корреляционного анализа уровней uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитурии у детей представлены в Таблице 113.

Таблица 113 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем лейкоцитурии до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,300	Слабая	0,092
Группа В	0,215	Слабая	0,135
Группа С	0,285	Слабая	0,098

Корреляционная связь между uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитурии в наблюдаемых группах была слабой.

Результаты корреляционного анализа уровней uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитов крови у детей представлены в Таблице 114.

Таблица 114 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем лейкоцитов крови до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,240	Слабая	0,185
Группа В	0,197	Слабая	0,302
Группа С	0,274	Слабая	0,129

Корреляционная связь между уровнями uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и лейкоцитами крови в наблюдаемых группах была слабой.

Результаты корреляционного анализа уровней uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и СРБ у детей представлены в Таблице 115.

Таблица 115 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем СРБ до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,388	Умеренная	0,057
Группа В	0,407	Умеренная	0,049
Группа С	0,375	Умеренная	0,052

Во всех группах наблюдения отмечался умеренный уровень связи uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и уровнем СРБ.

Проведена оценка корреляционных связей между уровнями uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и прокальцитонина в наблюдаемых группах детей (Таблица 116).

Таблица 116 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем прокальцитонина до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,402	Умеренная	0,030
Группа В	0,401	Умеренная	0,032
Группа С	0,420	Умеренная	0,028

Выявлена умеренной тесноты статистически значимая связь до начала АБ терапии во всех группах наблюдения. Таким образом, общепринятые маркеры воспаления не отражали активность фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей независимо от формы ПН. Усиление процессов фиброгенеза можно ожидать у пациентов с более высокой микробно-воспалительной активностью, в связи с чем была проведена оценка корреляционных связей с уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии (Таблица 117).

Таблица 117 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,416	Умеренная	0,022
Группа В	0,527	Заметная	0,002
Группа С	0,879	Высокая	<0,001

Получена умеренная корреляционная связь между уровнями uNGAL/Cr и uTGF-β1/Cr, исследованными до начала АБ терапии у детей группы А, в группе В отмечено нарастание силы связи до заметной. Статистически значимое увеличение силы связи до высокой отмечалось от группы А к группе С. Это подтверждает связь uTGF-β1/Cr с неинвазивным маркером активности микробно-воспалительного повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек (uNGAL/Cr), а также наибольшую степень активности процессов фиброгенеза у пациентов с ХВПН.

Нами был выполнен корреляционный анализ связи уровней экскреции uTGF-β1/Cr и uNGAL/Cr до начала АБ терапии у пациентов с различными формами ПН (n=90), получен высокий уровень корреляции (r=0,86; p <0,001).

Полученные данные о статистически значимых высоких уровнях экскреции uTGF-β1/Cr у пациентов с дебютом острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал (группа В), свидетельствовали об изначально более выраженном повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек, по сравнению с пациентами с острым ПН, у которых в дальнейшем рецидивов не наблюдалось (группа А).

С целью изучения статистически значимых связей uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии у пациентов с различными формами ПН (n=90) проведен корреляционный анализ по Пирсону (Рисунок 40).

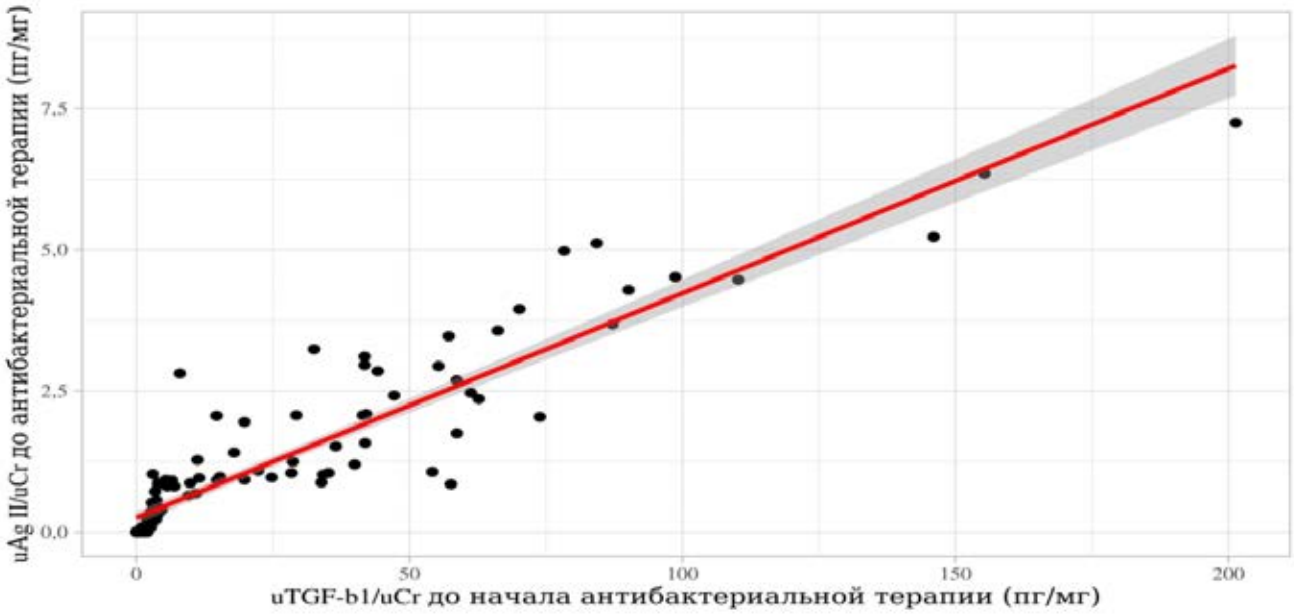


Рисунок 40 – Корреляционная зависимость uAngII/Cr от uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии у детей (n=90).

При выполнении корреляционного анализа между uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr, исследованных до начала АБ терапии, выявлен весьма высокий уровень тесноты связи (r=0,95; p <0,001). Это может подтверждать значимость AngII как одного из ведущих цитокинов по активации каскада фиброгенеза в почечной паренхиме

Полученные результаты подтверждают наличие связи активности воспалительных изменений тубулоинтерстициальной ткани с тяжестью процесса фиброгенеза у пациентов с различными формами ПН.

Был проведен корреляционный анализ связи наиболее чувствительного маркера снижения фильтрационной функции почек – цистатина С с уровнем экскреции uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии (Таблица 118).

Таблица 118 – Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и уровнем цистатина С в плазме крови до начала АБ терапии у детей (n=90)

Группа	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Группа А	0,314	Умеренная	0,060
Группа В	0,505	Заметная	0,032
Группа С	0,619	Заметная	0,001

В группе А теснота связи была умеренная, без статистической значимости. В группе В и группе С выявлена заметная теснота связи, статистически значимого уровня.

Уровень экскреции uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии, может являться прогностическим маркером для оценки степени повреждения паренхимы почек у детей с различными формами ПН.

Для выявления значимости повышенных мочевых уровней трансформирующего фактора роста β1 в качестве диагностических признаков степени тяжести ПН и вероятности рецидивирующего течения заболевания был проведен ROC-анализ с построением характеристических кривых.

При построении ROC- кривой была оценена возможность исследования uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии для диагностики острого ПН (Рисунок 41).

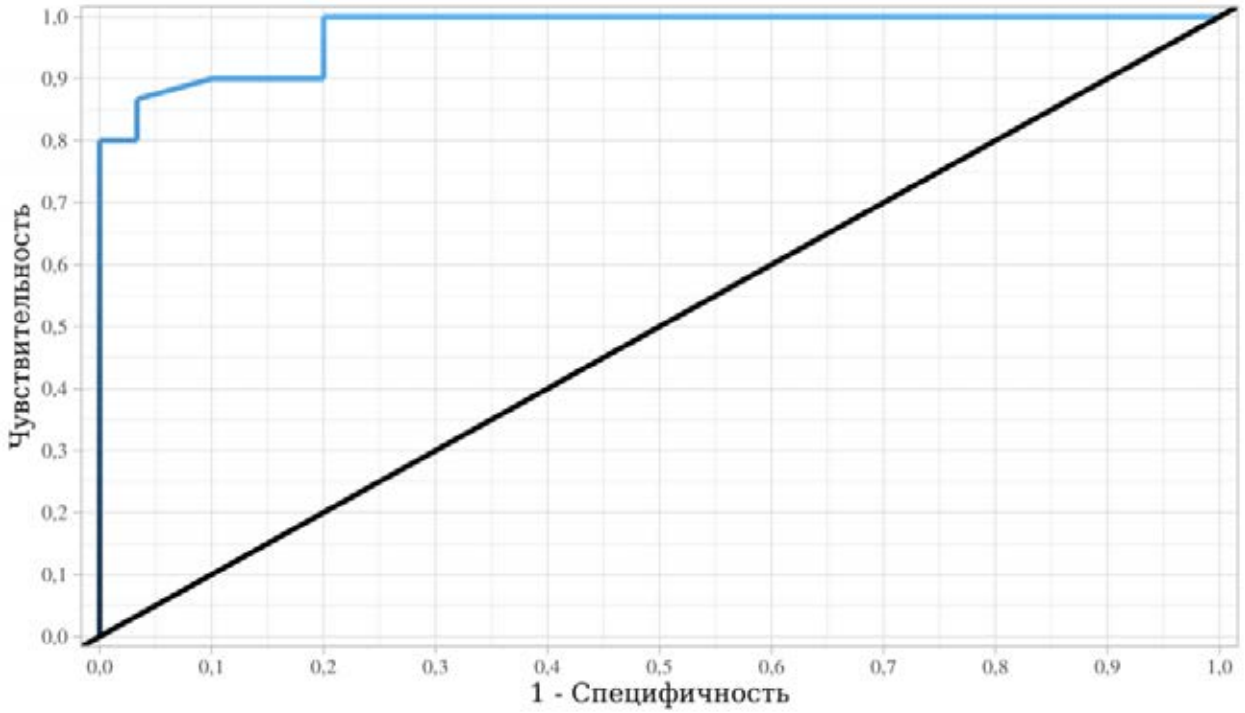


Рисунок 41 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии для диагностики острого ПН у детей (n=90).

При проведении ROC-анализа между контрольной группой и группой А при исследовании uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии площадь под кривой (AUC) составила 0,976 ± 0,015 при доверительном интервале 95% ДИ: 0,947-1,0. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 1,47 пг/мг, чувствительность 86,7%, специфичность 96,7%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста, исследованного до начала АБ терапии, для диагностики острого ПН.

С целью оценки потенциальной возможности использования определения мочевого уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии для дифференциальной диагностики между дебютом острого и рецидивирующего ПН был проведен ROC-анализ между группой А и группой В (Рисунок 42).

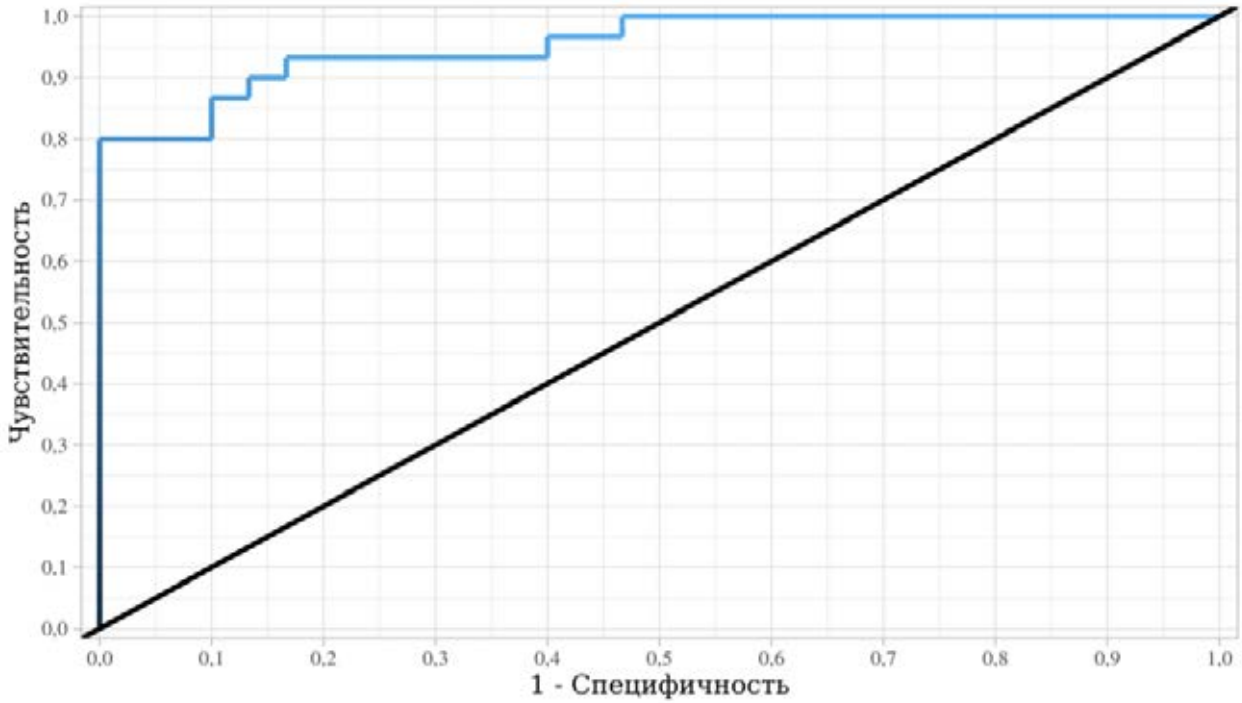


Рисунок 42 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии для прогноза рецидива в дебюте ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,954 ± 0,024 при 95% доверительном интервале 0,907-1,0. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 5,44 пг/мг, чувствительность 80%, специфичность 100%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC.

Таким образом, доказана возможность использования данного теста, проведенного до начала АБ терапии, для дифференциальной диагностики в дебюте острого и рецидивирующего ПН.

Следовательно, выявление мочевого уровня uTGF-β1/Cr до начала Аб терапии более 5,44 пг/мг у пациентов с дебютом ПН позволяет относить их к группе риска рецидивирующего течения заболевания. Это позволит своевременно назначать противорецидивные курсы уросептической терапии и оптимизировать план обследования данных пациентов в периоде ремиссии, для выявления причин, вызывающих повышенный уровень экскреции с мочой TGF-β1.

Достоверная разница между медианами uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии в группе В и группе С позволила построить ROC-кривую для оценки возможности дифференциальной диагностики между рецидивирующим ПН еще в дебюте заболевания и ХВПН (Рисунок 43).

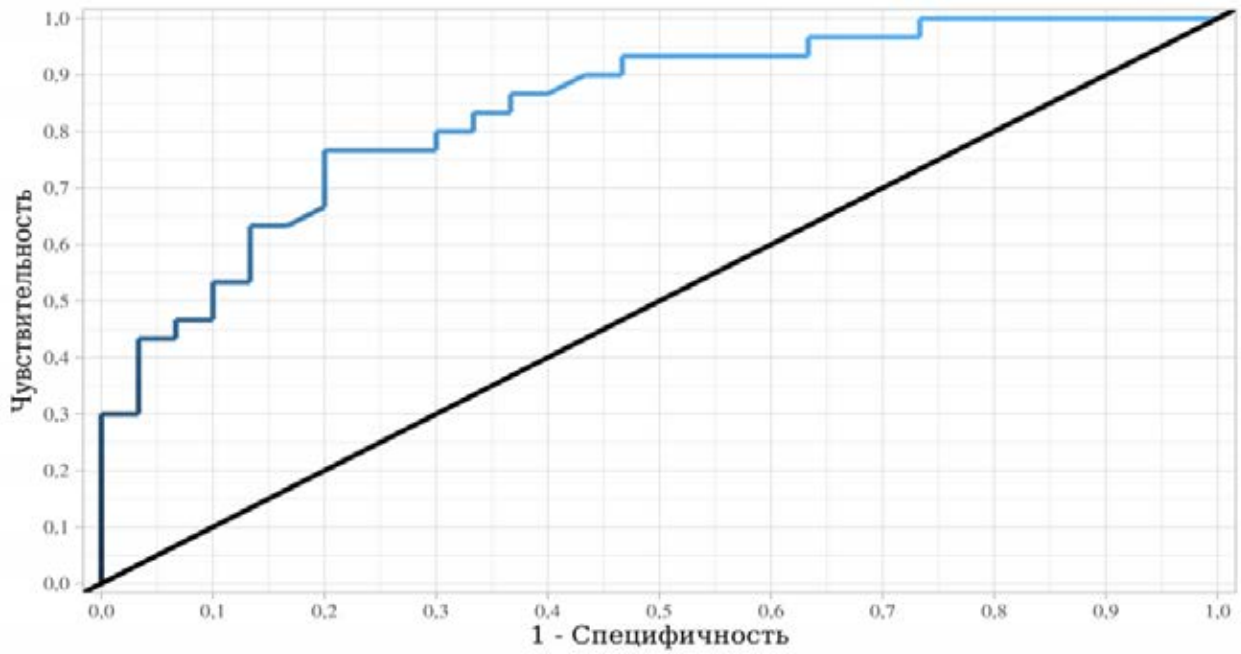


Рисунок 43 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,839 ± 0,005 при 95% доверительном интервале 0,740 – 0,938. Оптимальное cut-off value или пороговый уровень составил 36,52 пг/мг Cr, чувствительность 76,7%, специфичность 80%. Полученный интервал AUC, соответствует очень хорошему качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Более низкая чувствительность uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии между группами В и С свидетельствует о большей схожести патофизиологических процессов в паренхиме почек у пациентов с дебютом острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал, и ХВПН.

С целью оценки динамики изучаемого маркера, проведено повторное исследование уровня мочевой экскреции TGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии ПН (Таблица 119).

Таблица 119 – Уровень uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)		
uTGF-β1/Cr пг/мг	15,44 (9,8-20,1)	52,05 (31,5-99,1)	235,3 (173-468)	0,07 (0,03-0,45)	0,001

При межгрупповой оценке уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей выявлены существенные различия (p <0,001). Сравнение с контрольной группой всех групп наблюдения выявило статистически значимые различия (p <0,001).

Во всех группах наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение экскреции uTGF-β1/Cr (p <0,001, для всех групп наблюдения). Увеличение экскреции uTGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии может свидетельствовать о продолжающейся стимуляции выработки TGF-β1 за счет активного синтеза AngII в почечной ткани на ранних этапах проведения АБ терапии. Это может свидетельствовать об отсроченном увеличении синтеза профиброгенного маркера TGF-β1 при всех изучаемых вариантах течения ПН.

Выявлена зависимость мочевого уровня TGF-β1/Cr от формы течения ПН. Минимальный уровень uTGF-β1/Cr был у пациентов с не рецидивирующим острым ПН (группа А), максимальные значения выявлены в группе С, а промежуточный уровень был установлен у детей с дебютом острого ПН, который в дальнейшем рецидивировал. Между группами А и В получены статистически значимые различия (p=0,004) по уровню экскреции uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии.

Это может свидетельствовать о возможности ранней верификации пациентов с высоким риском рецидива после дебюта острого ПН. У пациентов с рецидивирующим течением ХВПН выявлен максимально высокий уровень экскреции uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии, со статистически значимой разницей при сравнении с группой А (p=0,001) и группой В (p=0,002).

Такую значимую разницу в динамике профиброгенного маркера можно объяснить наличием у пациентов группы С отягчающих факторов, которые потенцируют более высокий уровень образования AngII. В свою очередь повышенный уровень AngII потенцирует более высокий синтез в почках TGF-β1, что влияет на выраженность нефросклеротических процессов и степень прогрессирования ХБП.

Полученные данные доказывают наличие различной интенсивности образования профиброгенного маркера у пациентов с различными формами пиелонефрита, а, следовательно, возможность проведения дифференциальной диагностики между пациентами с острым ПН, который в дальнейшем, с большой долей вероятности, будет рецидивировать и детьми с малым риском развития рецидива острого ПН.

При выполнении корреляционного анализа у пациентов с различными формами ПН (n=90) между уровнями uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr установлено, что теснота связи на 10-14 день снижается, но остается на высоком уровне (r=0,87; p <0,001). Это может объясняться сходной динамикой изучаемых маркеров на фоне проведения АБ терапии. Однако если для uAngII/Cr максимальный уровень экскреции был характерен в остром периоде до начала использования АБ терапии, то для uTGF-β1/Cr характерно значительное повышение экскреции к 10-14 дню АБ терапии.

С учетом увеличения уровня экскреции uTGF-β1/Cr на фоне АБ терапии проведена повторная оценка клинической значимости определения уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии. С целью оценки возможности диагностики

острого ПН по уровню uTGF-β1/Cr проведен ROC-анализ между контрольной группой и группой А (Рисунок 44).

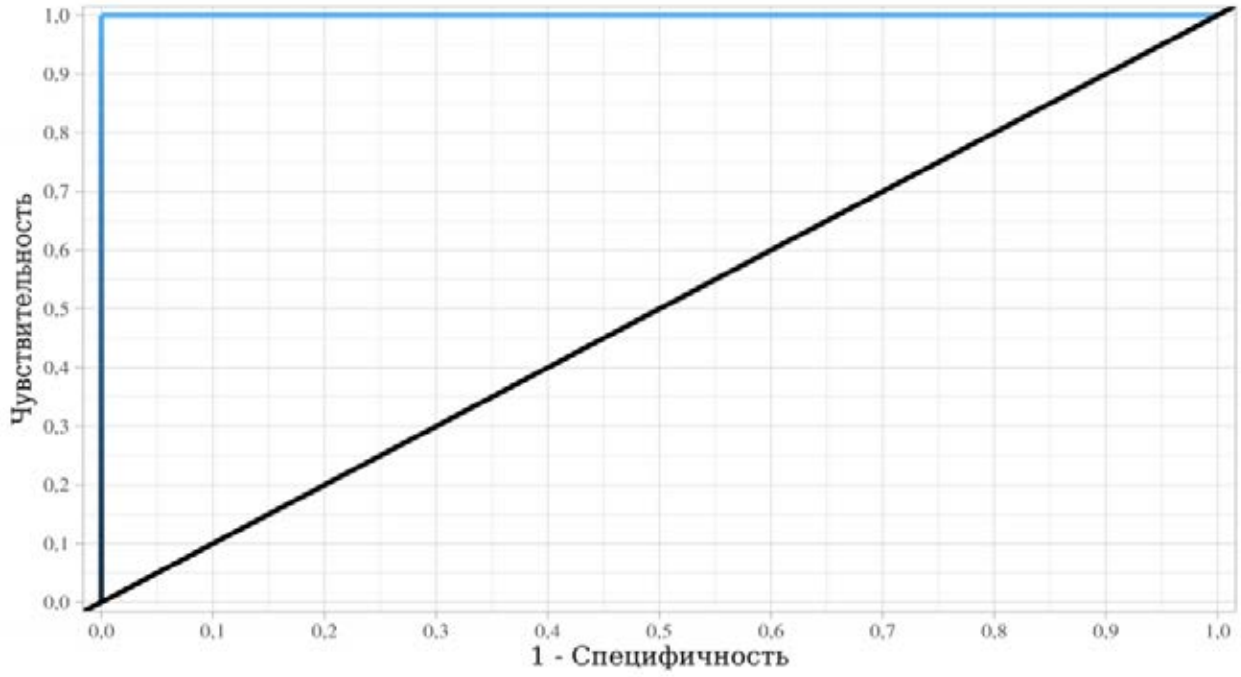


Рисунок 44 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики острого ПНу детей (n=90).

Площадь под кривой (AUC) составила 1,0 ± 0 при доверительном интервале 95% ДИ: 1-1. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 3,67 пг/мг, чувствительность 100%, специфичность 100%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для диагностики острого ПН на 10-14 день АБ терапии.

Для оценки потенциальной возможности использования определения мочевого уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии для дифференциальной диагностики между дебютом острого и дебютом рецидивирующего ПН был проведен ROC-анализ между группой А и группой В (Рисунок 45).

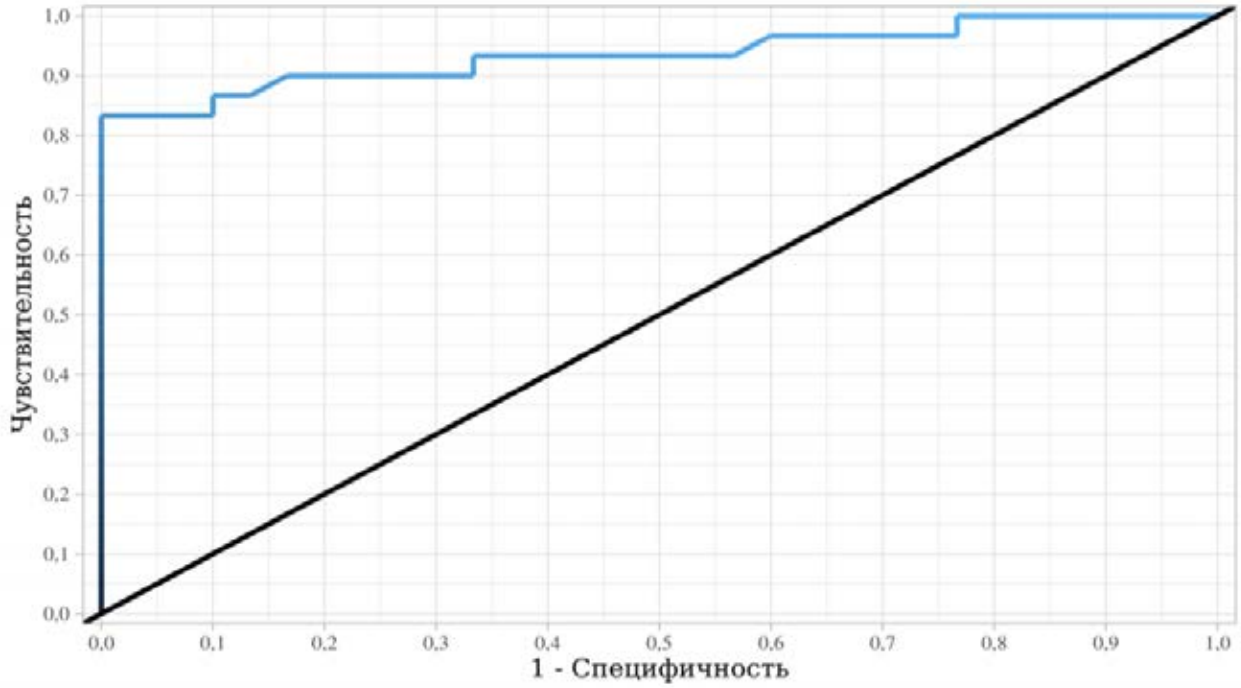


Рисунок 45 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии для прогноза рецидива острого ПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,936 ± 0,034 при 95% доверительном интервале 0,868-1,0. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 31,2 пг/мг, чувствительность 83,3%, специфичность 100%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC. Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики острого ПН и рецидивирующего ПН в дебюте заболевания на фоне проведения АБ терапии.

Следовательно, выявление мочевого уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии более 31,2 пг/мг у пациентов с дебютом пиелонефрита позволяет относить их к группе риска по рецидивирующему течению заболевания.

Аналогичный анализ проведен между группами В и С по диагностической значимости уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии (Рисунок 46).

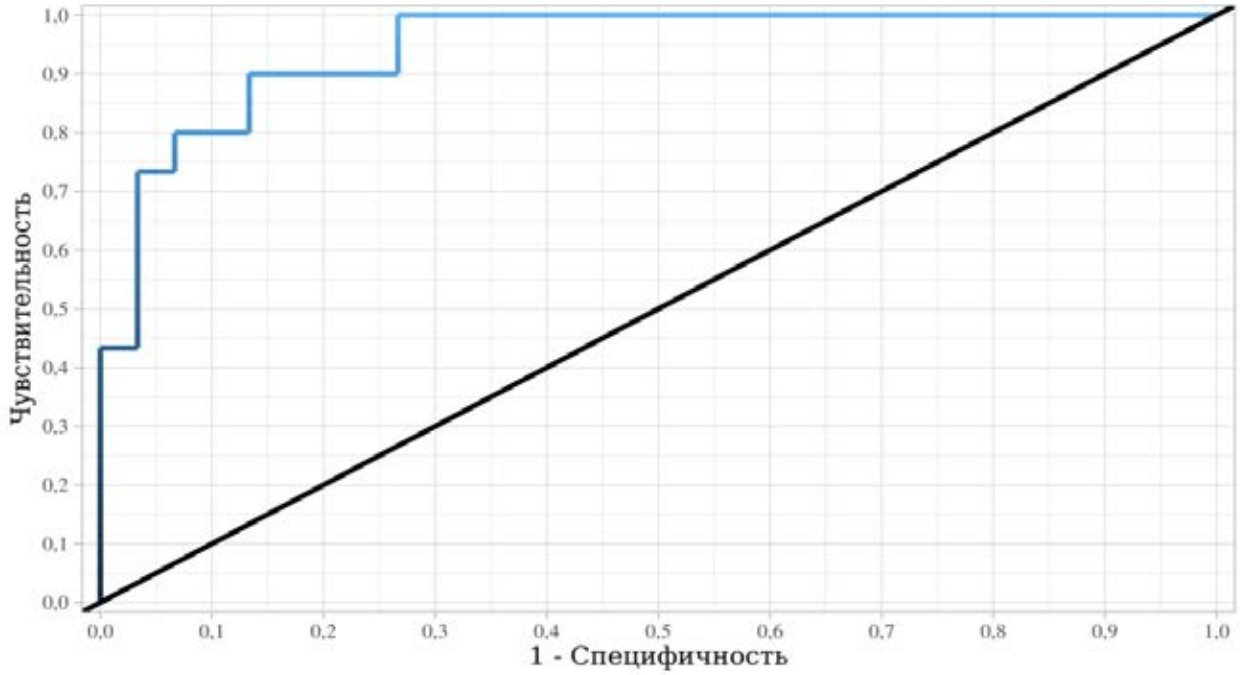


Рисунок 46 - ROC- кривая чувствительности и специфичности уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,946 ± 0,027 при 95% доверительном интервале 0,893-0,998. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 125,7 пг/мг, чувствительность 90%, специфичность 86,7%. Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC.

Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для дифференциальной диагностики рецидивирующего пиелонефрита в дебюте заболевания и ХВПН на фоне проведения антибактериальной терапии.

Это дает возможность правильной интерпретации анамнеза ребенка, при наличии у пациента до дебюта пиелонефрита повторных эпизодов лейкоцитурии, расцениваемых ранее как течение ИМВП или цистита, позволяет доказать уровень поражения мочевой системы и степень повреждения, соответствующую хроническому процессу.

С целью оценки долгосрочной динамики выполнен анализ uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование (Таблица 120).

Таблица 120 – Уровень uTGF-β1/Cr через 12-16 недель у детей (n=90), Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы детей			Контрольная группа (n=30)	p
	Группа А (n=30)	Группа В(n=30)	Группа С (n=30)		
uTGF-β1/Cr, пг/мг	2,14 (0,9-2,4)	11,35 (5,4-23,3)	44,75 (26,3-60,5)	0,07 (0,03-0,45)	0,001

При проведении межгруппового сравнения были выявлены существенные различия (p <0,001) между наблюдаемыми группами детей.

В периоде ремиссии при проведении апостериорных сравнений, также были получены достоверные различия (p <0,001) по уровню экскреции uTGF-β1/Cr в наблюдаемых группах пациентов. Во всех наблюдаемых группах пациентов выявлено статистически значимое снижение уровня экскреции uTGF-β1/Cr (p <0,001, для всех групп наблюдения). Сравнение с контрольной группой позволило выявить сохраняющиеся статистически значимые различия в группе А (p=0,003), группе В (0,001) и группе С (p=0,001).

Минимальный уровень uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование отмечался в группе А, в группе В уровень uTGF-β1/Cr был статистически значимо выше (p <0,001). Медиана мочевого уровня TGF-β1/Cr у пациентов группы С была значимо выше таковой у пациентов группы В (p=0,005).

Это подтверждает значительную выраженность нефросклеротических процессов у детей с дебютом ПН, который в дальнейшем рецидивировал (группа В), и у пациентов с обострением ХВПН (группа С), чем у детей группы А с отсутствием рецидивов после дебюта заболевания.

Нами был проведен ROC-анализ чувствительности и специфичности TGF-β1/Cr через 12-16 недель для отсроченной диагностики перенесенного острого ПН и прогнозирования риска рецидивирования у детей с дебютом ПН (Рисунок 47, 48).

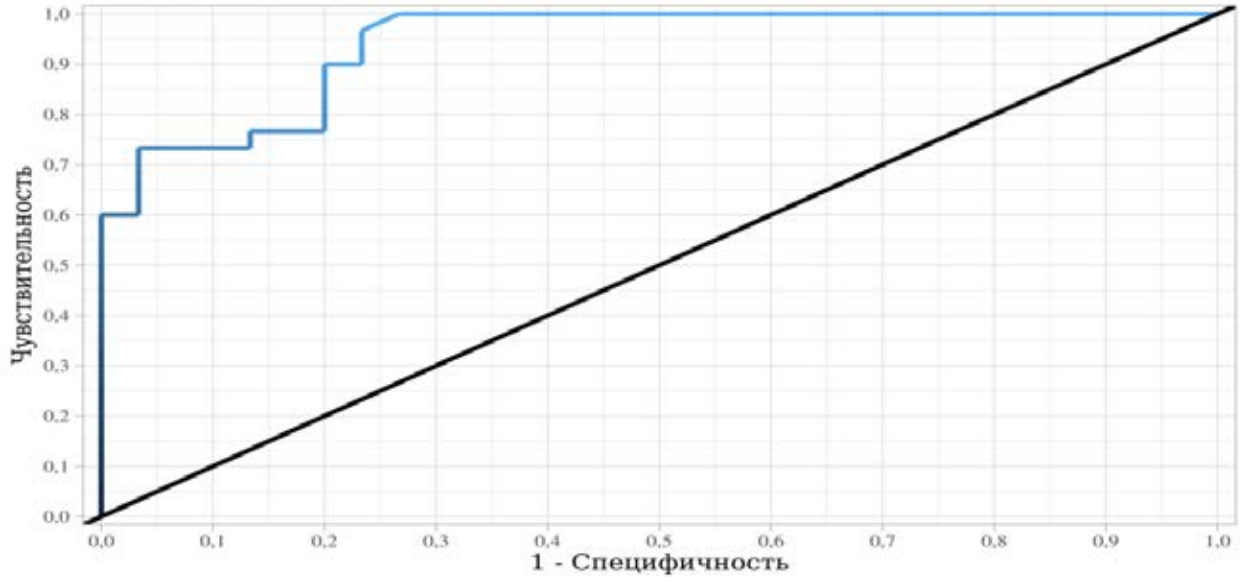


Рисунок 47 - ROC- кривая чувствительности и специфичности uTGF-β1/Cr исследованного через 12-16 недель для отсроченной диагностики перенесенного острого ПН у детей (n=90).

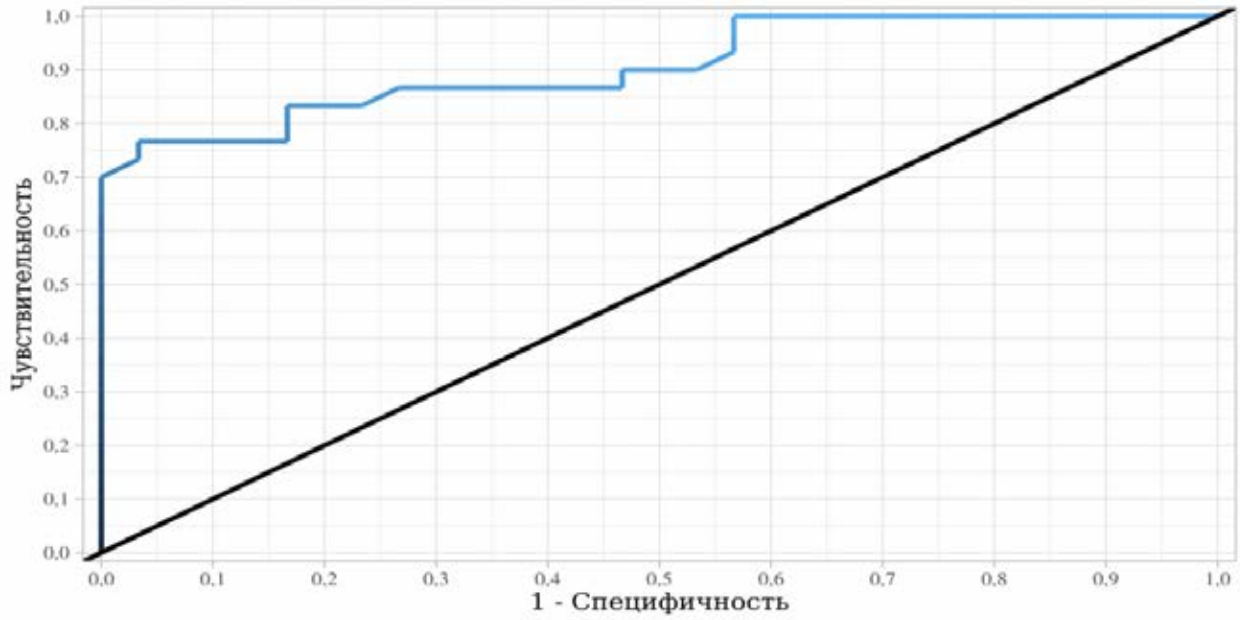


Рисунок 48 - ROC- кривая чувствительности и специфичности uTGF-β1/Cr через 12-16 недель для прогнозва риска рецидивирования у детей (n=90) с дебютом ПН.

Через 12-16 недель от момента включения в исследовании при сравнении мочевых уровней TGF-β1/Cr между контрольной группой и группой А при проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,941 ± 0,027 при 95%

доверительном интервале 0,888-0,993. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 0,56 пг/мг, чувствительность 96,7%, специфичность 76,7%

При оценке уровня uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование между группами А и В, площадь под кривой составила 0,907 ± 0,038 при 95% доверительном интервале 0,832-0,982. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 4,9 пг/мг, чувствительность 76,7%, специфичность 96,7%

Полученный интервал AUC, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC, при высокой специфичности uTGF-β1/Cr исследованного через 12-16 недель от момента включения в исследование, отмечается более низкий, чем в остром периоде ПН уровень чувствительности. Этот тест можно использовать даже в отсроченный период для прогнозирования риска рецидивирования у детей с дебютом ПН в периоде ремиссии заболевания.

Анализ уровня uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от момента включения в исследование между группами В и С выявил снижение диагностической ценности метода (Рисунок 49).

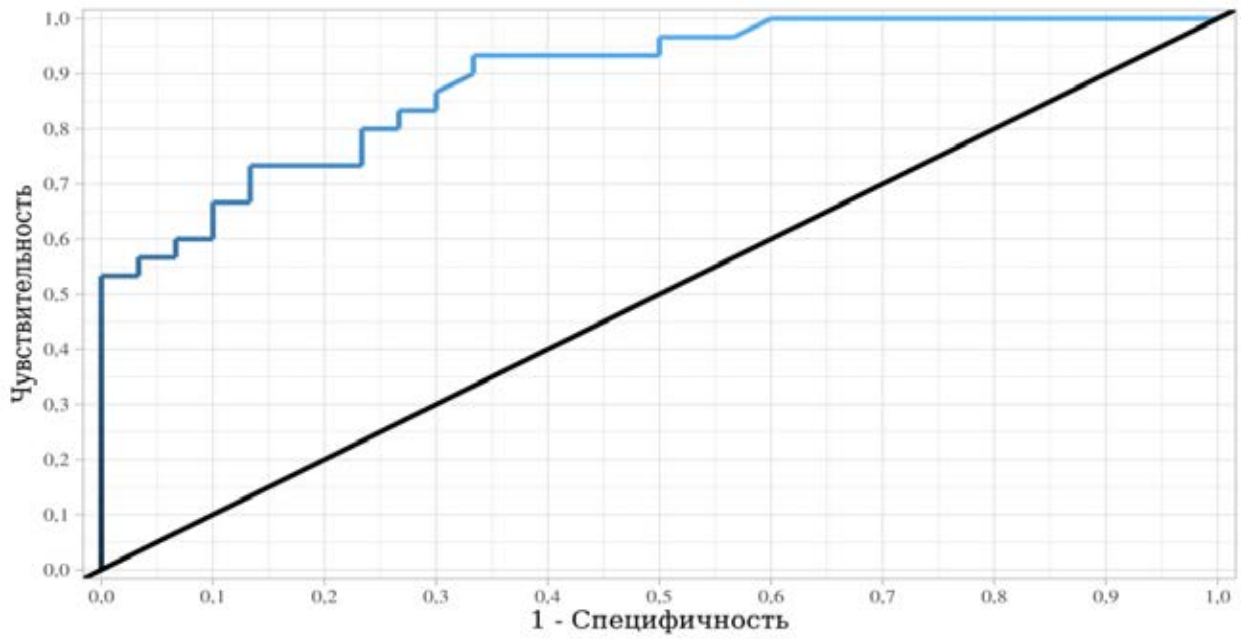


Рисунок 49 - ROC- кривая чувствительности и специфичности uTGF-β1/Cr через 12-16 недель для диагностики ХВПН у детей (n=90).

Площадь под кривой составила 0,889 ± 0,04 при 95% доверительном интервале 0,811-0,967. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 29,5 пг/мг при специфичности 73,3% и чувствительности 86,7%. Доказано, что для прогнозирования рецидивирующего течения ПН у детей в дебюте ПН максимальная диагностическая ценность uTGF-β1/Cr определяется на 10-14 день АБ терапии. При отсутствии возможности оценки уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии, сохраняется возможность прогнозирования рецидивирующего течения ПН, с помощью оценки уровня uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от дебюта заболевания. На всех этапах наблюдения при обострении ХВПН были характерны высокие уровни uTGF-β1/Cr, что является дополнительным диагностическим критерием для верификации ХВПН при отсутствии анамнестических данных.

С целью дополнительной оценки проведён частотный анализ с отсекающими значениями, соответствующими 95 перцентилю уровня uTGF-β1/Cr у детей контрольной группы (Таблица 121).

Таблица 121 – Частота повышенного уровня uTGF-β1/Cr в моче у детей обследуемых групп (n=90), *q*

Группы больных	Частота повышенного уровня uTGF-β1/Cr (более 1,1 пг/мг)		
	до АБ терапии	10-14 день АБ терапии	Ремиссия
Группа А (n=30)	1,0	1,0	0,56
Группа В (n=30)	1,0	1,0	1,0
Группа С (n=30)	1,0	1,0	1,0

Примечание. *q*- частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Уровень uTGF-β1/Cr был повышенным у всех детей как до начала, так и на 10-14 день АБ терапии. В периоде ремиссии ПН отмечено снижение частоты повышенного уровня uTGF-β1/Cr почти у половины детей группы А *q*=0,56. При сравнении с группой В и С выявлены статистически значимые различия (p <0,001). Течение острого ПН, рецидивировавшего в дальнейшем, и ХВПН ассоциируются с повышенным уровнем uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr, не только в

остром периоде заболевания, но и в периоде ремиссии. Проведен анализ уровня экскреции uTGF-β1/Cr до АБ терапии, на фоне нее и в периоде ремиссии ПН в зависимости от количества очагов по данным статической нефросцинтиграфии в общей группе пациентов с острым и хроническим ПН (Таблица 122).

Таблица 122 – Уровень uTGF-β1/Cr в зависимости от количества очагов нефросклероза в общей группе пациентов (n=90), Me (Q1-Q3)

Кол-во очагов	uTGF-β1/Cr, пг/мг			p
	До АБ терапии	10-14 день АБ терапии	Через 12-16 недель	
0 (n=5)	3,07 (2,57 – 3,09)	11,47 (9,58 – 14,8)	2,35 (1,05-3,07)	0,007
1-2 (n=41)	3,44 (2,71 – 7,98)	20,30 (12,90 – 36,80)	2,47 (1,68 – 6,90)	<0,001
3-5 (n=37)	36,52 (17,90 – 62,70)	169,40 (95,80 – 315,10)	26,80 (14,20 – 47,0)	<0,001
6-8 (n=7)	65,69 (50,72 – 76,30)	362,65 (214,62 – 526,05)	57,70 (37,90 – 62,80)	0,006
p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Минимальные уровни экскреции uTGF-β1/Cr на всех этапах наблюдения были характерны для детей, не сформировавших очагов нефросклероза, а максимальные для детей, сформировавших 6 и более очагов нефросклероза. В динамике не выявлена статистически значимая разница между группой детей без нефросклеротических изменений и группой детей, сформировавших 1-2 очага нефросклероза. Между всеми группами детей, сформировавших 3 и более очагов нефросклероза выявлена статистически значимая разница. Вне зависимости от наличия или количества очагов нефросклероза, у всех детей наблюдалось статистически значимое повышение уровня экскреции uTGF-β1/Cr, на 10-14 день АБ терапии. Так как AngII является цитокином, потенцирующим активацию выработки профиброгенного цитокина TGF-β1 через прямой путь активации и путем стимуляции транскрипции и синтеза моноцитами и макрофагами, количество которых определяется активностью микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек [374, 399], следовательно, синтез TGF-β1в паренхиме почек происходит отсрочено и его более высокий

уровень в моче определялся нами на 10-14 день АБ терапии. Сравнение уровня uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии и через 12-18 недель от момента включения в исследование позволил выявить практически одинаковый уровень экскреции у детей без очагов нефросклероза или сформировавших 1-2 очага нефросклероза.

Полученные данные позволяют выделять группу риска по вероятности рецидивирующего течения среди пациентов с дебютом острого ПН. При анализе uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии в группу низкого риска рецидивирования ПН вошли дети с уровнем экскреции uTGF-β1/Cr до 31,2 пг/мг, а группу высокого риска рецидивирования ПН - с уровнем uTGF-β1/Cr более 31,2 пг/мг.

Разработан алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения ПН с рекомендациями по противоредивной терапии (Рисунок 50).

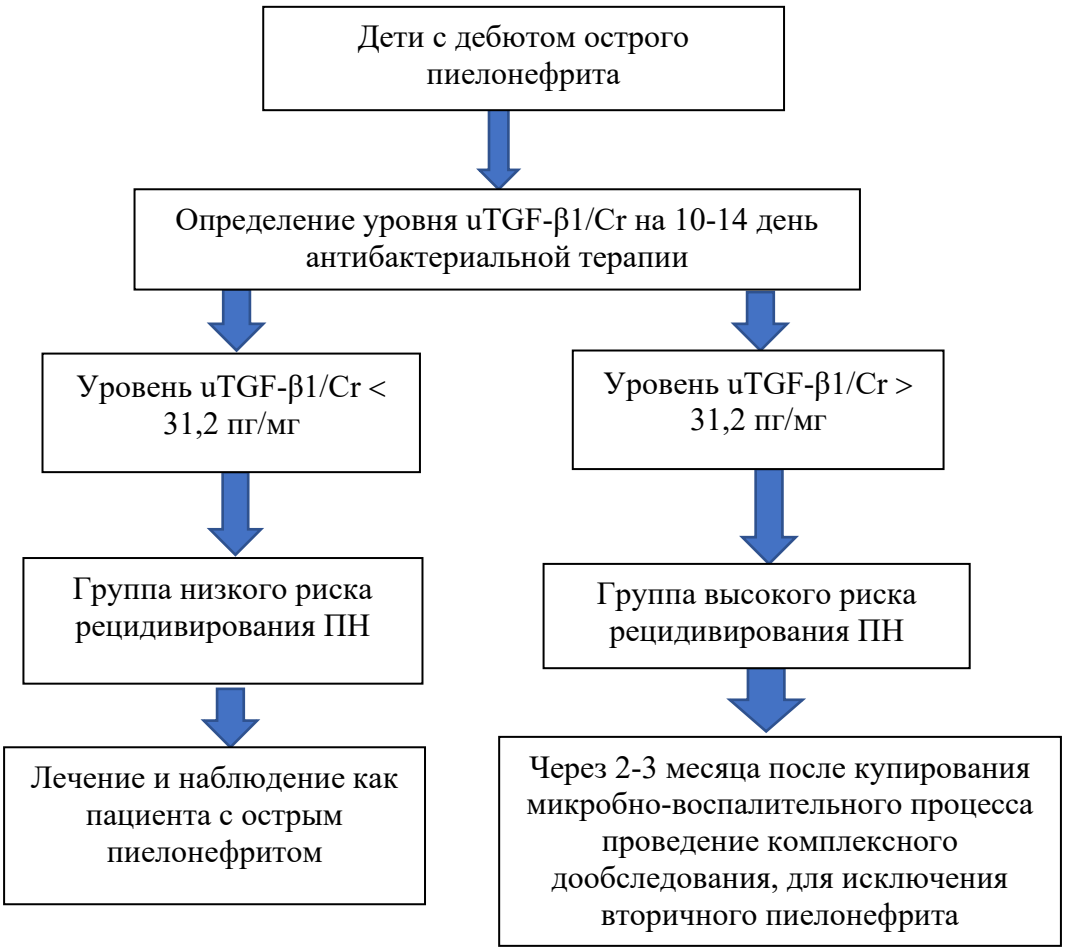


Рисунок 50 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения пиелонефрита.

Так, при наличии низкого риска рецидивирования заболевания, лечение и наблюдение проводятся как у пациента с острым ПН. В случаях высокого риска рецидивирования ПН – требуется динамическое наблюдение, дообследование для исключения вторичного характера патологического процесса. Значимость оценки уровня экскреции uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии подтверждается максимально высокой теснотой корреляционной связи uTGF-β1/Cr с количеством очагов нефросклероза именно в указанный период заболевания (Таблица 123).

Таблица 123 - Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и количеством очагов нефроскрероза в общей группе детей (n=90)

Срок исследования	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
до АБ терапии	0,735	Высокая	<0,001
10-14 день АБ терапии	0,803	Высокая	<0,001
через 12-16 недель	0,753	Высокая	<0,001

Диагностическая ценность исследования uTGF-β1/Cr на фоне АБ терапии подтверждена при проведении корреляционного анализа между уровнем uTGF-β1/Cr и частотой рецидивов ПН, установленной на момент включения в исследование среди пациентов группы С (Таблица 124).

Таблица 124 - Характеристика корреляционной связи между уровнем uTGF-β1/Cr и количеством рецидивов ПН в год к моменту включения в исследование у детей группы С (n=30)

Срок исследования	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
до АБ терапии	0,570	Заметная	<0,001
10-14 день АБ терапии	0,653	Заметная	<0,001
через 12-16 недель	0,636	Заметная	<0,001

Таким образом, максимальное диагностическое значение для прогнозирования рецидивирующего течения острого ПН, а также количества

очагов нефросклероза после перенесенного ПН установлено для uTGF-β1/Cr, исследованного на фоне АБ терапии ПН. Обобщая анализ зависимости количества очагов нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии от уровня uTGF- β1/Cr, можно сделать вывод о том, что мочевой уровень uTGF-β1/Cr отражает степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек – чем выше мочевой уровень uTGF- β1/Cr, тем больше очагов нефросклероза. Комплексная оценка динамики uTGF-β1/Cr позволяет выделять группу детей с высокой активностью нефросклеротических процессов и высоким риском рецидивирования. Следовательно, uTGF-β1/Cr можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования степени склерозирования почечной паренхимы у детей с различными формами ПН.

Полученные данные указывают на возможность использования в качестве неинвазивных маркеров uNGAL/Cr и uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии, а uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии для прогнозирования течения заболевания уже в дебюте острого пиелонефрита и выделять группу пациентов с рецидивом ХВПН.

Клинический пример 4

Ребенок О. (ИБ №14736 за 2015 год) 5 лет 11 месяцев впервые поступил в нефрологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», с жалобами на повышение температуры тела до 39,5ºС, боли в поясничной области, снижение аппетита, повышенную утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от пятой беременности (ЭКО, 3 перенос эмбрионов), протекавшей с анемией, токсикозом в первом и третьем триместре, роды путем Кесарева сечения на сроке 38 недель. Масса тела при рождении 3150 гр, длина тела 52 см. Грудное вскармливание до 1 месяца. Профилактические прививки по графику. Аллергологический анамнез: поллиноз. Детские инфекции – ветряная оспа. Отмечаются ОРВИ до 5-6 раз в год.

Наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом ФН ЖКТ. Наследственность отягощена: у матери ребенка – рецидивирующие циститы, запоры, у отца ребенка – ожирение, метаболический синдром.

Из анамнеза заболевания: в течение двух недель отмечались жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, затем в течение 4-х дней была субфебрильная температура, которую расценили как проявления ОРВИ, обследование не проводилось. На 5 сутки от начала лихорадки отмечено повышение температуры до 39,5ºС, снижение аппетита, боли в поясничной области, в связи с чем девочка госпитализирована в нефрологическое отделение «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ».

При поступлении: состояние средней степени тяжести, температура тела 39,1ºС, аппетит снижен, пьет не охотно. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кожные покровы бледные, сухие, выражены периорбитальные тени. Видимые слизистые бледные, чистые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отеков и пастозности нет. Зев не гиперемирован, наложений нет. Перкуторно – ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, громкие, ритмичные. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в параумбиликальной области. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул – плотно оформленный, задержан 3-е суток. Область почек визуально не изменена. Положительный симптом поколачивания с обеих сторон. Мочится свободно, моча мутная с неприятным запахом. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

При обследовании на момент поступления: в клиническом анализе крови лейкоциты – 15,5 тыс/мкл, нейтрофилез до 78,1%, лимфопения – 15,3%, СОЭ –

41 мм/ч. В моче белок – 0,54 г/л, лейкоциты 105 в п/зр (579 кл/мкл), бактерии – 247 кл/мкл.

В биохимическом анализе крови: СРБ – 43,6 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 3,7 нг/мл (норма – <0,05), мочевина – 6,7 ммоль/л, креатинин – 55,3 мкмоль/л, рСКФ – 94 мл мин 1,73 м², цистатин С – 0,86 мг/л.

Бактериологические анализы: посев мочи – рост микрофлоры не выявлен. УЗИ почек, мочевого пузыря: мочевой пузырь заполнен до 125 мл, в просвете умеренное количество мелкодисперсной взвеси. Почки: расположены в типичном месте. Контуры ровные, четкие. Паренхима почек обычной эхогенности. Кортико-медулярная дифференцировка выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Полостные системы почек не расширены. Почка правая: 78×30 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 10,5 мм. Почка левая: 80×32 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 10 мм.

До начала антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr– 11,6 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,01 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), uTGF-β1/Cr – 21,5 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), uAngII/Cr - 1,12 пг/мг (норма 0-0,05 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 42 мг/г (норма до 30 мг/г).

Поставлен диагноз: Острый пиелонефрит, активная фаза, период разгара. Функция почек сохранна.

Начата антибактериальная терапия Цефтриаксоном в/м в дозе 80 мг/кг однократно в сутки в течение 10 дней. На фоне антибактериальной терапии состояние ребенка с положительной динамикой, лихорадка купировалась на 3-и сутки от начала антибактериальной терапии, восстановился аппетит. Нормализация клинического анализа крови и мочи отмечалась на 5 сутки антибактериальной терапии. На 10 сутки от начала антибактериальной терапии: СРБ – 7,8 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 0 нг/мл (норма – <0,05), отмечено снижение уровня uNGAL/Cr до 7,2 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), нормализация уровня uKIM-1/Cr – 0 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), повышение уровня uTGF-β1/Cr – 71,5 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), снижение уровня

uAngII/Cr до 0,82 пг/мг (норма 0-0,005 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 35 мг/г (норма до 30 мг/г).

В результате дообследования ребенку был поставлен клинический диагноз: Острый пиелонефрит, активная фаза, период разгара. (МКБ 10 – N.10)

Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Амбулаторно рекомендован прием в течение 1 месяца комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale по 25 капель 3 раза в день.

Через 3 месяца после дебюта заболевания, девочке было проведено определение неинвазивных маркеров микробно-воспалительных изменений и склерозирования тубулоинтерстициальной ткани почек, проба Зимницкого, альбумин/креатининового коэффициента. Отмечено сохранение умеренно повышенного уровня uNGAL/Cr – 2,8 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), значительное снижение уровня uTGF-β1/Cr до 12,7 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг) и уровня uAngII/Cr до 0,041 пг/мг (норма 0-0,005 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 28 мг/г (норма до 30 мг/г), по пробе Зимницкого (1001-1012) выявлена сниженная концентрационная функция почек. Выявленный повышенный уровень экскреции профиброгенных цитокинов может свидетельствовать о выраженных нефросклеротических изменений в ткани почек, что обосновывает проведение статической нефросцинтиграфии.

Через 6 месяцев от дебюта заболевания проведена статическая нефросцинтиграфия (Рисунок 51), по результатам которой выявлено, что слева накопление РФП снижено в проекции верхней и нижней группы чашечек, диффузные изменения почечной паренхимы; справа накопление РФП снижено в проекции верхней группы чашечек, у верхнего и нижнего полюса, диффузные изменения почечной паренхимы.

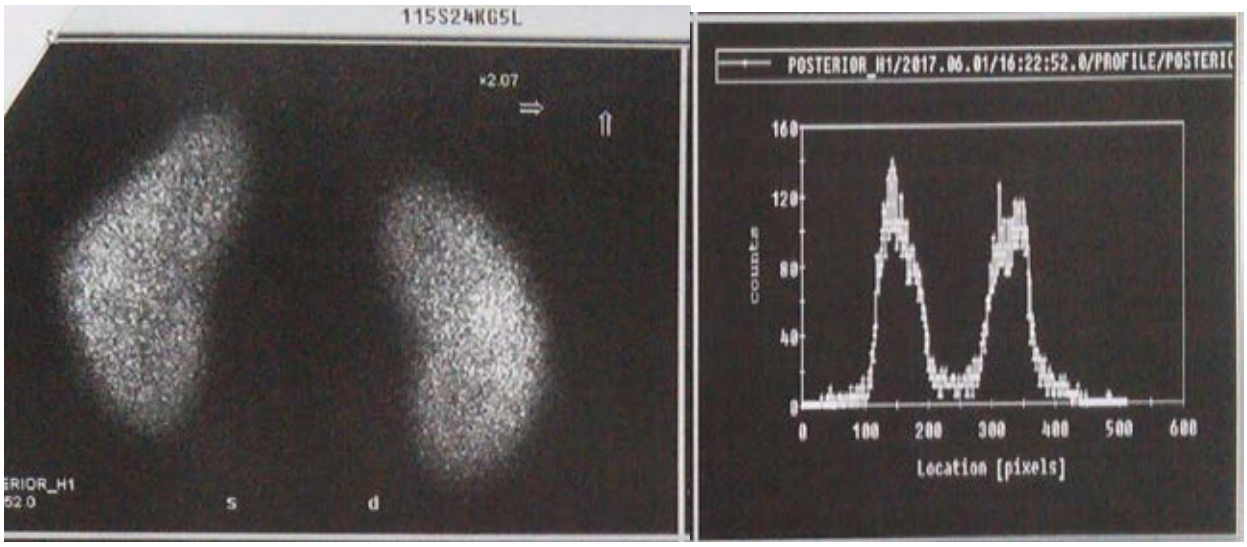


Рисунок 51. Статическая сцинтиграфия почек ребенка О.

Распределение РФП слева – 100%, справа – 93%, удельное распределение справа – 100%, слева – 100%; Индекс интегрального захвата (две проекции с коррекцией на фон и «введенную» активность): общий: 97 (норма – 92-140), слева – 55 (норма 46- 70), справа – 42 (норма 46-70).

Заключение: выявлены умеренные очаговые изменения обеих почек на фоне диффузных изменений почечной паренхимы. Снижение ИИЗ справа, общий объем функционирующей паренхимы не снижен.

Полученные результаты подтвердили наличие у пациентки нефросклеротических изменений в ткани почек, соответствующих высокому уровню экскреции профиброгенных цитокинов (uTGF-β1/Cr и uAng II/Cr) в остром периоде заболевания и сохранение повышенного уровня uTGF-β1/Cr и uAng II/Cr при обследовании через 3 месяца. Это подтверждает важность их определения не только в дебюте острого ПН, но и при дальнейшем наблюдении, для своевременного проведения дополнительного нефроурологического обследования и обоснования необходимости проведения противорецидивной терапии.

Через 6 месяцев от дебюта заболевания в течение 1 месяца был рекомендован прием комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale по 25 капель 3 раза в день. За

время динамического наблюдения за пациентом в течение 38 месяцев, отмечалась повторная атака пиелонефрита через 9 месяцев от дебюта заболевания и эпизод лейкоцитурии без симптомокомплекса пиелонефрита через 11 месяцев от дебюта пиелонефрита. В связи с чем, пациенту было проведено повторное обследование в условиях стационара. По результатам комплексного нефро-урологического исследования с включением цистографии и экскреторной урографии выявлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) по гипомоторному типу. В результате дообследования ребенку был поставлен клинический диагноз: Вторичный хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение. (МКБ 10 -N.11.0). Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипомоторному типу.

Таким образом, у девочки с дебютом острого пиелонефрита и высоким уровнем экскреции неинвазивных маркеров микробно-воспалительных и профиброгенных цитокинов (uNGAL/Cr, uTGF-β1/Cr и uAngII/Cr), а также сохранением повышенного уровня uNGAL/Cr, uTGF-β1/Cr и uAngII/Cr через 3 месяца наблюдения, было выявлено пять очагов нефросклеротических изменений по данным статической нефросцинтиграфии и отмечены рецидивы заболевания, что в итоге послужило обоснованием дополнительного обследования, которое выявило причину рецидивирующего течения заболевания - НДМП по гипомоторному типу. Следовательно, оценка уровня экскреции uNGAL/Cr, uTGF-β1/Cr и uAngII/Cr до начала антибактериальной терапии, позволяет своевременно выделять из группы детей с дебютом острого пиелонефрита пациентов с уровнем uNGAL/Cr ≥3,1 нг/мг, имеющих высокий риск развития рецидивирующего течения, что обосновывает проведение им дополнительного нефроурологического обследования после стихания микробно-воспалительной активности.

Глава 7. Оценка эффективности различных схем антибактериальной и противорецидивной терапии у детей с пиелонефритом

Отсутствие своевременной диагностики и лечения ИМС способствует хроническому течению заболевания и быстрым темпам прогрессирования хронической болезни почек. Разработка мероприятий по снижению частоты хронизации и рецидивирования у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек привлекает особое внимание ученых [121].

Разработка оптимальных схем противорецидивного лечения ПН позволит уменьшить частоту обострений, что предотвратит формирование очагов нефросклероза и снизит темпы прогрессирования хронической болезни почек.

С целью оценки целесообразности назначения и переносимости растительных препаратов для пролонгирования этапа санации МС у детей с острым ПН, а также эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения рецидивов у детей с хроническим ПН, было проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных подгруппах. Длительность наблюдения за пациентами составляла 24 месяца.

Все дети, в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии, были распределены в следующие подгруппы:

1А подгруппа (n=32) – пациенты с дебютом острого ПН, которые получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, далее противорецидивная терапия не проводилась.

1Б подгруппа (n=35) – пациенты с дебютом острого ПН, которые получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, далее 1 месяц комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040. В дальнейшем противорецидивная терапия не проводилась.

2А подгруппа (n=32) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, затем фуразидин на протяжении 14 дней. При

отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней.

2Б подгруппа (n=34) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, затем фуразидин на протяжении 14 дней, далее 1 месяц комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040. При отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней, далее 1 месяц получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040.

2В подгруппа (n=34) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, затем в течение 3-х месяцев комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040. При отсутствии рецидива в течение 12 месяцев от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия комбинацией стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 3-х месяцев.

Подгруппа 2Г (n=30) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, затем фуразидин на протяжении 14 дней, далее 1 месяц комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040. При отсутствии рецидива в течение 6 месяцев от момента включения в исследование пациентам 2Г подгруппы проводили противоредицивный курс терапии: фуразидин на протяжении 14 дней, далее 1 месяц комбинация стандартизованных экстрактов BNO 1040.

Подгруппа 2Д (n=28) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) получали парентерально цефалоспорины 3 поколения курсом 10-14 дней, затем фуразидин на протяжении 14 дней. Повторные курсы противорецидивной терапии в подгруппе 2Д не проводились.

Длительность наблюдения за пациентами всех групп от момента включения в исследование составляла 24 месяца. Длительность заболевания у пациентов с ХВПН на момент включения в исследование предствлена в Таблице 125.

Таблица 125 – Длительность заболевания у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (n=158) на момент включения в исследование, Me (Q1-Q3)

Параметр	Группа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Длительность заболевания (мес)	44 (36-52)	45 (38-54)	44 (36-52)	43 (35-50)	42 (34-50)
p	0,7				

Не выявлено статистически значимой разницы по длительности заболевания между подгруппами детей с ХВПН (p=0,7).

Изучена частота рецидивов в год на момент включения в исследование у пациентов с ХВПН (Таблица 126).

Таблица 126 – Количество рецидивов в год у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (n=158) на момент включения в исследование, Me (Q_1-Q_3)

Параметр	Группа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Рецидивы в год, кол-во	1,2 (0,7-1,9)	1,4 (0,9-2,2)	1,3 (0,8-1,9)	1,2 (0,7-1,8)	1,4 (0,9-2,1
p	0,08				

Не получено статистически значимых различий по частоте рецидивирования на момент включения детей в исследование (p=0,08).

При поступлении в стационар у всех детей состояние расценивалось как среднетяжелое.

Показатели (Me) маркеров воспаления в период дебюта острого ПН и ХВПН на момент включения в исследование представлены в Таблицах 127, 128.

Таблица 127 – Уровень маркеров воспаления на момент включения в исследование в период дебюта острого ПН у детей (n=67), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппы детей		p
	Подгруппа 1А (n=32)	Подгруппа 1Б (n=35)	
СРБ мг/л	34,1 (26,3 - 40,7)	35,1 (29,9 - 45,7)	>0,05
Лейкоциты 10^9/л	18,5 (16,3 –20,1)	17,7 (14,9 – 19,2)	>0,05
Лейкоцитурия в п/зр	149,4 (90,1 – 174,8)	167,1 (106,7 - 209,1)	>0,05

Таблица 128 – Уровень маркеров воспаления на момент включения в исследование в период рецидива ХВПН у детей (n=158), Me(Q1-Q3)

Показатели	Подгруппы детей					p
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)	
СРБ мг/л	33,5 (27,2 - 41,4)	32,7 (29,3 - 40,5)	33,1 (28,2 – 43,6)	31,7 (24,3 –39,6)	32,1 (26,4 -40,8)	>0,05
Лейкоциты 10^9/л	16,4 (13,4 – 19,8)	17,3 (14,5 – 20,8)	16,2 (14,8 – 20,1)	16,5 (14,3 –20,4)	15,7 (13,5– 19,1)	>0,05
Лейкоцитурия в п/зр	174,5 (119,8 - 252)	158,2 (102,1 –200)	160 (111 - 207,4)	155,7 (88,6–195)	172,2 (109–225,3)	>0,05

В подгруппах 1А и 1Б отмечена тенденция к более высоким значениям СРБ и лейкоцитов крови, чем у пациентов с ХВПН, однако статистически значимых различий получено не было. На фоне проведения АБ терапии во всех подгруппах наблюдения отмечена нормализация общего анализа крови и мочи к 5-7 суткам лечения (Me 4,5; ДИ 3-6). Однородность групп по ответу на АБ терапию объясняется наличием критерия исключения при необходимости смены у пациента стартовой АБ терапии цефалоспоринами 3 поколения.

Медиана уровня креатинина в наблюдаемых подгруппах не имела статистически значимых различий (p=0,057). На момент включения в исследование скорость клубочковой фильтрации была сохранена у детей во всех подгруппах наблюдения (Таблица 129).

Таблица 129 – Уровень креатинина и СКФ на момент включения в исследование у детей (n=225), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппы						
	1А (n=32)	1Б (n=35)	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
Креатинин крови, мкмоль/л	39,7 (35-51)	48 (35-53)	48,7 (39-62)	52,8 (40-61)	46,1 (39-56)	49,5 (38-64)	50,3 (38-67)
СКФ, мл/мин/1,73м^2	101 (97-104)	102 (97-106)	99 (95-103)	101 (95-105)	100 (96-102)	102 (94-109)	98 (94-101)

Статистически значимой разницы между изучаемыми подгруппами не выявлено (p=0,83).

Была оценена переносимость препаратов, используемых после завершения антибактериальной терапии, в баллах (Рисунок 52).

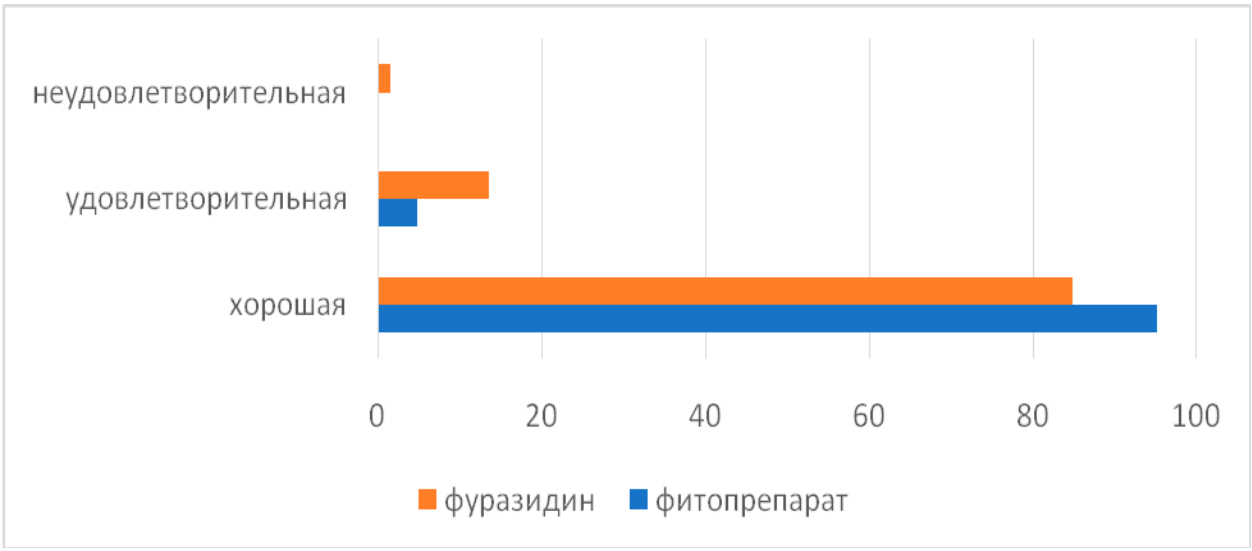


Рисунок 52 – Оценка переносимости препаратов, использующихся для противорецидивной терапии у детей (n=193)

Неудовлетворительная переносимость фуразидина в виде повторной рвоты после приема препарата отмечена у 1 ребенка из 2Б подгруппы, что потребовало его отмены. Среди нежелательных явлений и незначительных побочных эффектов у пациентов на фоне приема фуразидина отмечены жалобы на боли в животе, тошноту, эпизодические рвоты после приема препарата, появление жидкого стула. Нежелательных эффектов, потребовавших отмены комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale* отмечено не было. На фоне приема фитопрепарата зафиксировано наименьшее количество нежелательных явлений в виде кратковременной тошноты, метеоризма и склонности к запорам Критерием эффективности различных схем терапии острого или рецидива ХВПН считали отсутствие повторной атаки ПН у детей с дебютом острого ПН или рецидива заболевания у детей из групп с ХВПН в течение 24-х месяцев.

Контроль общего анализа мочи проводился в декретированные сроки, в соответствии с клиническими рекомендациями по ИМС МЗ РФ (в первые 3 месяца наблюдения 1 раз в 10 дней, затем 1 раз в месяц), а также дополнительно при появлении клинических признаков интеркуррентного заболевания или рецидива ПН.

Оценка эффективности противорецидивной терапии проведена для групп с дебютом острого ПН (Таблица 130).

Таблица 130 – Количество детей без рецидивов ПН в установленные сроки наблюдения, n (%)

Подгруппы наблюдения	до 3 мес	от 3 до 6 мес	от 6 до12 мес	от 12 до 18 мес	от 18 до 24 мес
1А (n=32)	31 (96,8)	31 (96,8)	29 (90,6)	25 (78,1)	22 (68,7)
1Б (n=35)	35 (100)	35 (100)	34 (97,2)	29 (82,8)	25 (71,4)

Среди пациентов с острым ПН частота рецидивирования (от 1 до 3-х рецидивов) ПН за 24 месяца наблюдения в подгруппе 1А составила 31,2% (n=10),

в подгруппе 1Б – 28,6% (n=10). Риск рецидива в подгруппе 1Б был ниже (в 1,09 раза), по сравнению с подгруппой 1А, (RR = 1,094; 95% ДИ: 0,525 – 2,278).

Оценка длительности безрецидивного периода проведена с помощью метода Каплана-Мейера в подгруппе 1А и 1Б (Рисунок 53, 54).

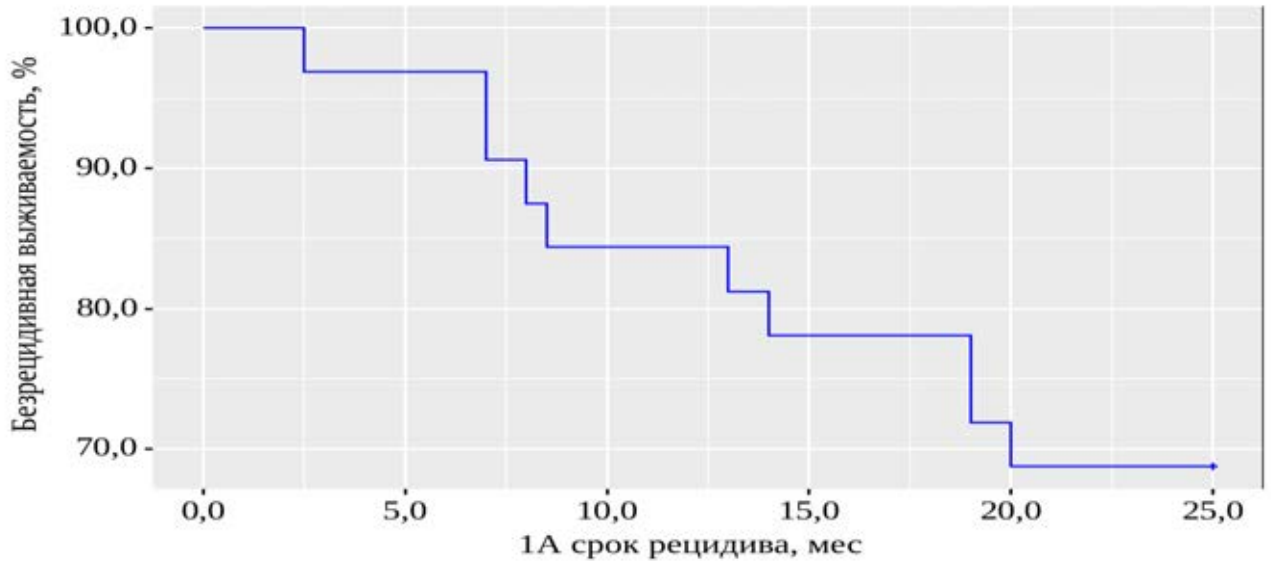


Рисунок 53 - Длительность безрецидивного периода в подгруппе 1А, (n=32).

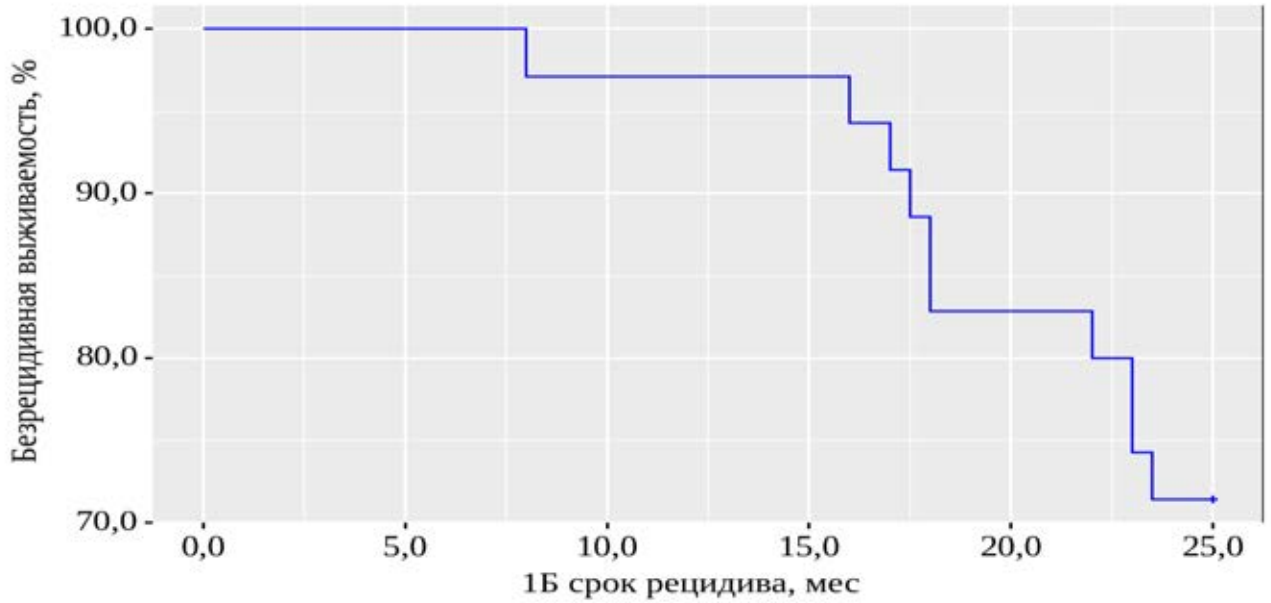


Рисунок 54 - Длительность безрецидивного периода в подгруппе 1Б, (n=35).

Медиана длительности безрецидивного периода в подгруппе 1А составила 8,5 месяцев от дебюта острого ПН (95% ДИ: 2,5 – 19,0 мес), рецидивов не отмечено у 68,7% (22 из 32) пациентов. У большинства 71,4% (25 из 35) пациентов подгруппы 1Б в течение 24 месяцев не отмечалось рецидивов ПН. При этом медиана длительности безрецидивного периода была статистически значимо больше (p=0,01) и составила 18,0 месяцев от дебюта острого ПН (95% ДИ: 8,0 – 23,0 мес). Пролонгирование этапа санации МС препаратом, представляющим комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale* по завершении курса АБ терапии, позволило избежать рецидивирования у большинства детей в первые 12-18 месяцев, что обосновывает использование повторных курсов противорецидивной терапии через 12 месяцев у детей, перенесших дебют ПН.

Были выделены в отдельную подгруппу 20 пациентов с развитием рецидива после дебюта острого ПН в течение 24 месяцев наблюдения. После купирования микробно-воспалительных изменений всем 20 пациентам с рецидивирующим течением ПН было проведено дообследование, включающее оценку ритма и объема мочеиспусканий, урофлоуметрию, пробу Зимницкого, биохимическое исследование мочи и крови, УЗИ почек и мочевого пузыря с микционной и ортопробой, МЦУГ и экскреторную урографию. По результатам дообследования были диагностированы различные нарушения уродинамики (органических и функциональных) и обменная патология (Таблица 131).

В подгруппе 1Б не было пациентов с ПМР 1 степени, все дети с ПМР имели 2 степень, также в данной подгруппе несколько выше частота встречаемости пациентов с нефроптозом.

Среди пациентов с рецидивирующим течением после дебюта острого пиелонефрита однократный рецидив в течение 24 месяцев наблюдения отмечен у 45% детей (9 из 20). Двукратное рецидивирование пиелонефрита было у 35% (7 из 20), три рецидива были зарегистрированы у 20% (4 из 20) пациентов.

Таблица 131 – Частота обструктивных нарушений уродинамики и обменной патологии у детей с дебютом острого пиелонефрита (n=20), n (*q*)

Патологические состояния	Подгруппа 1А (n=10)		Подгруппа 1Б (n=10)	
	n	*q*	n	*q*
ПМР 1 ст.	3	0,3	-	-
ПМР 2 ст.	1	0,1	3	0,3
Нефроптоз	1	0,1	3	0,3
НДМП по гипомоторному типу	2	0,2	2	0,2
НДМП по гипермоторному типу	2	0,2	1	0,1
Обменная нефропатия	1	0,1	1	0,1
Всего	10	1,0	10	1,0

Примечание: *q*- частота признака по отношению к числу детей в подгруппе, принятого за 1,0.

В подгруппе 1А с одинаковой частотой были выявлены пациенты, имевшие 1 и 2 рецидива, в подгруппе 1Б чаще встречались пациенты с однократным рецидивом, трёхкратное рецидивирование ПН за 24 месяца наблюдения отмечено с одинаковой частотой в данных подгруппах (Таблица 132).

Таблица 132 - Количество рецидивов острого пиелонефрита у детей (n=67), n (%)

Ко-во рецидивов	Подгруппа 1А (n=32)	Подгруппа 1Б (n=35)
1 рецидив (n=9)	4 (12,5)	5 (14,3)
2 рецидива (n=7)	4 (12,5)	3 (8,6)
3 рецидива (n=4)	2 (6,2)	2 (5,7)
Всего рецидивов – 35	18 (51,4)	17 (48,6)

Суммарное количество рецидивов среди пациентов с дебютом острого ПН составило 35, из них чуть больше половины (51,4%) у детей из подгруппы 1А. При практически одинаковом количестве рецидивов у пациентов подгруппы 1А и 1Б, в подгруппе 1Б отмечался более длительный безрецидивный период. Это подтвердило эффект от пролонгирования этапа санации МС препаратом,

представляющим комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040, которая была использована для подгруппы 1Б.

Среди пациентов с 2-мя или 3-мя рецидивами ПН не отмечалось детей с НДМП по гипермоторному типу и обменной нефропатией (Таблица 133).

Таблица 133 – Количество рецидивов ПН у детей (n=20) из подгрупп 1А и 1Б, в зависимости от нарушений уродинамики и обменной патологии, n (%)

Нозология	1 рецидив (n=9)	2 рецидива (n=7)	3 рецидива (n=4)
ПМР 1 ст.	-	3 (42,8)	-
ПМР 2 ст.	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (50)
Нефроптоз	2 (22,2)	1 (14,3)	1 (25)
НДМП по гипомоторному типу	1 (11,1)	2 (28,6)	1 (25)
НДМП по гипермоторному типу	3 (33,4)	-	-
Обменная нефропатия	2 (22,2)	-	-

У пациентов с 1 рецидивом наиболее часто отмечалась НДМП по гипермоторному типу, с одинаковой частотой была представлена оксалатная нефропатия и нефроптоз, у 1 ребенка был диагностирован ПМР 2 степени и у 1 – НДМП по гипомоторному типу. При двукратном рецидивировании ПН наиболее часто диагностировался ПМР 1-2 степени и НДМП по гипомоторному типу, у 1 ребенка выявлен нефроптоз. Три рецидива были у 2 детей с ПМР 2 степени, 1 ребенка с НДМП по гипомоторному типу и 1 ребенка с нефроптозом. Следовательно, наличие более значимых уродинамических изменений с нарушением оттока мочи, наиболее часто приводило к повторным рецидивам ПН.

Анализ первичных историй болезни позволил установить причины, по которым у пациентов не были выявлены признаки вторичности ПН на момент дебюта заболевания. Признаки ПМР не были обнаружены при УЗИ ОМС в связи с отсутствием возможности проведения микционной пробы из-за недостаточного объема наполнения мочевого пузыря. Проявления НДМП по гипермоторному типу были расценены как явления цистита на фоне острого ПН у пациентов с

восходящим путем инфицирования. Нефроптоз не был верифицирован в связи с нарушением протокола проведения УЗИ почек обязательно с ортопробой. НДМП по гипомоторному типу не была диагностирована в связи повышенным питьевым режимом и рекомендацией проведения принудительных мочеиспусканий каждые 2-3 часа. Обменная нефропатия не была верифицирована на остроте заболевания, так как наличие оксалурии и микрогематурии расценивали как временные вторичные обменные нарушения острого периода ПН на фоне АБ терапии.

В связи с наличием, в большинстве случаев, объективных причин, не позволивших на ранних этапах верифицировать вторичный генез ПН, было проведено сопоставление уровней uNGAL до начала АБ терапии, у детей с дебютом ПН с рецидивами и без таковых на протяжении 24 месяцев наблюдения. В исследование были включены 20 (42,6%) детей с рецидивами ПН, в том числе, 13 (65%) девочек (Me возраста 4 года [3-7]) и 7 (35%) мальчиков (Me возраста 3 года [2-5]) и 47 детей, у которых рецидивов ПН на протяжении 24 месяцев не отмечалось. В эту подгруппу вошли 44 (93,6%) девочки (Me возраста 8 лет [4-12]) и 3 (6,4%) мальчика (Me возраста 9 лет [6-11]). Мочевые уровни uNGAL/Cr, исследованные в дебюте ПН, в зависимости от наличия рецидивов ПН в течение 24 мес представлены в Таблице 134.

Таблица 134 – Уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей подгруппы 1А и 1Б (n=67), Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Без рецидивов (n=47)	Отмечались рецидивы ПН (n=20)	p
uNGAL/Cr нг/мг	2,1 (1,9 - 2,7)	7,8 (2,04 - 15,6)	<0,001

В подгруппе пациентов с рецидивирующим течением ПН уровень uNGAL/Cr, исследованный до начала АБ терапии, был статистически значимо выше (p <0,01), что может свидетельствовать о более тяжелом повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек, которое обусловлено микробно-воспалительным процессом на фоне нарушения уродинамики или метаболических изменений. При проведении корреляционного анализа связи

уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии с частотой рецидивирования, выявленной при динамическом наблюдении в течение 24 месяцев, установлена высокая теснота связи – r=0,848 (p<0,001).

В связи с полученными данными была проведена оценка прогностической ценности мочевого уровня uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ терапии, для выделения подгруппы риска по рецидивирующему течению у детей, перенесших дебют ПН (Рисунок 55).

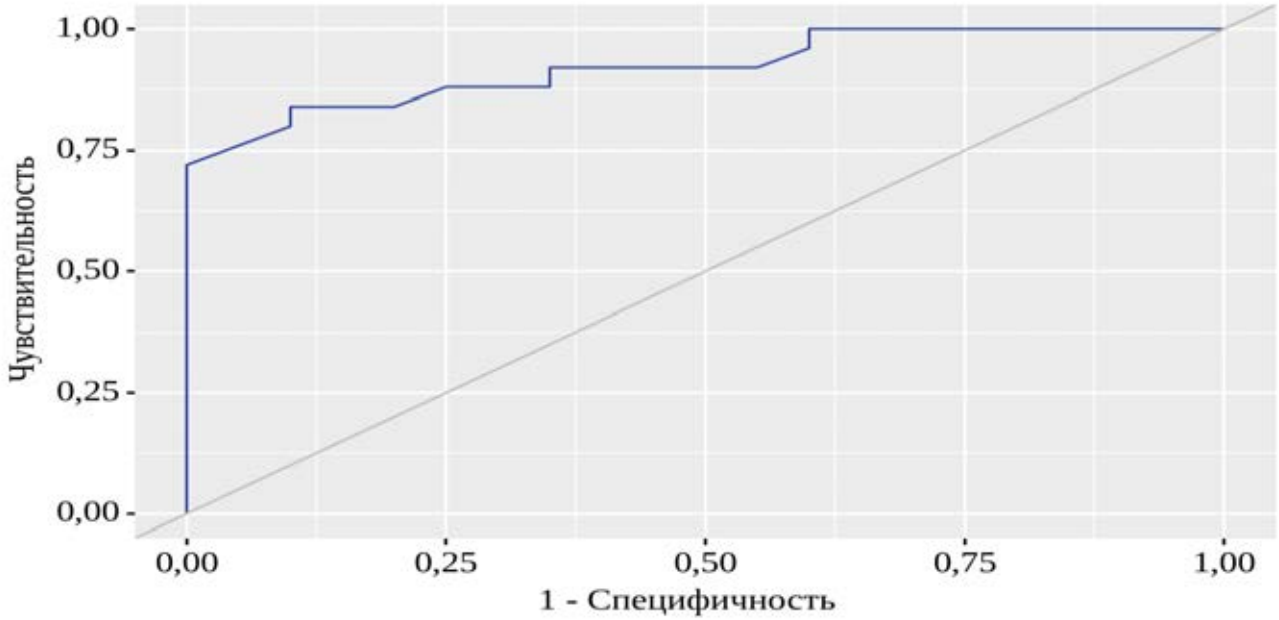


Рисунок 55 – ROC- кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до начала АБ терапии для прогноза рецидивов у детей с дебютом ПН (n=90).

Площадь под ROC-кривой составила 0,922 ± 0,045 с 95% ДИ: 0,834 – 1,000 (p<0,001). Пороговое значение uNGAL/Cr в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,9 нг/мг креатинина, чувствительность и специфичность модели составили 84% и 90%, соответственно. Повышение мочевого уровня uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина, исследованного до начала АБ терапии, у пациентов с дебютом острого ПН, позволяет отнести их к подгруппе риска по рецидивирующему течению ПН, что обосновывает раннее углубленное обследование этой

подгруппы пациентов для исключения врожденных аномалий развития и обменных нарушений. Использование дополнительного неинвазивного маркера воспаления, позволяет своевременно выделять подгруппу риска по рецидивирующему течению острого ПН, что обосновывает проведение в ранние сроки углубленного дообследования для исключения вторичности ПН. Ранне выявление обструкции мочевой системы или обменных нарушений у детей с дебютом ПН позволит своевременно начать противорецидивное лечение с учетом выявленной патологии и индивидуализировать план дальнейшего диспансерного наблюдения за таким пациентом.

Проведена оценка сроков реализации рецидивов у детей с ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения (Таблица 135).

Таблица 135 – Количество детей с ХВПН без рецидивов ПН в течение 24 месяцев наблюдения (n=158), n (%)

Подгруппы	до 3 мес	от 3 до 6 мес	от 6 до12 мес	от 12 до 18 мес	от 18 до 24 мес
2А (n=32)	32 (100)	31 (96,8)	28 (87,5)	26 (81,2)	23 (71,8)
2Б (n=34)	34 (100)	34 (100)	31 (91,1)	29 (85,3)	29 (85,3)
2В (n=34)	34 (100)	34 (100)	32 (94,1)	27 (79,4)	27 (79,4)
2Г (n=30)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (96,7)	27 (90)
2Д (n=28)	26 (92,8)	23 (82,1)	19 (67,8)	17 (60,7)	16 (57,1)

Среди групп пациентов с ХВПН, частота рецидивирования ПН за 24 месяца наблюдения в подгруппе 2А составила 28,1% (n=9), причем наибольшее количество детей с рецидивами ХВПН было во временные промежутки более чем 6 месяцев после включения в исследование, что может свидетельствовать о недостаточной частоте проведения противорецидивных курсов Для пациентов подгруппы 2Б доля пациентов с рецидивами составила 14,7% (n=5), причем временной промежуток реализации рецидива ХВПН был в районе от 6 до 12 мес и, меньшая доля, рецидидивировала в промежутке от 12 до 18 месяцев. Следовательно, в подгруппе 2Б эффективность от проведения противорецидивной

терапии была выше, чем в подгруппе 2А, но частота проведения противорецидивных курсов является все же недостаточной. Сроки рецидивирования в подгруппе 2В были идентичны таковым в подгруппе 2Б, однако доля пациентов с рецидивами ХВПН была несколько выше 20,5% (n=7), что так же указывает на недостаточность частоты противорецидивной терапии. Наименьшая частота рецидивов ПН отмечена в подгруппе 2Г – 10% (n=3), срок реализации рецидивов составил более 12 и 18 месяцев, что показывает максимальную эффективность применения в качестве противорецидивной терапии фуразидина 14 дней, далее в течение 1 месяца комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 с кратностью 2 раза в год. В подгруппе 2Д частота рецидивов была максимальной 42,9% (n=12), сроки реализации рецидива ХВПН были различными, с наибольшим приростом доли пациентов с обострениями в период от 6 до 12 месяцев. Полученные данные доказывают необходимость применения повторных курсов противорецидивной терапии у детей с ХВПН.

Риск рецидивирования в подгруппе 2Б был ниже в 1,9 раза, по сравнению с подгруппой 2А (RR=1,913; 95% ДИ: 0,717 – 5,100). Следовательно, включение в противорецидивную терапию комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в течение 1 месяца, позволяет повысить эффективность противорецидивной терапии и снизить риски рецидивирования ХВПН. Повышение эффективности терапии можно связывать с наличием у препарата на основе комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 антиадгезивного эффекта, который в сочетании с антимикробным эффектом значимо уменьшает вероятность формирования биопленок, а наличие нефропротекторного эффекта способствует быстрому восстановлению тубулоинтерстициальной ткани почек.

Риск рецидива в подгруппе 2В был выше в 1,4 раза, по сравнению с подгруппой 2Б (RR=1,400; 95% ДИ: 0,493 – 3,979). Таким образом, эффективность изолированного применения комбинации стандартизованных экстрактов BNO

1040 в течение 3 месяцев, имеет чуть меньшую эффективность, по сравнению с применением фитопрепарата в течение 1 месяца, назначаемого после курса 14 дневного фуразидина. Это объясняется большей антимикробной активностью фуразидина. Однако более длительный курс комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в течение 3 месяцев, позволяет увеличить эффективность данной схемы противорецидивной терапии, что подтверждается в 1,4 раза более высоким риском рецидива ПН в подгруппе 2А по сравнению с подгруппой 2В. Данная схема противорецидивной терапии показана для пациентов с плохой переносимостью терапии фуразидином или аллергическими реакциями на данный препарат.

Риск рецидива в подгруппе 2Г был в 4,2 раза ниже, чем у пациентов подгруппы 2Д (RR=4,286; 95% ДИ: 1,349 – 13,611), что доказывает высокую эффективность использования противорецидивной терапии, по сравнению с пациентами, не получавшими курсы противорецидивной терапии. Следовательно, применение курсов противорецидивной терапии у детей с ХВПН позволяет уменьшить частоту обострений, что предотвращает увеличение очагов нефросклероза и снижает темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Сопоставление подгруппы 2Б и 2Г позволило выявить увеличение риска рецидивирования в подгруппе 2Б в 2,9 раза (RR = 2,914; 95% ДИ: 1,167 – 7,280). Применение в качестве противорецидивной терапии фуразидина на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* с частотой 2 раза в 12 месяцев, приводит к более редкому рецидивированию ХВПН, чем использование аналогичной противорецидивной терапии, но только 1 раз за 12 месяцев.

Таким образом, минимальная вероятность рецидивирования была в подгруппе 2Г, что позволяет рекомендовать для большинства пациентов с ХВПН проводить противорецидивную терапию 2 раза в год.

Однако наличие в подгруппе 2Г пациентов с рецидивами пиелонефрита, позволяет предположить необходимость увеличения частоты противорецидивных курсов чаще чем 2 раза в год. Для вычленения данной когорты пациентов в дальнейшем была проведена оценка уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии при включении в исследование в зависимости от частоты рецидивирования ХВПН.

Проведена оценка длительности безрецидивного периода в подгруппе 2А (Рисунок 56).

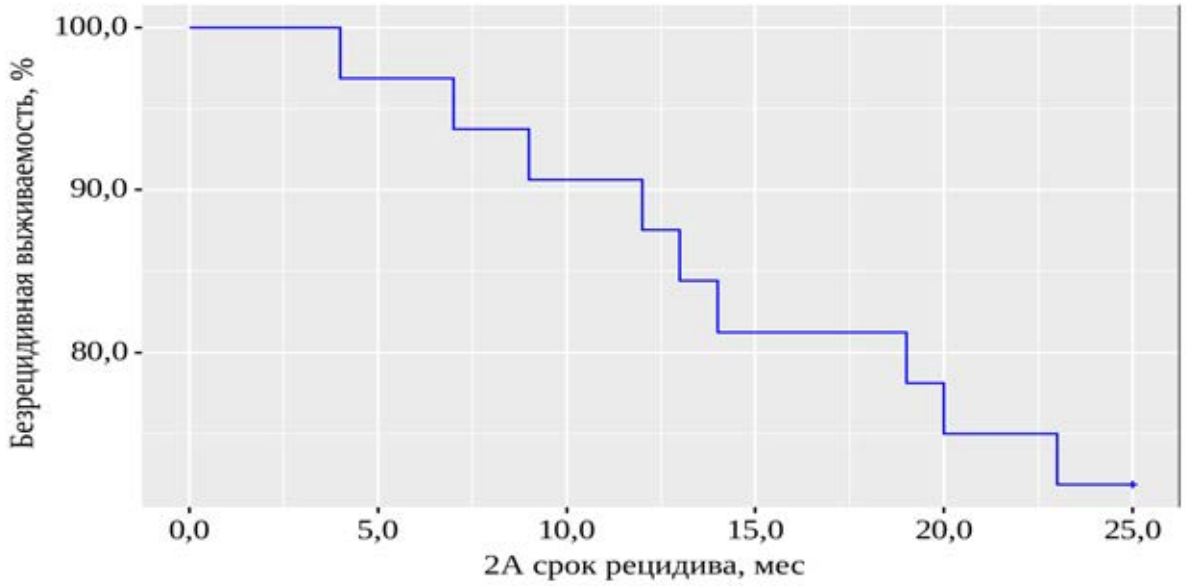


Рисунок 56 - Кривая длительности безрецидивного периода в подгруппе 2А, (n=32).

В подгруппе 2А у 23 из 32 (79,1%) пациентов не отмечалось рецидивов в течение 24 месяцев, медиана времени развития рецидива составила 13 месяцев от момента включения в исследование (95% ДИ: 4-20 мес.).

Проведена оценка длительности безрецидивного периода в подгруппах 2Б и 2В (Рисунок 57, 58).

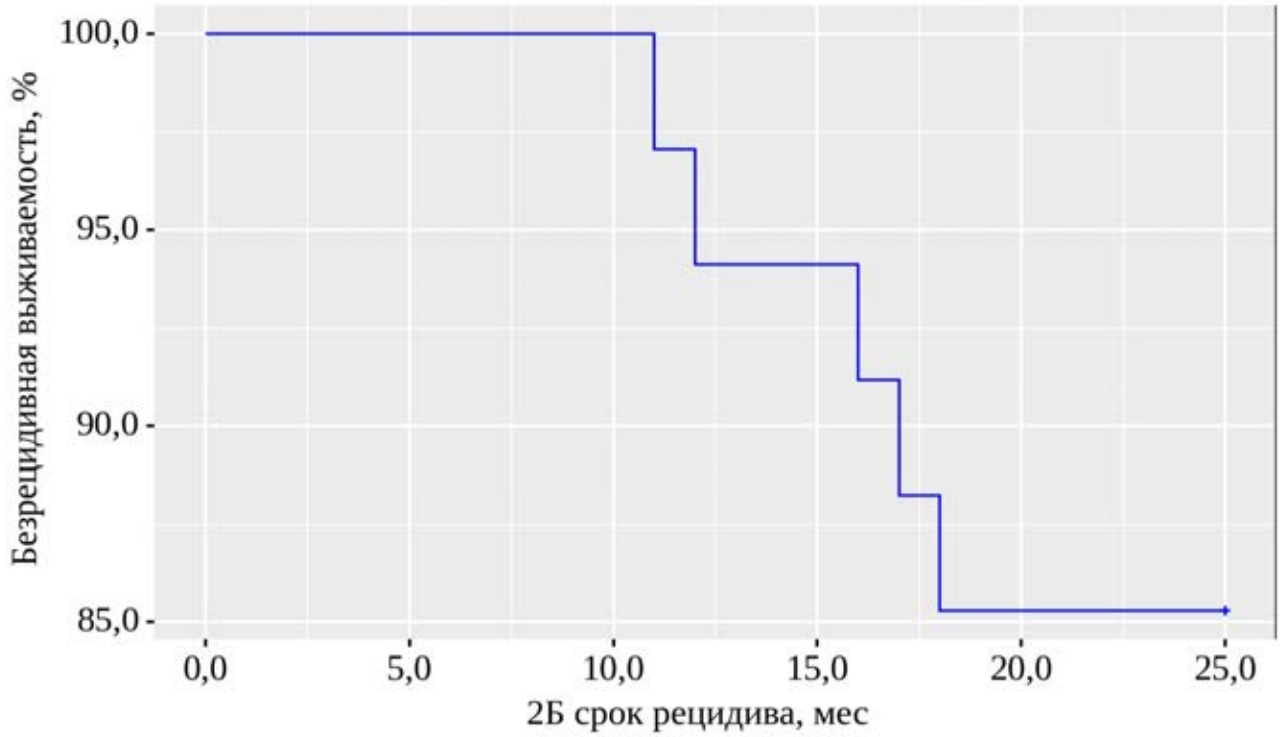


Рисунок 57 - Кривая длительности безрецидивного периода в подгруппе 2Б, (n=32).

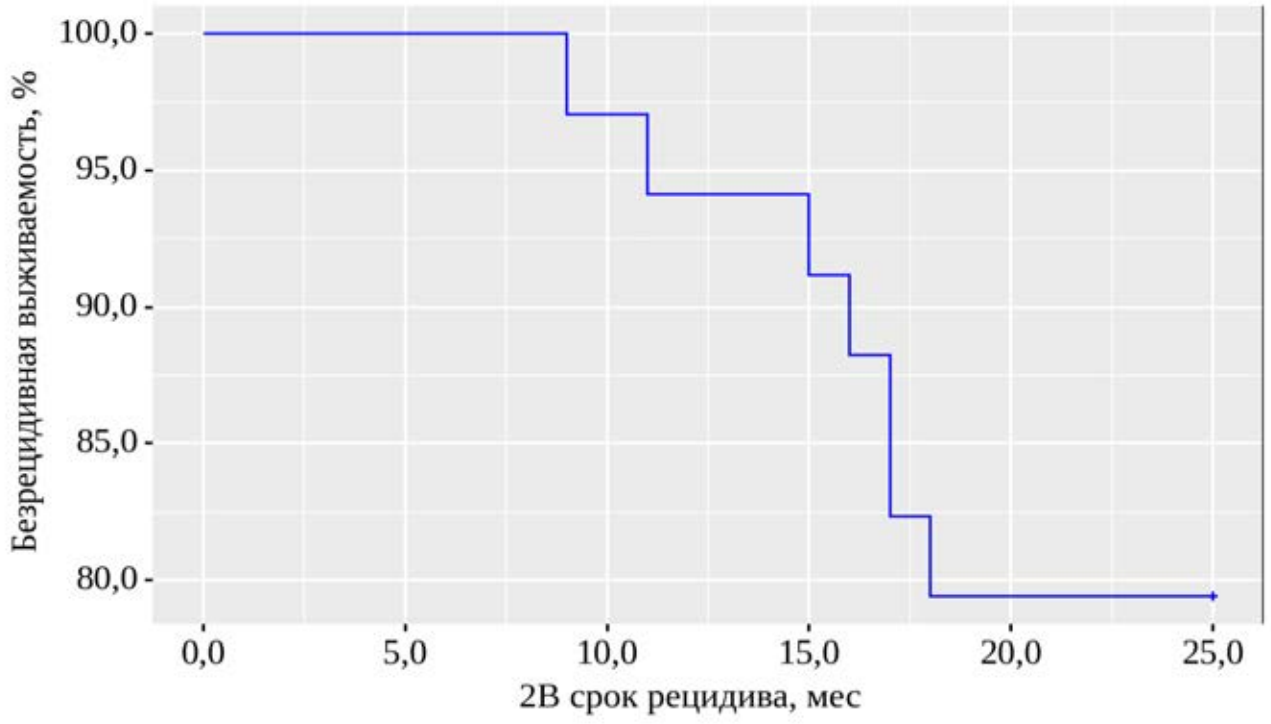


Рисунок 58 - Кривая длительности безрецидивного периода в подгруппе 2В, (n=32).

Среди детей подгруппы 2Б в течение 24 месяцев не отмечено рецидивов в течение 24 месяцев у 85,3% (29 из 34) пациентов, при этом медиана безрецидивного периода составила 16 месяцев от момента включения в исследование (95% ДИ: 11-18 мес) и была статистически значимо выше (p=0,02) чем у пациентов подгруппы 2А.

Длительность безрецидивного периода в подгруппе 2В была равна таковой в подгруппе 2Б и составила 16 месяцев (95% ДИ: 9-17 мес), при этом в течение 24 месяцев не было рецидивов у 79,4% (27 из 34) пациентов.

Проведена оценка длительности безрецидивного периода в подгруппе 2Г (Рисунок 59).

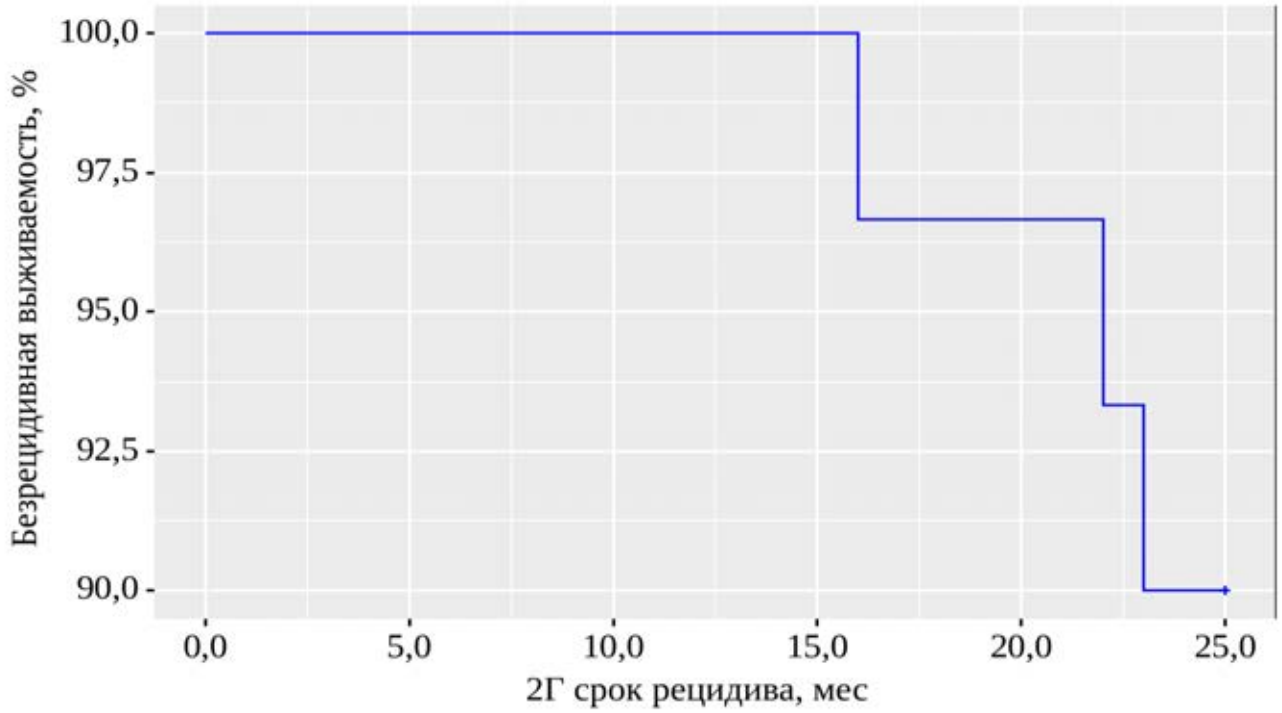


Рисунок 59 - Кривая длительности безрецидивного периода в подгруппе 2Г, (n=30).

Максимально высокая медиана длительности безрецидивного периода отмечалась в подгруппе 2Г – 22 месяца от момента включения в исследование, (95% ДИ: 16-23 мес), при этом рецидивов не отмечалось у 90% (27 из 30) пациентов.

Проведена оценка длительности безрецидивного периода в подгруппе 2Д (Рисунок 60).

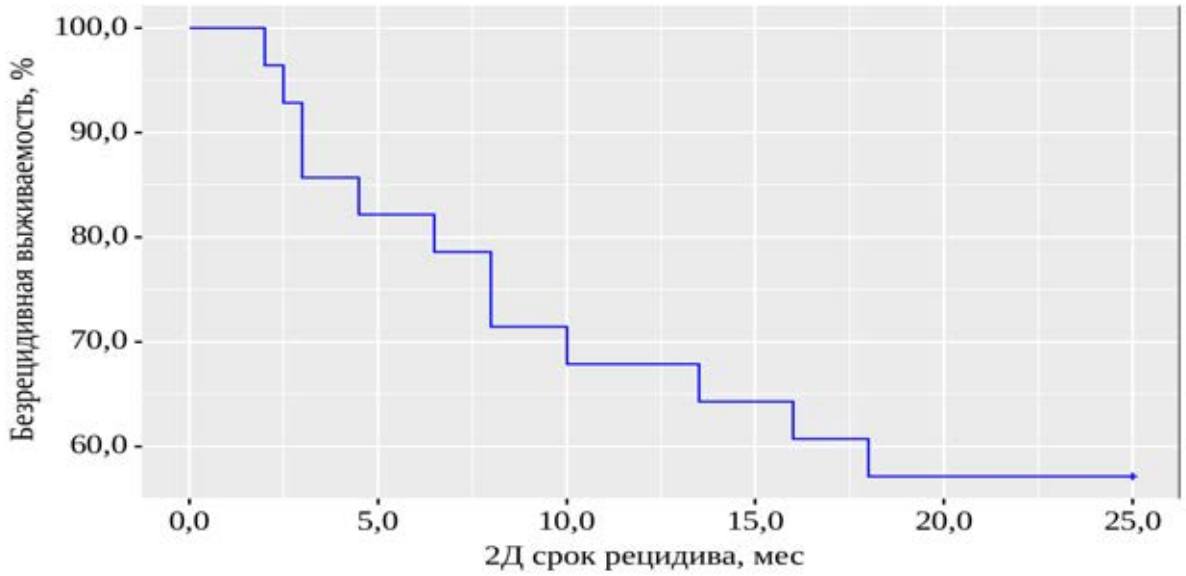


Рисунок 60 - Кривая длительности безрецидивного периода в подгруппе 2Д, (n=28).

Минимальная длительность безрецидивного периода отмечена в подгруппе 2Д и составила 6,5 месяцев от момента включения в исследование, (95% ДИ: 2,5-14 мес), в течение 24 месяцев не отмечалось рецидивов заболевания только у 16 из 28 пациентов (57,1%). По результатам оценки длительности безрецидивного периода, среди пациентов с ХВПН наименее эффективна оказалась схема двухнедельного использования фуразидина после завершения АБ терапии (подгруппа 2Д) без последующего использования противорецидивной терапии в течение 24 месяцев. Проведение курсов противорецидивной терапии необходимо рекомендовать всем пациентам с ХВПН. Максимальная продолжительность ремиссии и минимальная частота рецидивирования была в подгруппе 2Г, получившей после завершения Аб терапии, противорецидивный курс, состоявший из последовательного применения фуразидина и комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 с кратностью противорецидивных курсов 1 раз в 6 месяцев. Следующей по эффективности была подгруппа 2Б, получившая после завершения

АБ терапии, идентичный противорецидивный курс, однако кратность противорецидивных кусов составила 1 раз в 12 месяцев. Для максимального пролонгирования периода ремиссии у детей с ХВПН минимальное количество противорецидивных курсов должно быть не менее 2-х в год. Подгруппа 2В, получившая в качестве противорецидивной терапии только фитопрепарат, содержащий комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040, незначительно уступала по частоте рецидивов подгруппе 2Б.

Проведена оценка различной частоты рецидивирования у пациентов наблюдаемых подгрупп (Рисунок 60).

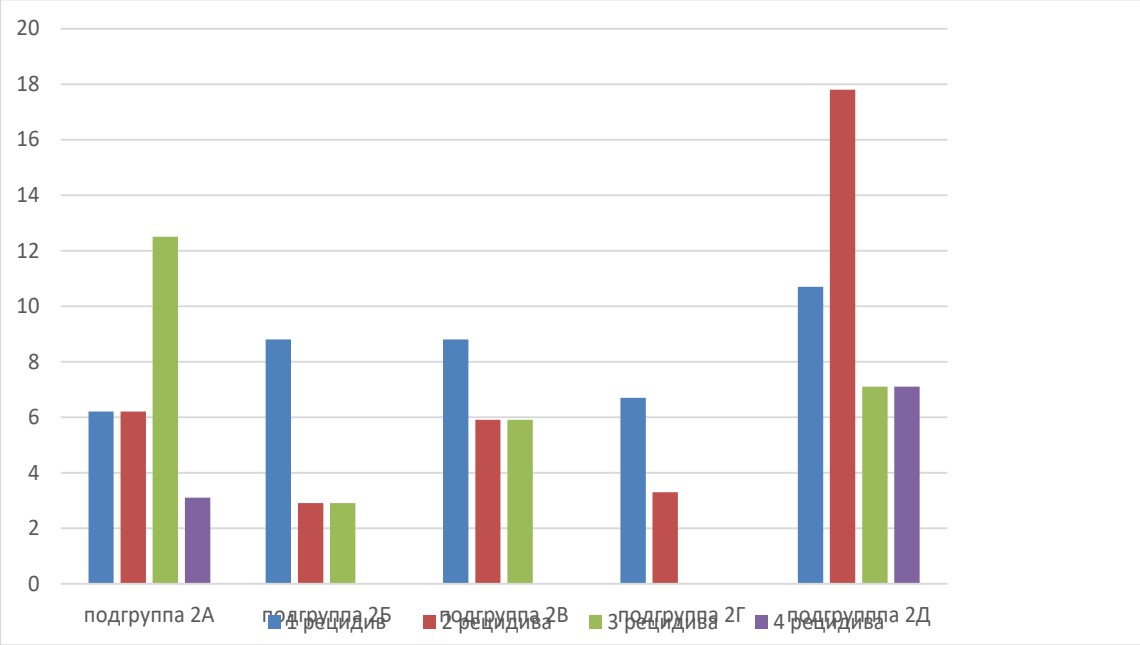


Рисунок 60 - Частота рецидивирования у детей наблюдаемых подгрупп, (n=158).

В подгруппах 2Б, 2В и 2Г не отмечалось пациентов с 4 рецидивами, а в подгруппе 2Г отсутствовали дети с 3 рецидивами. В подгруппе 2Д было максимальным количество детей с одним, двумя и четырьмя рецидивами.

Среди пациентов с ХВПН не выявлено рецидивов за 24 месяца наблюдения у детей с удвоением почки/почек во всех подгруппах наблюдения. Среди детей с НДМП по гипермоторному типу и обменной нефропатией обострения ПН отмечались только в подгруппе 2Д, проведение противорецидивной терапии

каждые 12 месяцев достаточно эффективно. Проведена оценка количества рецидивов ПН у детей с ХВПН в зависимости от имеющихмя нарушений уродинамики и обменной патологии (Таблица 136).

Таблица 136 – Количество рецидивов в течение 24 месяцев наблюдения у детей с течением ХВПН (n=158)

Нозология	Подгруппа				
	2А (n=32)	2Б (n=34)	2В (n=34)	2Г (n=30)	2Д (n=28)
ПМР 1 степени	1 (3,1)	-	1 (2,9)	-	1 (3,6)
ПМР 2 степени	2 (6,2)	2 (5,9)	3 (8,8)	-	2 (7,1)
ПМР 3 степени	1 (3,1)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (6,7)	3 (10,7)
Гидронефроз	2 (6,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	1/3,3	1 (3,6)
Гидрокаликоз	1 (3,1)	-	-	-	1 (3,6)
Удвоение почек(и)	-	-	-	-	-
НДМП по гипомоторному типу	2 (6,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	-	2 (7,1)
НДМП по гипермоторному типу	-	-	-	-	1 (3,6)
Обменная нефропатия	-	-	-	-	1 (3,6)
Всего	9 (28,2)	5 (14,7)	7 (20,6)	3 (10)	12 (42,9)

Среди всех детей наибольшая частота рецидивов в течение 24 месяцев наблюдения отмечалась у детей с ПМР 1-3 степени и гидронефрозом. При реализации рецидива у пациентов с ХВПН на фоне ПМР, гидронефротической трансформации и гидрокаликоза в обязательном порядке проводилась консультация уролога, по результатам которой было проведено хирургическое лечение (эндопластика устьев мочеточника) 3 детям с ПМР 3 степени и 7 детям с ПМР 2 степени. Пациентам с ПМР 1 степени рекомендовано продолжить динамическое наблюдение.

Среди пациентов с ХВПН также была проведена оценка уровня uNGAL/Cr у 122 детей без рецидивов ХВПН, из них 105 (85,2%) девочек (Me возраста 8 лет [4-11]) и 17 (14,8%) мальчиков (Me возраста 7 лет [5-9]), а также у 36 детей, у которых отмечались рецидивы ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения от

момента включения в исследование, из них 26 (72,2%) девочек (Me возраста 5 лет [3-10]) и 10 (27,8%) мальчиков (Me возраста 6 лет [2-10]) (Таблица 137).

Таблица 137 – Уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии в зависимости от наличия рецидива в течение 24 месяцев у детей с ХВПН (n=158), Me (Q1-Q3)

Показатель	Дети без рецидивов (n=122)	Дети с рецидивом (n=36)	p
uNGAL/Cr, нг/мг	7,8 (5,6-11)	17,4 (12,9-27,3)	=0,001

В подгруппе пациентов с рецидивами ХВПН в течение 24 месяцев наблюдения uNGAL/Cr до начала АБ терапии был статистически значимо выше (p=0,001), что может свидетельствовать о большей степени микробно-воспалительного процесса и более выраженных нарушениях уродинамики.

При оценке мочевого уровня NGAL/Cr до начала АБ терапии в зависимости от частоты рецидивирования за 24 месяца наблюдения, выявлены статистически значимые различия (p <0,001) (Таблица 138).

Таблица 138 – Уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии в зависимости от частоты рецидивов у детей с ХВПН (n=158), Me (Q1-Q3)

Показатель	без рецидивов (n=122)	1-2 рецидива (n=24)	3-4 рецидива (n=12)	p
uNGAL/Cr, нг/мг	7,8 (5,6-11)	14,9 (11,9-17,2)	35,5 (28,1-41,4)	=0,001

Подгруппа детей с ХВПН без рецидивов в течение 24 месяцев наблюдения, имела значимо меньший уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии при сравнении с пациентами, реализовавшими как 1-2 рецидива (p <0,001), так и 3-4 рецидива (p <0,001). При сопоставлении групп пациентов с 1-2 рецидивами и 3-4 рецидивами, также получена статистически значимая разница (p= 0,025).

При проведении корреляционного анализа связи уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии с частотой рецидивов ПН в течение 24 месяцев наблюдения

была установлена высокая теснота связи r=0,871 (p <0,001). Была проведена оценка прогностической ценности uNGAL/Cr до начала АБ терапии (Рисунок 61).

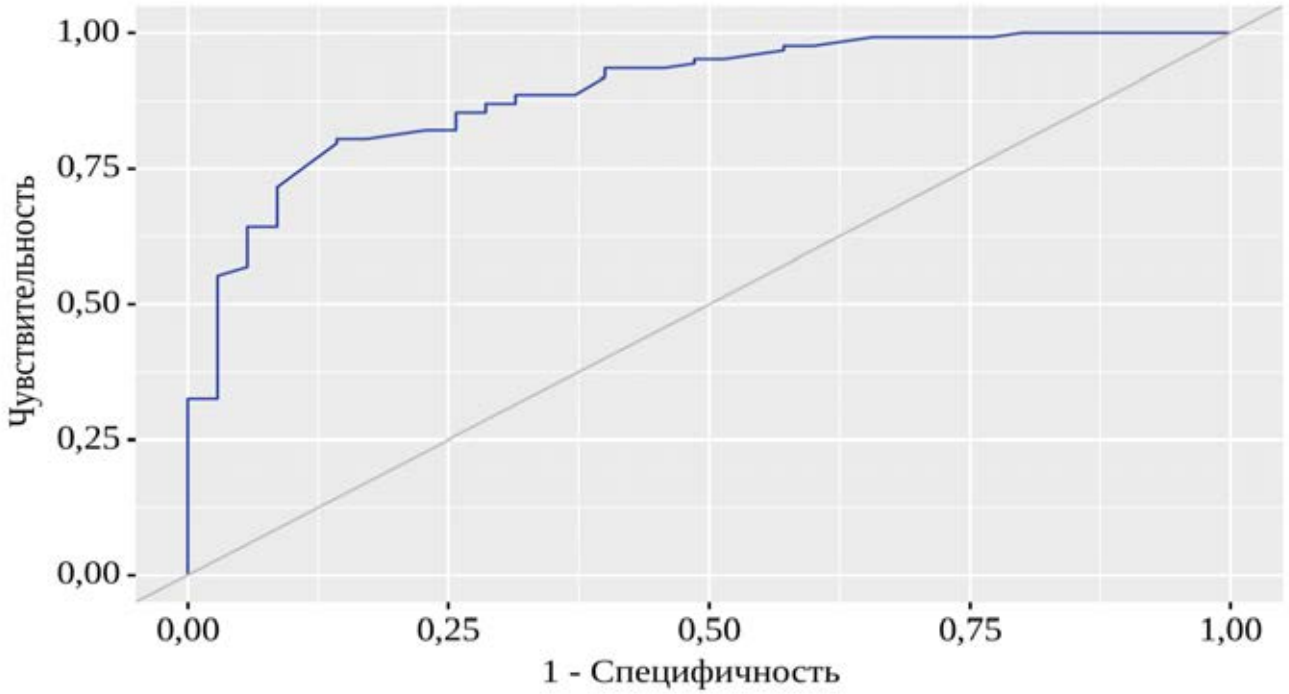


Рисунок 61 – ROC- кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до АБ терапии для прогноза рецидивирующего течения ХВПН у детей (n=158).

Площадь под ROC-кривой составила 0,894 ± 0,037 с 95% ДИ: 0,821 – 0,966, (p <0,001). Пороговое значение uNGAL/Cr составило 12 нг/мг креатинина, чувствительность и специфичность модели составили 82,1% и 82,9%, соответственно. Повышенный уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии более 12 нг/мг креатинина у пациентов с рецидивом ХВПН. Это позволило сформировать подгруппы пациентов с ХВПН, нуждающихся в большей частоте курсов противорецидивной терапии, для снижения риска рецидивирования и замедления темпов прогрессирования ХБП. Для определения вероятной частоты рецидивирования и дифференцированного подхода к определению подгруппы риска по высокой частоте рецедивирования (3 и более рецидива в год) была проведена оценка прогностической ценности uNGAL/Cr до начала

антибактериальной терапии для формирования подгруппы риска по частому рецидивированию ХВПН (Рисунок 62).

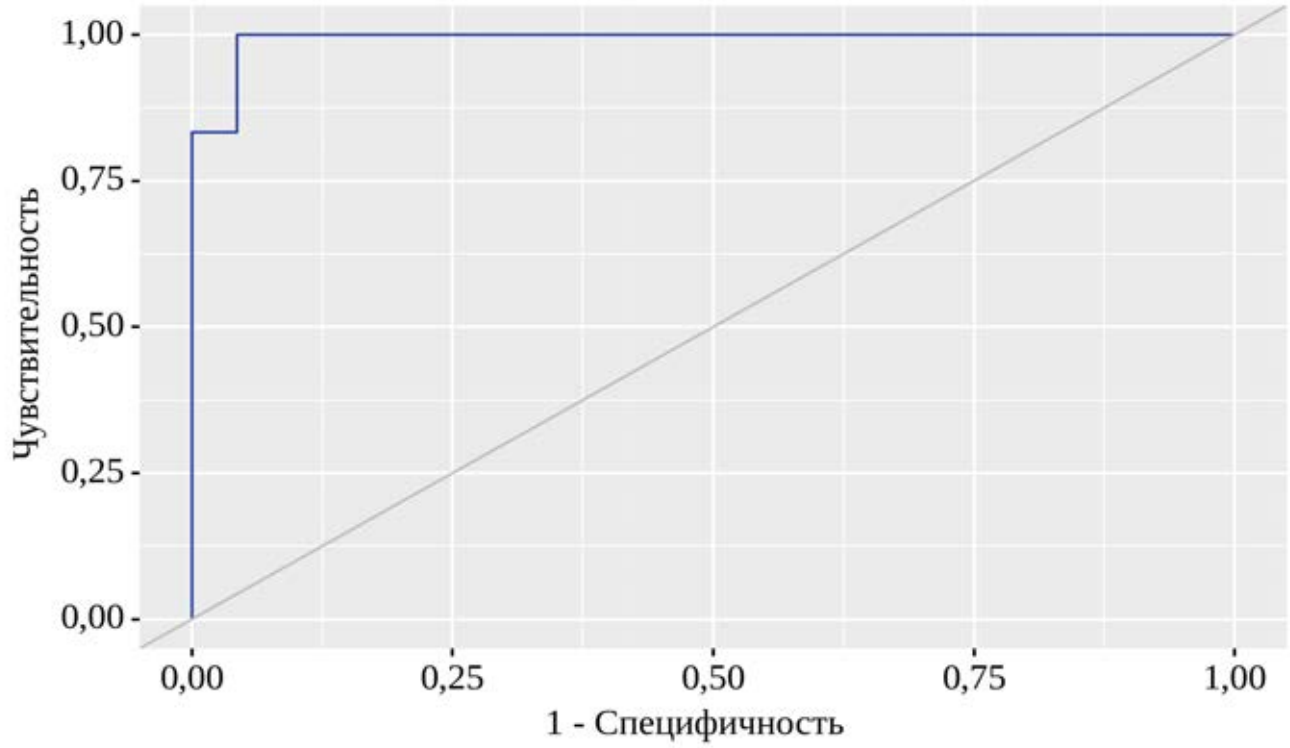


Рисунок 62 – ROC- кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до АБ терапии для прогнозирования 3 и более рецидивов ХВПН в год у детей (n=158).

Площадь под ROC-кривой составила 0,993 ± 0,018 с 95% ДИ: 0,958 – 1,000, (p <0,001). Пороговое значение uNGAL/Cr составило 23 нг/мг креатинина, чувствительность и специфичность модели составили 100% и 95,7%, соответственно. Следовательно, повышение уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии более 23 нг/мг креатинина у пациентов с рецидивом ХВПН, позволяет отнести их к подгруппе риска по частому рецидивированию заболевания и обосновать проведение повторных противорецидивных курсов не реже 4-х раз в год, с учетом вероятной частоты рецидивирования ПН. Проведена оценка прогностической ценности uNGAL/Cr до начала Аб терапии у детей с рецидивом ХВПН, в зависимости от частоты рецидивирования (Таблица 139).

Таблица 139 – Диагностически значимый уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии для прогноза рецидивирования ХВПН у детей (n=158)

Показатели	Отсутствие рецидивов	1-2 рецидива	3-4 рецидива
uNGAL/Cr, нг/мг	⩽11,9	12-22,9	⩾23

Оценка мочевого уровня NGAL/Cr до начала АБ терапии у детей с рецидивом ХВПН, позволяет ранжировать пациентов по степени риска рецидивирования и дифференцированно подходить к определению рекомендованной частоты противорецидивной терапии.

У детей (122 ребенка) без обострений ХВПН в течение 24-х месяцев проспективного наблюдения у 90 пациентов было менее 1 рецидива в год (73,8%), у 31 ребенка (25,4%) – 1-2 рецидива в год и только у 1 ребенка (0,8%) отмечалось 4 рецидива в год до момента включения в исследование. Можно предположить, что урежение частоты рецидивов или их отсутствие у подавляющего большинства пациентов при проспективном наблюдении, обусловлено проводимой у большинства детей противорецидивной терапией ХВПН.

Среди 24 пациентов с 1-2 рецидивами ХВПН при проспективном наблюдении почти в половине случаев (11 детей, 45,8%) не было отмечено изменения частоты рецидивирования, у 7 пациентов (29,2%) было менее 1 рецидива в год, у 6 детей (25%) 3-4 рецидива ХВПН в год.

У 12 детей с ХВПН, реализовавших при проспективном наблюдении 3-4 рецидива, до включения в исследование в большинстве случаев (10 детей, 83,3%) отмечалось более 3-х рецидивов в год.

Средняя частота рецидивов в год до включения в исследование у детей (n=158) с ХВПН составила 1,4 [1,2-1,6], за время проспективного наблюдения отмечено статистически значимое (p=0,001) снижение частоты рецидивирования ХВПН до 0,36 [0,2-0,79] (p=0,001). Следовательно, проведение противорецидивных курсов значимо снижает частоту рецидивирования ХВПН.

Использование изолированно фуразидина, для проведения противорецидивной терапии, менее эффективно, что подтверждается наибольшей долей пациентов (50%, 3 ребенка из 6) без положительной динамики по снижению частоты рецидивирования среди детей подгруппы 2А. Отсутствие положительной динамики также отмечено у 2 детей (33,3%, 2 ребенка из 6) получавших в течение 3-х месяцев комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* с кратностью 1 раз в год. Только у 1 ребенка из подгруппы 2Б (фуразидина 14 дней и далее 1 месяц комбинация стандартизованных экстрактов BNO 1040, с кратностью 1 раз в год) сохранилась исходная частота рецидивирования ХВПН.

Полученные результаты показывают наибольшую эффективность комбинирования фуразидина с препаратами, содержащими стандартизованные экстракты BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* с кратностью применения 2 раза в год.

Следовательно, подтверждается положительный эффект по уменьшению частоты рецидивирования ХВПН и пролонгирования периода ремиссии у пациентов, получающих курсы противорецидивной терапии. Уменьшение частоты рецидивирования положительно отражается на темпах прогрессирования ХБП, что подтверждается данными по высокой степени корреляции частоты рецидивов и активности микробно-воспалительного процесса с объемом нефросклеротических изменений по данным статической нефросцинтиграфии у детей с ХВПН (глава 5), а также данными литературы [363].

Изучена зависимость уровня uNGAL/Cr (до начала проведения АБ терапии) от частоты рецидивов в год при проспективном наблюдении у детей с ХВПН.

Установлены существенные различия ($p < 0{,}001$) (Критерий Краскела–Уоллиса) медианы uNGAL/Cr в зависимости от частоты рецидивирования. Оказалось, что наиболее высокий уровень uNGAL/Cr был у детей с частыми рецидивами ПН (3-4 в год) до включения в исследование вне зависимости от частоты рецидивов при проспективном наблюдении. Уровень uNGAL/Cr

отражает не столько степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек в настоящий эпизод рецидива ХВПН, сколько тяжесть повреждения почки ранее. Вероятно, с этим связан более высокий уровень uNGAL/Cr у детей с ХВПН, чем при дебюте острого ПН, несмотря на часто более высокую активность воспалительного процесса у детей с острым пиелонефритом.

Дополнительно была проведена оценка корреляционной связи уровня uNGAL/Cr с частотой рецидивирования ХВПН до момента включения в исследование, установлена заметная теснота связи r=0,642 (p <0,001).

Таким образом, установлено, что проведение различных вариантов противорецидивной терапии (подгруппы 2А, 2Б, 2В и 2Г), в отличие от пациентов, которым противорецидивная терапия не проводилась, позволяет в 1,5 раза чаще сохранять ремиссию заболевания в течение 24 месяцев проспективного наблюдения. Кроме того, у детей, не получавших противорецидивную терапию (2Д), частые рецидивы ХВПН наблюдались в 2,9 раза чаще, чем в подгруппах детей, получавших курсы противорецидивной терапии 1-2 раза в год (подгруппы 2А-2Г).

В результате проведенного исследования доказано, что уровень uNGAL/Cr, определенный при очередном обострении ХВПН, отражает тяжесть повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, обусловленного предыдущими обострениями ПН.

В отличие от этого при остром ПН уровень uNGAL/Cr отражает степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, обусловленную тяжестью дебюта пиелонефрита. Важным является то, что, если дебют пиелонефрита происходит у детей с аномалиями ОМС, то выраженность экскреции с мочой NGAL/Cr существенно выше. Этот факт позволяет уже на стадии дебюта ПН прогнозировать рецидивы заболевания и обосновать как раннее углубленное обследование таких детей, так и противорецидивное лечение.

Таким образом, обобщая полученные результаты по пациентам с дебютом острого пиелонефрита (подгруппа 1А и 1Б), можно сделать вывод о важности

раннего выявления больных с высоким риском рецидивирующего течения ПН. Для формирования подгруппы риска по рецидивирующему течению пиелонефрита после дебюта заболевания, своевременного проведения необходимых диагностических мероприятий после купирования микробно-воспалительного процесса в мочевой системе и обоснования противорецидивной терапии, рекомендуется дополнительно проводить оценку мочевой экскреции неинвазивного маркера воспаления (uNGAL/Cr) в дебюте острого пиелонефрита до начала антибактериальной терапии. При выявлении мочевого уровня uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина (чувствительность 84%, специфичность 90%) у больных с дебютом острого пиелонефрита рекомендуется отнести их в подгруппу риска по развитию ХВПН, в связи с чем, по завершении курса антибактериальной терапии проводить им противорецидивный курс, состоящий из последовательного применения фуразидина в течение 14 дней и затем комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 1 месяца или только комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 3 месяцев. Данная подгруппа пациентов в дальнейшем нуждается в проведении комплексного нефро-урологического обследования в условиях стационара через 2-3 месяца от дебюта заболевания, с целью выявления возможных причин нарушения уродинамики или метаболических нарушений в наиболее ранние сроки и, при необходимости, соответствующей коррекции терапии.

Для пациентов с дебютом острого пиелонефрита, не относящихся к группе риска по рецидивирующему течению, можно рекомендовать по завершении антибактериальной терапии однократный курс в течение 1 месяца препаратом из комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 с целью пролонгирования этапа санации и использования нефропротективного эффекта препарата на этапе восстановления тубулоинтерстициальной ткани почек.

При отсутствии возможности верификации обструктивных или обменных нарушений у детей из группы риска (мочевой уровень uNGAL/Cr более 3,1 нг/мг

креатинина) рекомендуется проведение противорецидивной терапии один раз в 6 месяцев после дебюта заболевания.

При исследовании мочевой экскреции uNGAL/Cr у детей с ХВПН (подгруппы 2А, 2Б, 2В, 2Г и 2Д) до начала антибактериальной терапии, выявлено, что пациенты, развившие при последующем наблюдении (в течение 24 месяцев) рецидивы пиелонефрита, имели мочевой уровень uNGAL/Cr выше 12 нг/мг креатинина.

Следовательно, уровень uNGAL/Cr в моче имеет прогностическое значение у детей с ХВПН – при его уровне от 12 до 22,9 нг/мг креатинина, прогнозируется рецидивирующее течение заболевания (чувствительность 82,1%, специфичность 82,9%) и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 6 месяцев. Если уровень uNGAL/Cr более 23 нг/мг креатинина прогнозируется часто рецидивирующее течение заболевания (чувствительность 100%, специфичность 95,7%) и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 3 месяца.

Для пациентов с ХВПН, не относящихся к группе риска (мочевой уровень NGAL/Cr менее 12 нг/мг), можно рекомендовать более редкие курсы противорецидивной терапии (каждые 12 месяцев). Также возможно применение расчетной формулы для определения вероятности отнесения пациента к группе риска по рецидивирующему течению ПН, при отсутствии возможности исследования мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии.

При невозможности исследовать мочевой уровень uNGAL/Cr можно использовать полученные результаты при наблюдении за пациентами с ХВПН (подгруппа 2А, 2Б и 2В), которые показали отсутствие рецидивов в первые 6 месяцев от момента включения в исследование у детей, которые после АБ терапии получали лечение фуразидином 2 недели, затем комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 1 месяца, либо комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 3 месяцев. Эти данные позволяют рекомендовать данной когорте детей с ХВПН назначение каждые 6

месяцев повторных противорецидивных курсов, состоящих из последовательного применения фуразидина в течение 14 дней и затем комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 1 месяца, а при плохой переносимости или аллергических реакциях на фуразидин, применять комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 непрерывно в течение 3 месяцев.

Снижение вероятности рецидивирования острого и хронического пиелонефрита у пациентов, получавших фитотерапию, вероятно обусловлено прямой и косвенной антимикробной активностью, пролонгированием этапа санации мочевой системы, антиадгезивным эффектом, диуретическим и спазмолитическим действием, а также дополнительной нефропротекторной эффективностью.

Таким образом, использование комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 для пролонгирования этапа санации МС при остром пиелонефрите, статистически значимо снижает вероятность развития рецидива у детей, перенесших дебют ПН.

Применение противорецидивной терапии у детей с ХВПН снижает вероятность развития рецидива. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при проведении комбинированной терапии фуразидин+комбинация стандартизованных экстрактов BNO 1040 или длительной фитотерапии комбинацией стандартизованных экстрактов BNO 1040. Получены сопоставимые результаты по эффективности и переносимости данных схем, что позволяет рекомендовать их для проведения противорецидивной терапии.

Полученные результаты указывают на целесообразность оценки мочевого уровня NGAL/Cr до начала АБ терапии у пациентов как с острым, так и с ХВПН. Это позволяет прогнозировать высокий риск рецидивирования ПН, а, следовательно, индивидуально определять необходимость углубленного

обследования у детей с дебютом острого ПН или подбирать индивидуальную частоту противорецидивной терапии у детей с ХВПН.

Клинический пример 5

Ребенок В. (ИБ №3258 за 2016 год), 6 лет, повторно поступил в нефрологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», с жалобами на повышение температуры тела до 39,5ºС, озноб, снижение аппетита, повышенную утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности (ЭКО), протекавшей с токсикозом в первом и втором триместрах, на фоне использования низкомолекулярных гепаринов в течение всей беременности, роды путем Кесарева сечения на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 3050 гр, длина тела 51 см. Грудное вскармливание до 1 недели жизни. Профилактические прививки по графику. Аллергологический анамнез: атопический дерматит. Детские инфекции – не болел. Отмечаются ОРВИ до 5-6 раз в год. Наблюдается у отоларинголога с диагнозом: хронический аденоидит. Наследственность отягощена: у матери ребенка – ожирение, язвенная болезнь желудка, у отца ребенка – ЖКБ.

Дебют пиелонефрита был в 5 месяцев, в 7 месяцев при проведении цистографии был выявлен двусторонний пассивно-активный ПМР – справа III ст., слева II ст. В возрасте 1,5 лет проведена эндоскопическая коррекция ПМР с 2-х сторон препаратом "Уродекс". В возрасте 3,5 лет повторная атака пиелонефрита, в связи с чем при проведении повторной цистографии диагностирован ПМР I ст. справа, проведена повторная эндоскопическая коррекция ПМР справа препаратом "Уродекс". В дальнейшем отмечались рецидивы пиелонефрита 1-2 раза год.

Из анамнеза заболевания: на 4 сутки фебрильной лихорадки мальчик по СМП госпитализирован в нефрологическое отделение. Из анамнеза заболевания: после переохлаждения в течение трех дней отмечались жалобы на повышение

температуры до 39,8ºС без катаральных явлений, 2-х кратно был осмотрен бригадой скорой медицинской помощи, рекомендовано использование жаропонижающих препаратов.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, температура тела 39,0ºС. Аппетит снижен, пьет охотно. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кожные покровы бледные, сухие, выраженные периорбитальные тени. Видимые слизистые бледные, чистые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Отеков и пастозности нет. Зев не гиперемирован, наложений нет. Перкуторно – ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, громкие, ритмичные. Язык влажный, обложен белым налетом по всей поверхности. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в параумбиликальной области. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул – накануне поступления, кашицеобразный. Область почек визуально не изменена. Положительный симптом поколачивания с обеих сторон. Мочится свободно, моча мутная. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

При обследовании на момент поступления: в клиническом анализе крови лейкоциты – 9,98 тыс/мкл, нейтрофилез до 68,4%, лимфопения – 16,2%, СОЭ – 14 мм/ч. В моче белок – 0,38 г/л, лейкоциты 25 в п/зр (88 кл/мкл), бактерии – 305 кл/мкл.

В биохимическом анализе крови: СРБ – 79,4 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 0,08 нг/мл (норма – <0,05), мочевина – 3,8 ммоль/л, креатинин – 49,6 мкмоль/л, рСКФ – 91 мл/мин 1,73 м², цистатин С – 0,89 мг/л.

Бактериологические анализы: посев мочи – Escherichia coli КОЕ/мл 1,00E+03, резистентная к Ко-тримоксазолу и Нитрофурантоину (Таблица 140).

Таблица 140 - Антибиотикограмма ребенка В.

Антибактериальные препараты	*Чувствительность*
Амикацин	***S***
Амоксициллин/Клавулановая кислота	***S***
Гентамицин	***S***
Имипенем/циластатин	***S***
Ко-тримоксазол (бисептол)	***R***
Колистин	***S***
Меропенем	***S***
Нитрофурантоин	***R***
Тикарциллин/Клавулановая кислота	***S***
Фосфомицин	***S***
Цефтриаксон	***S***

УЗИ почек, мочевого пузыря: мочевой пузырь заполнен до 118 мл, в просвете умеренное количество рыхлого осадка. Почки расположены в типичном месте, контуры ровные, четкие. Паренхима почек обычной эхогенности. Кортико-медулярная дифференцировка выражена хорошо. Соотношение паренхимы и почечных синусов не нарушено. Почка правая: 80×36 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 10,5 мм. Почка левая: 82×37 мм, толщина паренхимы среднего сегмента – 10 мм. Лоханка справа 7,7 мм, стенки слоистые, после микции 9,5 мм; лоханка слева – 10 мм, верхняя группа чашечек до 6,5 мм, после микции лоханка 8,7 мм. Мочеточники в прилоханочном отделе: не расширены. Почечные синусы – умеренно уплотнены. Заключение: эхо-признаки изменения стенок ЧЛС справа, каликоэктазии слева и косвенные признаки ПМР справа.

До начала АБ терапии уровень uNGAL/Cr – 16,9 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,011 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), uTGF-β1/Cr – 201,5 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), uAngII/Cr – 3,2 пг/мг (норма 0 – 0,05 пг/мг), альбумин/креатининовый индекс – 57 мг/г (норма до 30 мг/г). Таким образом, у мальчика установлен уровень экскреции uNGAL/Cr в диапазоне от 12 до 22,9

нг/мг, что соответствует среднему уровню риска рецидивирующего течения ПН в последующие 24 месяца наблюдения. Выявленные уровни экскреции профиброгенных цитокинов (uTGF-β1/Cr и uAngII/Cr) соответствуют высокой степени выраженности фиброзирующих процессов в тубулоинтерстициальной ткани почек.

Клинический диагноз: Вторичный хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение, обострение. (МКБ 10 -N.11.0) Двусторонний пассивно-активный ПМР – справа III ст., слева II ст (оперативное лечение в 1,5 и 3,5 года).

Начата АБ терапия Цефтриаксоном в/м в дозе 80 мг/кг однократно в сутки, в течение 10 дней. На фоне АБ терапии состояние ребенка с положительной динамикой, лихорадка купировалась на 3 сутки от начала АБ терапии, восстановился аппетит. Нормализация клинического анализа крови и мочи отмечалась на 4 сутки АБ терапии. На 10 сутки от начала АБ терапии: СРБ – 5,8 мг/л (норма до 8,2 мг/л), прокальцитонин – 0,01 нг/мл (норма – <0,05), отмечено снижение уровня uNGAL/Cr до 6,95 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), uKIM-1/Cr – 0,001 нг/мг (норма до 0,0004 нг/мг), повышение уровня uTGF-β1/Cr – 345,2 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг), снижение уровня uAngII/Cr до 2,81 пг/мг (норма 0-0,005 пг/мг), снизился, но оставался повышенным альбумин/креатининовый индекс – 44 мг/г (норма до 30 мг/г).

Проведен расчет прогнозируемой частоты рецидивов ПН в последующие 24 месяца от уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии, с помощью прогностической модели описываемой уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{прогнозируемая.\ частота\ рецидивов} = 0{,}044 \times X_{uNGAL/Cr} + 0{,}649.$$

У данного пациента прогнозируемая частота рецидивирования составила 1,39 рецидива ХВПН.

Мальчик выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Амбулаторно рекомендован прием Фуразидина из расчета 4 мг/кг/24ч в течение 2-х недель, затем в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale по 25

капель 3 раза в день. Через 3 месяца от момента включения в исследование, мальчику было проведено определение неинвазивных маркеров микробно-воспалительных изменений и склерозирования тубулоинтерстициальной ткани почек, проба Зимницкого, альбумин/креатининового коэффициента. Отмечено сохранение умеренно повышенного уровня uNGAL/Cr – 4,8 нг/мг (норма 0,06-0,9 нг/мг), значительное снижение уровня uTGF-β1/Cr до 35,2 пг/мг (норма 0,03-0,45 пг/мг) и уровня uAngII/Cr – 0,71 пг/мг (норма 0-0,005 пг/мг), сохранялся повышенным альбумин/креатининовый индекс – 38 мг/г (норма до 30 мг/г), в пробе Зимницкого отмечалось снижение концентрационной функции почек (1002-1011). Через 6 месяцев от момента включения в исследование проведена статическая нефросцинтиграфия (Рисунок 63), по результатам которой выявлено, что слева накопление РФП диффузно-неоднородное на всем протяжении со снижением в проекции верхнего полюса размерами до 21×16 мм, справа накопление РФП однородное со снижением в проекции верхнего полюса, верхней и средней группы чашечек.

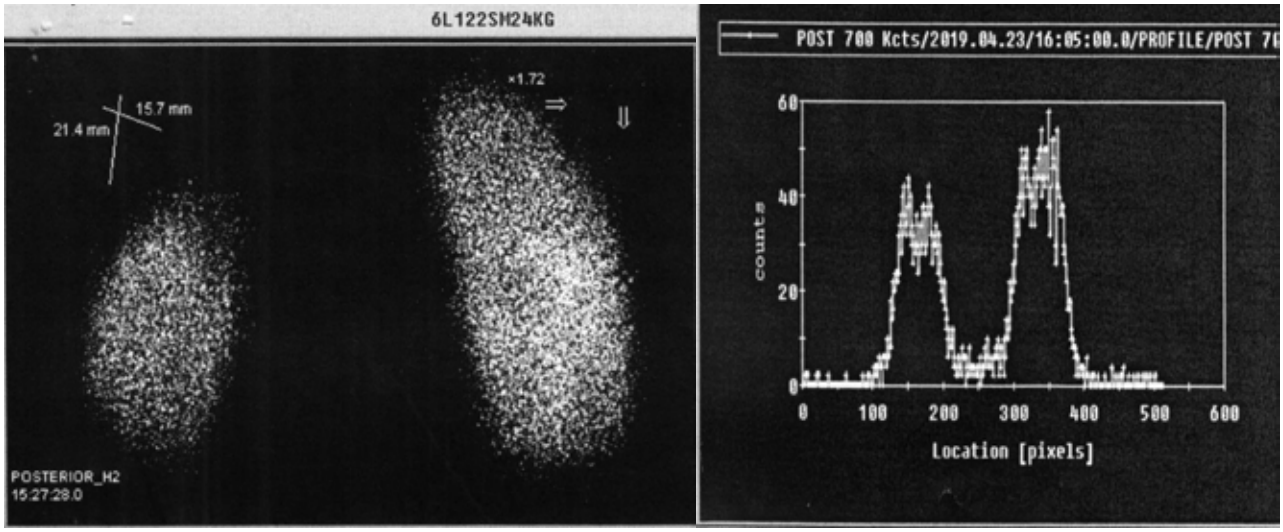


Рисунок 63 - Статическая сцинтиграфия почек ребенка В.

Распределение РФП слева – 51%, справа – 100%, удельное распределение справа – 82%, слева – 100%; ИИЗ (две проекции с коррекцией на фон и «введенную» активность): общий: 90 (норма – 92-140), слева – 29 (норма 46-70),

справа – 61 (норма 46-70). Заключение: выявлены очаговые изменения левой почки средней степени выраженности на фоне диффузных изменений почечной паренхимы. Умеренно выраженные очаговые изменения правой почки без признаков компенсаторной гиперфункции. Общий объем функционирующей паренхимы умеренно снижен. Полученные результаты подтвердили выраженные нефросклеротические изменения в ткани почек, соответствующие рефлюкс-нефропатии у пациента с ХВПН на фоне двустороннего ПМР.

Курс противорецидивной терапии включающий Фуразидин 4 мг/кг24ч в течение 2-х недель, а затем в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 по 25 капель 3 раза в день был рекомендован пациенту через 12 месяцев от рецидива заболевания, так как пациент был рандомизирован в группу 2Б, для которой было рекомендовано назначение противорецидивных курсов терапии 1 раз в 12 месяцев. За время динамического наблюдения за пациентом в течение 36 месяцев отмечались две атаки ПН через 11 месяцев и 34 месяца от момента включения в исследование, что потребовало применения АБ препаратов для купирования обострения заболевания (Цефтриаксон в/м в дозе 80 мг/кг/24ч, 10 дней, в качестве противорецидивной терапии Фуразидин 4 мг/кг/24ч в течение 2-х недель, а затем в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 Centaurii herba, levistici radix и Rosmarinus officinale по 25 капель 3 раза в день). Прогнозируемая частота рецидивов фактически соответствовала реализованным обострениям ХВПН.

Таким образом, у мальчика с рецидивирующим течением ХВПН выявлены высокие уровни экскреции микробно-воспалительных и профиброгенных цитокинов (uNGAL/Cr, uTGF-β1/Cr и uAng II/Cr), соответствующие пациентам с обострением ХВПН и средним риском рецидивирующего течения, что обосновывает назначение противорецидивной терапии каждые 3 месяца. Использование прогностической модели для расчета вероятности и количества рецидивов ХВПН у данного пациента в последующие 24 месяца, подтвердило свою эффективность.

Глава 8. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

В настоящее время значительный интерес представляет изучение особенностей течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

Для вируса SARS-CoV-2 характерна специфическая трехмерная структура белка, имеющая сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2. Клетки человека, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [235]. X. Zou и соавт. (2020) показали, что в уротелии мочевого пузыря АПФ-2-положительные клетки составляют 2,4%, а в проксимальных извитых канальцах – 4%. Следовательно, данные ткани могут быть подвержены высокому риску инвазии SARS-CoV-2 [366].

С целью выявления особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, было проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах. Все дети были госпитализированы в нефрологическое отделение ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ.

Основную группу составили 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита, у которых определялся уровень антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 и более раз превышающих референсные значения, что свидетельствовало о перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Группа сравнения была представлена 47 пациентами с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, которые проходили обследование и лечение в тот же временной период.

В первые сутки госпитализации у всех пациентов был исследован уровень иммуноглобулинов классов M и G (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Референсные значения для IgM <2, для IgG <10. Результаты исследования IgM и IgG к SARS-CoV-2 в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 141.

Таблица 141 –Уровень IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови детей с острым ПН (n=83), Me (Q1 – Q3)

Иммуноглобулины	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	p
IgM к SARS-CoV-2, ОСЕ	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,8
IgG к SARS-CoV-2, Ед/мл	76,92 (27,6-171,7)	2,3 (1,5-4,0)	< 0,001

При сопоставлении уровней IgM к SARS-CoV-2 различий между наблюдаемыми группами не выявлено (p=0,8).

В соответствии с критериями отбора пациентов в наблюдаемые группы, у детей основной группы отмечался диагностически значимый уровень IgG к SARS-CoV-2, который статистически значимо превышал таковой у группы сравнения (p <0,001). Выявлена слабая отрицательная связь уровня IgG к SARS-CoV-2 с возрастом ребенка (r=-0,252; p=0,1).

По данным анамнеза среди детей основной группы не отмечалось клинических признаков COVID-19 и наличия в эпидокружении пациентов с подтверждённой инфекцией COVID-19 у 25 (69,4%) пациентов, наличие в эпидокружении больного COVID-19 при отсутствии симптомов и отрицательном результате ПЦР на SARS-CoV-2 – у 7 (19,5%) детей, отмечалось бессимптомное течение COVID-19 с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 – у 3 детей (8,3%), легкая степень тяжести COVID-19 наблюдалась у 1 ребенка (2,8%).

Таким образом, статистически значимо чаще (p=0,001) у большинства детей отмечалось бессимптомное течение COVID-19.

Для сопоставления клинических вариантов течения, степени тяжести и особенностей течения острого ПН у детей, перенесших COVID-19, была проведена оценка сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб, частоты встречаемости болевого синдрома, дизурических явлений и длительности лихорадки на фоне проведения АБ терапии (Таблица 142, 143).

Таблица 142 – Сроки госпитализации от момента возникновения симптомов детей с дебютом острого ПН (n=83), Me (Q1 – Q3)

Показатель	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
Срок госпитализации, сутки	3,0 (2,0-5,0)	2,0 (2,0-3,5)	0,07

Таблица 143 – Клинические симптомы у детей с дебютом острого ПН (n=83), n (%)

Клинические симптомы	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
Субфебрильная лихорадка	13 (36,1)	12 (25,5)	0,3
Фебрильная лихорадка	23 (63,9)	35 (74,5)	0,3
Болевой синдром	21 (58,3)	17 (36,1)	0,04
Астенический синдром/ синдром хронической интоксикации	11 (30,5)	1 (2,1)	0,001
Дизурия	12 (33,3)	18 (38,2)	0,6

При оценке сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб в основной группе прослеживалась тенденция (p=0,07) к более поздней госпитализации. Для детей, перенесших COVID-19, ведущими клиническими симптомами дебюта ПН являлись болевой (p=0,04) и астенический синдром на фоне фебрильной или субфебрильной лихорадки, дизурические нарушения отмечались одинаково часто более чем у трети детей в обеих группах (p=0,6).

У детей из основной группы, перенесших COVID-19, длительность лихорадочного периода в стационаре на фоне проведения стартовой АБ терапии парентерально защищенными аминопенициллинами или цефалоспоринами 3 поколения была статистически значимо выше (p=0,001).

Значительное увеличение длительности лихорадочного периода в основной группе детей (Me 3,0 [2,0-3,2]) в отличие от группы сравнения (Me 1,0 [1,0-2,0]), была обусловлена несколькими составляющими. У 8 из 36 детей (22,2%)

потребовалась смена стартовой АБ терапии. Из них у 6 детей (16,7%) диагностирован апостематозный ПН (количество апостем от 1 до 7 по данным КТ почек), у 1 ребенка (2,8%) высеялся Enterococcus faecalis, у 1 ребенка (2,8%) отсутствовала положительная динамика на фоне применения стартовой АБ терапии. У детей основной группы выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и длительностью лихорадки на фоне АБ терапии (r=0,397; p=0,01).

В группе сравнения только у 1 ребенка (2,1%) был выявлен апостематозный ПН (3 апостемы по данным КТ почек), получен рост *E. coli ESBL*, что потребовало смены стартовой АБ терапии. В группе сравнения 1 ребенок (2,1%) потребовал смены АБ терапии на фоне недостаточного улучшения клинической картины и с учетом результатов микробиологического исследования мочи (*Pseudomonas aeruginosa*). Таким образом, у детей, перенесших COVID-19, дебют острого ПН протекал тяжелее с высокой статистически значимой (p=0,001) частотой выявления апостематозной формы ПН.

Мы оценили клинический анализ мочи у детей с острым ПН при поступлении в стационар (Таблица 144).

Таблица 144 – Показатели клинического анализа мочи в период дебюта острого ПН у детей (n=83), Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
Лейкоциты, клеток в п/з	162,6 (49,0-386,2)	111,1 (85,6-177,3)	0,5
Эритроциты, клеток в п/з	7,5 (5,0-27,5)	4,4 (1,8-7,8)	0,002
Белок, г/л	0,6 (0,2-0,9)	0,2 (0,1-0,5)	0,03

При поступлении в стационар уровень лейкоцитурии в изучаемых группах не имел статистически значимых различий (p=0,5). Однако в основной группе детей значимо выше (p=0,002) был уровень эритроцитурии, а при морфологической оценке эритроцитов был выявлен смешанный характер

эритроцитурии. Необходимо отметить более высокий уровень протеинурии у детей, перенесших COVID-19, чем в группе сравнения (p=0,03).

У пациентов основной группы выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и эритроцитурией (r=0,373; p=0,001), а также протеинурией (r=0,332; p=0,042). Взаимосвязи между уровнем лейкоцитурии и IgG к SARS-CoV-2 не установлено.

Проведена оценка частоты выявления гематурии и протеинурии в наблюдаемых группах до начала проведения АБ терапии и на 7-8 сутки проведения АБ терапии (Таблица 145).

До начала АБ терапии гематурия у детей, перенесших COVID-19, выявлялась статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения (p=0,03). На 7-8 сутки АБ терапии у всех детей отмечено снижение частоты выявления гематурии, при этом в основной группе гематурия сохранялась статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (p=0,004).

Таблица 145 - Частота выявления эритроцитурии и протеинурии до начала и на 7-8 сутки проведения АБ терапии у детей с острым ПН (n=83), *q*

Группы детей	Частота гематурии		Частота протеинурии	
	До АБ* терапии	На 7-8 сутки АБ терапии	До АБ* терапии	На 7-8 сутки АБ терапии
Основная группа (n=36)	0,83	0,22	0,77	0,47
Группа сравнения (n=47)	0,32	0,02	0,78	0,10
p	0,03	0,004	0,9	0,001

Примечание: q - частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

По частоте выявления протеинурии до начала АБ терапии статистически значимой разницы между группами не выявлено (p=0,9). На фоне проведения АБ терапии у детей обеих групп отмечено статистически значимое снижение частоты выявления протеинурии (p=0,008 и p=0,001, соответственно). Однако на 7-8 сутки

проведения АБ терапии почти у половины детей, перенёсших COVID-19, протеинурия сохранялась статистически значимо чаще (p=0,001).

По данным ряда исследователей, частота эритроцитурии и протеинурии у взрослых пациентов с клинической картиной COVID-19 достигала 40-44% [125, 233]. Martinez-Rojas M.A. et al. (2020) объясняют наличие гематурии и протеинурии нарушениями фильтрационного барьера, которые происходят в результате эндотелиита у взрослых пациентов с COVID-19 [255]. Другие исследователи считают, что протеинурии имеет преимущественно тубулярное происхождение, с учетом данных о высокой частоте поражения эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев и значительно меньшей экспрессии в подоцитах [375, 382].

Всем детям проводили микробиологическое исследование мочи. Бактериурия в диагностически значимом титре (>10^3 КОЕ/мл) определялась у 11 детей (30,5%) основной группы и 15 детей (31,9%) группы сравнения.

Структура уропатогенов, выделенных от детей наблюдаемых групп, представлена в Таблице 146.

Таблица 146 - Структура уропатогенов у детей с острым ПН (n=26), n (%)

Виды микроорганизмов	Группы детей		p
	Основная группа, (n=11)	Группа сравнения, (n=15)	
Escherichia coli	6 (54,5)	9 (60)	0,07
Escherichia coli ESBL	2 (18,2)	1 (6,7)	0,3
Klebsiella pneumoniae	2 (18,2)	4 (26,6)	0,6
Pseudomonas aeruginosa	-	1 (6,7)	0,3
Enterococcus faecalis	1 (9,1)	-	0,3

В большинстве проб был получен рост грамотрицательной флоры как у детей основной группы (90,9%, n=10), так и группы сравнения (100%, n=15). Статистически значимых различий по спектру уропатогенов в наблюдаемых группах не выявлено.

Проведено изучение показателей маркеров воспаления (лейкоцитоз, СРБ, прокальцитонин), креатинина, цистатина С и рСКФ на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей (Таблица 147).

Таблица 147 – Лабораторные показатели на момент поступления в стационар у детей с острым ПН (n=83), Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
Лейкоцитоз 10^9/л	14,3 (11,3-17,4)	14,2 (11,2-16,7)	0,8
СРБ мг/л	63,2 (22,1-132,0)	32,6 (28,3-40,5)	0,03
Прокальцитонин нг/мл	2,1 (0,18-5,12)	0,53 (0,04-2,52)	0,01
Креатинин крови мкмоль/л	57,0 (43,7-65,1)	49,1 (35,5-53,3)	0,01
Цистатин С мг/л	0,81 (0,75-0,90)	0,78 (0,72-0,84)	0,14
СКФ мл/мин/1,73м²	92 (88-102)	99 (84-107)	0,06

Не выявлено статистически значимых различий (p=0,5) по уровню лейкоцитов в клиническом анализе крови между основной группой и группой сравнения. В основной группе уровень СРБ (p=0,03) и прокальцитонина был статистически значимо выше (p=0,01), чем в группе сравнения.

При оценке уровня цистатина С и СКФ, рассчитанной по формуле Шварца (модификация Bedside) на момент поступления в стационар статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено. Медиана уровня креатинина была статистически значимо выше (p=0,01) у детей, перенесших COVID-19. У пациентов основной группы не выявлено корреляционных связей между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и креатинином, цистатином С, СКФ.

Состояние концентрационной функции почек оценивалось на основании показателей пробы Зимницкого на 7-10 сутки антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей. В Таблице 148 представлена частота выявления гипостенурии у детей в наблюдаемых группах.

Таблица 148 – Частота выявления гипостенурии у детей (n=83), *q*

Концентрационная функция	Группы детей		p
	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=47)	
Норма	0,33	0,83	0,001
Гипостенурия	0,67	0,17	0,001

Примечание. q - частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Частота выявления гипостенурии была значительно выше в основной группе (*q*=0,67), по сравнению с группой сравнения (*q*=0,17) (p=0,001), что отражает более тяжелое повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек, вероятно, связанное с большей активностью микробно-воспалительного процесса у детей, перенесших COVID-19.

Проведена оценка уровня IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от наличия гипостенурии у детей основной группы наблюдения (Таблица 149).

Таблица 149 - Уровень IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от наличия гипостенурии у детей (n=36) основной группы наблюдения, Me (Q1 – Q3)

Концентрационная функция почек	IgG к SARS-CoV-2	p
В норме, n=12	58,00 (28,29 – 103,75)	=0,03
Гипостенурия, n=24	145,50 (54,95 – 172,82)	

У детей основной группы с гипостенурией уровни IgG к SARS-CoV-2 были статистически значимо выше (p=0,03).

В качестве дополнительного маркера степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек была проведена оценка уровня uNGAL с пересчетом на уровень креатинина (Cr) мочи (нг/мг Cr) в изучаемых группах детей до начала АБ терапии и на 3-5 день от начала проведения АБ терапии (Таблица 150).

Таблица 150 – Уровень uNGAL/Cr в динамике у детей (n=83), Me (Q1 – Q3)

Группы детей	uNGAL/Cr, нг/мг		p
	до АБ терапии	на 3-5 сутки АБ терапии	
Основная группа, (n=36)	19,4 (9,4-29,7)	1,58 (0,9-3,1)	<0,001
Группа сравнения, (n=47)	2,6 (2,1-2,9)	0,8 (0,2-1,9)	<0,001
Контрольная группа, (n=30)	0,4 (0,08-0,9)	0,3 (0,06-0,9)	-

У всех обследованных детей до начала АБ терапии уровень uNGAL/Cr статистически значимо выше нормального уровня экскреции uNGAL/Cr у практически здоровых детей (p <0,001). На фоне проведения АБ терапии у всех детей наблюдалось значимое снижение мочевого уровня uNGAL/Cr (p <0,001). У детей, перенесших COVID-19, уровень uNGAL/Cr как до начала АБ терапии, так и на фоне ее проведения был статистически значимо выше (p <0,001), чем у детей группы сравнения.

Была выявлена заметная корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr до АБ терапии и IgG к SARS-CoV-2 (r=0,631; p=0,001), а также с количеством дней лихорадки (r=0,687; p=0,001).

Проведена оценка частоты повышенного уровня uNGAL/Cr, определенного на 3-5 сутки АБ терапии с отсекающими значениями, соответствующими 95 перцентилю у детей контрольной группы (более 0,98 нг/мг Cr), расчетные данные приведены в главе 5 (Таблица 151).

Таблица 151 – Частота выявления повышенного уровня uNGAL/Cr на 3-5 сутки АБ терапии у детей (n=83) с острым ПН, *q*

Уровень uNGAL/Cr на 3-5 сутки АБ терапии	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
норма	0,20	0,66	0,001
повышение	0,80	0,34	0,001

Примечание. q - частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0.

Уровень uNGAL/Cr на 3-5 сутки АБ терапии у детей перенесших COVID-19, была статистически значимо выше (p=0,001), чем у детей из группы сравнения.

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 взаимодействует с эндотелиальными клетками, поверхность которых обильно экспрессирует АПФ 2. АПФ 2 является рецептором для SARS-CoV-2, что приводит к активному высвобождению активатора плазминогена. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ 2 вызывает экспрессию тканевого тромбопластина и подавляет систему протеина С. Прокоагуляционная активность приводит к повышению концентрации фибриногена крови, образованию фибрина, активации тромбоцитов [369].

Данные особенности течения COVID-19 обосновали необходимость оценки уровня фибриногена и МНО у пациентов исследуемых групп (Таблица 152).

Таблица 152 – Показатели коагулограммы в период дебюта у детей (n=83) с дебютом острого ПН, Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная группа, (n=36)	Группа сравнения, (n=47)	
Фибриноген, г/л	6,80 (5,70 – 8,12)	5,84 (4,93 – 7,0)	0,017
МНО, ед	1,13 (1,09 – 1,20)	1,10 (1,02 – 1,20)	0,08

У детей, перенесших COVID-19, повышение уровня фибриногена в крови было статистически значимо выше (p=0,017), чем в группе сравнения. Уровень МНО выл выше у детей основной группы, однако статитстичеки значимых различий не выявлено.

С целью выявления признаков формирования ХБП у 15 детей основной группы и 18 детей группы сравнения было проведено исследование функционального состояния почек и мочевого синдрома через 12-18 недель от дебюта заболевания. Оценивались результаты общего анализа мочи, уровня альбумина и креатинина мочи, мочевого уровня NGAL (более 2,1 нг/мг Cr) (Таблица 153).

Таблица 153 - Частота выявления признаков формирования ХБП через 12-18 недель после дебюта острого ПН у детей (n=33), q

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная группа, (n=15)	Группа сравнения, (n=18)	
Протеинурия	0,20	0	0,02
Гематурия	0,13	0,05	0,2
↑Альбумин/Cr коэффициента	0,33	0	0,004
uNGAL/Cr>2,1 нг/мг	0,26	0,05	0,04

У детей, перенесших COVID-19, через 12-18 недель от дебюта острого ПН, статистически значимо чаще выявлялась протеинурия (p=0,02), повышение альбумин/креатининового коэффициента (p=0,004) и повышенный уровень uNGAL/Cr более 2,1 нг/мг креатинина (p=0,04). При оценке uNGAL/Cr использовался уровень cut-off value uNGAL/Cr 2,1 нг/мг, полученный при проведении ROC-анализа для диагностики ПН у пациентов с лейкоцитурией (чувствительность 96,6%, специфичность 96,1%) (расчетные данные приведены в главе 5). Выявление повышенного уровня uNGAL/Cr у пациентов, перенесших острый ПН, может свидетельствовать о формировании латентного течения ПН. Различий по частоте выявления эритроцитурии не отмечено (p=0,2).

В основной группе одновременное выявление протеинурии, гематурии, повышенных уровней альбумин/креатининового коэффициента и uNGAL/Cr отмечалось только у 1 пациента, сочетание протеинурии и повышенного уровня альбумин/креатининового коэффициента – у 2-х детей, повышенный уровень uNGAL/Cr в сочетании с гематурией – у 2-х детей, изолированно повышенный уровень uNGAL/Cr – у 1 ребенка и только гематурия – у 1 ребенка. Сочетанные нарушения отмечались у 5 детей (33%) основной группы. В группе сравнения сочетанных изменений не выявлено, у 1 ребенка выявлена изолированная гематурия и у 1 ребенка только повышенный уровень uNGAL/Cr.

Таким образом, риск развития ХБП в 3,5 раза выше у детей с острым ПН, перенесших COVID-19, чем в группе сравнения.

Оценка уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (модификация Bedside) приведена в Таблице 154.

Таблица 154 – Уровень креатинина и рСКФ через 12-18 недель после дебюта острого ПН у детей (n=33), Me (Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группы детей		p
	Основная группа, (n=15)	Группа сравнения, (n=18)	
Креатинин крови, мкмоль/л	40,5 (29,6-51,8)	37,1 (25,0-62,5)	0,3
СКФ мл/мин 1,73м²	102 (95-111)	118 (110-126)	0,07

Статистически значимых различий по расчетным уровням СКФ у пациентов в наблюдаемых группах не было выявлено.

Для детей, перенесших COVID-19, в дебюте острого ПН была характерна более высокая частота развития апостематозного ПН, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, высокая частота и больший уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалась гиперфильтрация, гипостенурия, а также более значимое повышение уровней фибриногена, СРБ, прокальцитонина и uNGAL/Cr, чем у детей группы сравнения.

Полученные данные, свидетельствуют о долгосрочных эффектах воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей с бессимптомным течением заболевания. Это может объяснять выявленные особенности дебюта острого ПН у детей, перенесших COVID-19.

Таким образом, диспансерное наблюдение пациентов с острым ПН, перенесших COVID-19, должно включать следующие показатели: исследование креатинина (цистатин С) в сыворотке крови с расчетом СКФ, анализ мочи, исследование в моче уровней альбумина и NGAL (с перерасчетом на креатинин) через 3 месяца от дебюта заболевания, с целью своевременной оценки риска формирования ХБП.

Заключение

На сегодняшний день в России педиатры и нефрологи отмечают увеличение частоты пиелонефрита у детей, которая по данным разных авторов, составляет от 4,8 до 35,1 на 1000 [8, 16, 27, 28, 31].

С учетом неблагоприятной тенденции к росту в детской популяции рецидивирующего течения пиелонефрита, ранняя диагностика и адекватное лечение дебюта пиелонефрита, крайне важны [9, 111, 148]. Увеличение распространенности острого пиелонефрита и частоты формирования его хронических вариантов обуславливает актуальность выявления ведущих факторов риска развития, рецидивирования и прогрессирования пиелонефрита у детей [10, 12, 17, 28, 162].

Наиболее частым заболеванием почек во всех возрастных группах является хронический пиелонефрит, обострение которого влечет за собой необходимость оказания неотложной помощи. У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита отмечается высокий риск развития хронической болезни почек, что требует проведения дополнительных медицинских мероприятий и приводит к снижению качества жизни уже в детском возрасте, именно это привлекает внимание ученых к данной проблеме [11, 28, 336, 358].

В настоящее время многие факторы, предрасполагающие к развитию пиелонефрита, общеизвестны (уродинамические нарушения, метаболические изменения, генетическая предрасположенность), однако в последние годы выявляются все новые факторы риска, например, такие как экополлютанты, которые способствуют формированию новых представлений о патогенезе многих заболеваний и вносят коррективы в их лечение [11, 163, 183, 319]. В научной литературе недостаточно данных о персонифицированном подходе к определению факторов риска и лабораторных маркеров для раннего прогнозирования тяжелого течения ПН, риска развития апостематозного ПН и формирования тубулоинтерстициального фиброза [309].

Таким образом, вопросы определения и своевременного выявления факторов, способствующих реализации и прогрессированию хронического вторичного пиелонефрита, остаются недостаточно изученными.

Для всех педиатров и нефрологов неоспорима важность проведения адекватной эмпирической антибактериальной терапии у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Постоянно обновляемые знания о современных особенностях микробного спектра мочи и определение чувствительности к антибиотикам необходимы для правильной терапевтической тактики ИМВП и ПН у детей [48, 49].

Многие десятилетия в этиологической структуре микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства энтеробактерий: кишечная палочка, клебсиелла, протей [47, 48]. Среди них долгие годы лидирующие позиции занимает *Escherichia coli* (*E. coli*), что связано с большим набором факторов её патогенности и адгезии.

Однако в последние годы отмечается увеличение этиологической значимости других грамотрицательных и грамположительных бактерий [308, 329, 384]. Кроме того, в процессе эволюционного развития бактерии приобретают ряд новых свойств, в первую очередь, направленных на повышение устойчивости к широко применяемым антибактериальным препаратам, которые являются важнейшим элементом терапии острого и обострения хронического пиелонефрита.

Неоспорима важность проведения адекватной эмпирической антибактериальной терапии у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, основанной на знаниях о микробиологическом спектре возбудителей, однако необходимо отметить, что за последнее десятилетие наметились изменения этиологической структуры пиелонефритов [252, 253]. Отмечен рост уропатогенов, способных продуцировать бета-лактамазы широкого спектра [361]. В ряде стран отмечается высокий рост уропатогенов, способных продуцировать бета-лактамазы широкого спектра, выявляемых в амбулаторном

звене, составляя до 75% [294, 310, 361]. Сложность ведения больных с инфекциями, вызванными *Escherichia coli ESBL и Klebsiella pneumoniae ESBL*, связана, прежде всего, с более высокой антибиотикорезистентностью возбудителя [52, 55, 61].

Чрезвычайно актуальной является проблема эффективности эмпирической антибактериальной терапии микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. В настоящее время терапию пиелонефрита и инфекций мочевыводящих путей до получения результатов микробиологического исследования мочи проводят в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» (2018) [62]. Так, на амбулаторном этапе рекомендуется применение амоксициллина и клавулановой кислоты, цефиксима, цефуроксима, цефтибутена, ко-тримоксазола и фуразидина, а на госпитальном этапе: амоксициллина+клавулановой кислоты, цефтриаксона, цефотаксима и цефазолина. Следовательно, β-лактамные антибиотики являются наиболее часто применяемыми препаратами для лечения ИМВП и пиелонефритов. Однако их эффективность в последние годы снижается вследствие возникновения и распространения среди возбудителей устойчивости к ним, наиболее частым механизмом развития которой является продукция бета-лактамаз [40, 48, 114, 299].

Поэтому перспективы рекомендуемой для эмпирического выбора антибактериальной терапии при пиелонефрите у детей должны быть связаны с корректной оценкой современных особенностей микробного спектра мочи, определением чувствительности к антибиотикам и возможного изменения стратегии по назначению стартовых антибактериальных препаратов и восполнением недостающих факторов в ходе проводимого лечения и противорецидивной терапии [48, 136].

Ввиду неспецифичности клинических симптомов пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей, особенно у детей раннего возраста, при постановке диагноза большое значение имеют лабораторные и инструментальные методы

исследования [8, 27, 28, 31, 62]. При обследовании детей, особенно раннего возраста, предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам с высокой чувствительностью.

В последнее время предложены новые потенциальные биомаркеры повреждения и бактериального воспаления канальцевого аппартата почек, среди которых интерлейкины, ферменты, простагландины, Липокалин -2 ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекулы повреждения почек (KIM -1) и некоторые другие [36, 169, 339].

Липокалин-2 синтезируется в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцах почки. Основные функции NGAL заключаются в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных клеток канальцев [266].

В литературе имеются противоречивые сообщения об уровне NGAL в моче (uNGAL) у детей при заболеваниях почек. По результатам когортного исследования Ji Hyun Sim (2015), включающего 123 ребенка с острым ПН и инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), выявлено, что уровень uNGAL является чувствительным предиктором течения острого ПН [339]. Однако встречаются данные об отсутствии диагностической ценности мочевого уровня NGAL для диагностики острого ПН [206]. При проведении этих исследований уровень NGAL не перерасчитывали на креатинин, а также использовали критерии диагностики ИМП, включавшие бессимптомную бактериурию, что вероятнее всего и искажало результаты исследования.

Молекула повреждения почек 1 (англ. kidney injury molecule 1, KIM-1) — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. Это вещество, относящееся к сложным белкам (полисахаридный комплекс с иммуноглобулином), не содержится в почках здоровых людей и животных, но в больших количествах присутствует в почках, пораженных различными патологическими процессами. KIM-1 локализуется преимущественно в

апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев [169, 190]. После повреждения ткани почек начинает активно выделяться KIM-1, который воздействует на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки и их частицы. Таким образом, KIM-1 значительно усиливает фагоцитоз омертвевших клеток, что повышает интенсивность процесса восстановления структуры и функции почечной ткани [191].

Средние значения отношения KIM-1 к креатинину сыворотки крови у детей с тяжелым врожденным гидронефрозом были значительно выше, чем у лиц с гидронефрозом, не требующим оперативного лечения ($p < 0,05$), при этом uKIM-1 у здоровых детей был ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов с гидронефрозом, которым не показано оперативное лечение [36]. Однако информация относительно содержания KIM-1 в моче и диагностической значимости данного маркера у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы в настоящее время отсутствует.

В последнее десятилетие отмечается увеличение доли малосимптомных и атипичных вариантов ПН, это создает дополнительные трудности для раннего распознавания и своевременного лечения таких форм ПН [60,61].

Таким образом, важной задачей в детской нефрологии является разработка и поиск новых биомаркеров в моче для верификации бактериального воспаления и тяжести поражения почечной ткани, которое в дальнейшем может приводить к развитию тубулоинтерстициального фиброза [39, 64].

Важно отметить, что прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза – это общий путь для всех заболеваний почек, ведущий к хронической болезни почек [317].

Выраженность тубулоинтерстициального фиброза коррелирует с нарушением выделительной функции почек, следовательно, определение маркеров фиброгенеза, может стать надежными индикатором прогрессирования патологического процесса в паренхиме почек [172].

Фиброгенез зависит от сложного взаимодействия различных клеток, которое управляется обширной сетью цитокинов, факторов роста и сигнальных путей [316]. К факторам, запускающим фиброгенез и целый каскад провоспалительных, противовоспалительных, профиброгенных и вазоактивных медиаторов относятся микробно-воспалительные процессы в тубулоинтерстициальной ткани (пиелонефриты) [28, 262].

К биологически активным веществам, способным влиять на процессы воспаления, пролиферации и фиброгенеза, относятся ангиотензин 2 (AngII) и трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1). Раньше AngII рассматривали только как олигопептидный гормон, участвующий в местной и системной регуляции гемодинамики, однако в настоящее время активно изучаются его роль в регуляции синтеза и деградации внеклеточного матрикса, а также и просклеротических эффектов при патологии почек [265].

AngII может прямо или косвенно индуцировать другие факторы, которые, в свою очередь, опосредуют фиброз. В настоящее время доказано, что AngII стимулирует выработку TGF-β1, которому отводят одну из ведущих ролей в развитии фиброза [263]. К факторам, стимулирующим фиброгенез, в результате активации AngII также относят эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена-1, остеопонтин, матриксную металлопротеиназу-2 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 [92]. Кроме того, получено подтверждение связи между AngII с гипоксией и индукцией гипоксии-индуцируемого фактора-1α, которые также вносят вклад в фиброгенез [180]. TGF-β1 вырабатывается нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, эозинофилами, эндотелиоцитами, фибробластами, гладкомышечными, тучными клетками и клетками некоторых видов злокачественных опухолей, при этом моноциты и макрофаги продуцируют его постоянно, а секретируют только при активации [180, 263].

Трансформирующий фактор роста β1 является противовоспалительным цитокином, который содружественно с интерлейкином-10 уменьшает выработку

таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β, интерлейкин-2, интерлейкин-12 [83].

Результаты исследований по оценке уровня TGF-β1 в сыворотке крови у детей с рефлюкс-нефропатией показали, что TGF-β1 был ниже у детей контрольной группы [396]. Также ученые оценили значение мочевого уровня TGF-β1 у детей с односторонним блоком почки, уропатиями с обструкцией и без обструкции мочевыводящих путей, как полезного неинвазивного маркера повреждения почечной ткани [124]. Также в исследованиях как российских, так и зарубежных ученых показано, что высокий уровень TGF-β1 в моче обнаруживается у детей с рефлюкс-нефропатией и обструктивным пиелонефритом [19, 401].

Таким образом, в последнее десятилетие накоплено немало работ по определению AngII и TGF-β1 у детей с рефлюксной нефропатией и при прогрессирующих хронических болезнях почек. Однако отсутствуют сравнительные данные по изучению AngII и TGF-β1 в моче у детей с дебютом острого пиелонефрита и при обострении хронического вторичного пиелонефрита.

Следовательно, существует необходимость в разработке диагностических подходов для верификации уровня поражения мочевой системы у детей, оценки степени воспаления и вероятности развития нефросклеротических изменений тубулоинтерстициальной ткани и рецидивирующего течения пиелонефрита.

Отсутствие своевременной диагностики и лечения ИМС способствует хроническому течению заболевания и быстрым темпам прогрессирования хронической болезни почек. Разработка мероприятий по снижению частоты хронизации и рецидивирования у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек привлекает особое внимание ученых [96, 121].

Появление и распространение с 2019 года новой инфекции SARS-CoV-2, привело к широкому применению различных антибактериальных препаратов, что может оказывать влияние на увеличение антибиотико резистентных штаммов уропатогенов.

Для вируса SARS-CoV-2 характерна специфическая трехмерная структура белка, имеющая сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2. Таким образом, клетки человека, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [235].

Следовательно, разработка оптимальных схем противорецидивного лечения пиелонефрита позволит уменьшить частоту обострений, что предотвратит формирование очагов нефросклероза и снизит темпы прогрессирования коронавирусной хронической болезни почек.

X. Zou и соавт. (2020) показали, что в уротелии мочевого пузыря АПФ-2-положительные клетки составляют 2,4%, а в проксимальных извитых канальцах – 4%. Следовательно, данные ткани могут быть подвержены высокому риску инвазии SARS-CoV-2 [402].

В связи с этим значительный интерес представляет изучение особенностей течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

Необходимо совершенствовать раннюю диагностику микробно-воспалительных заболеваний почек. Это нужно для своевременной коррекции основных проявлений заболевания, предотвращения и замедления темпов прогрессирования хронической болезни почек. Также важно учитывать современные тенденции по сокращению стационарной помощи детям и увеличению удельного веса медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и в дневных стационарах, что требует разработки новых неинвазивных и информативных методов исследования.

Таким образом, подтверждается необходимость поиска новых подходов к ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний почек у детей, обоснованной тактике дальнейшего дифференцированного и при необходимости углубленного, наблюдения за детьми после перенесенного острого пиелонефрита. Общепринятый диагностический комплекс для пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями почек не дает возможности сформировать

дифференцированную диагностическую и лечебную тактику, определить показания и сроки проведения противорецидивной терапии, что обосновало актуальность представленной работы.

В данном диссертационном исследовании целью явилось обоснование системы диагностики и прогнозирования течения пиелонефрита у детей на основании выявления ведущих факторов риска и определения диагностической значимости маркеров почечного повреждения для разработки дифференцированной терапии.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Провести анализ медико-биологических факторов, определяющих риск развития и течения пиелонефрита у детей.

2. Установить современные особенности микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

3. Обосновать диагностическое значение мочевых уровней NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF-β1/Cr у детей с инфекцией мочевой системы.

4. Разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования течения различных форм пиелонефрита у детей.

5. Разработать алгоритм дифференцированной противорецидивной терапии у детей с различными формами пиелонефрита на основании определения прогностического значения маркеров почечного повреждения.

6. Выявить особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

Для выполнения первой задачи направленной на получение данных о медико-биологических факторах, определяющих риск развития и течения пиелонефрита у детей, проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза, факторов фетального программирования и оценка влияния коморбидной патологии у 555 детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, находившихся на стационарном лечении в «ДГКБ № 9 им. Г.Н.

Сперанского ДЗМ» с 2012 по 2018 годы. Среди них после постановки диагноза и по результатам проспективного наблюдения в течение 36 месяцев были сформированы три группы: 1 группа – пациенты с острым пиелонефритом, у которых после дебюта заболевания сформировалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия на протяжении 36 и более месяцев наблюдения (n=51); 2 группа – пациенты с рецидивирующим течением хронического вторичного пиелонефрита на фоне уродинамических и/или метаболических нарушений (n=272), со стажем заболевания от 1 года до 7 лет (3,45; ДИ 2,51-5,87); группа сравнения – пациенты с инфекцией мочевыводящих путей (n=232); Контрольная группа – набрана из соматически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья по данным амбулаторной карты и не имеющих на момент исследования признаков острой инфекционной патологии, которые обращались в поликлинику для диспансерного осмотра или вакцинации (n=77).

Сопоставление акушерско-гинекологического анамнеза матерей контрольной группы с группой сравнения позволило в качестве значимых факторов риска развития ИМВП у детей, выделить предшествующие самопроизвольные выкидыши (более чем в 4 раза) и медицинские аборты у матерей, которые в 1,68 раза повышали развитие ИМВП.

Сравнительное изучение акушерско-гинекологического анамнеза матерей контрольной группы и первой группы позволило определить в качестве значимых факторов риска развития острого пиелонефрита у ребенка урогенитальные инфекции у матери во время беременности (более чем в 6 раз), угрозу прерывания беременности в первом триместре (более чем в 5 раз) и предшествующие медицинские аборты у матерей (более чем в 2 раза).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей второй группы при сопоставлении с акушерско-гинекологическим анамнезом матерей контрольной группы, позволил выявить в качестве значимых факторов риска для развития у ребенка хронического вторичного пиелонефрита угрозу прерывания беременности в 1 триместре (более чем в 22 раза), состояния матери,

потребовавшие применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов (более чем в 20 раз), хроническая внутриутробная гипоксия плода (более чем в 15 раз), урогенитальные инфекции у матери во время беременности (более чем в 9 раз), остальные риски были менее значимыми.

Наличие в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей предшествующих медицинских абортов и самопроизвольных выкидышей было значимыми факторами риска развития всех микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы. К общим факторам риска развития как острого пиелонефрита, так и ХВПН отнесены урогенитальные инфекции у матери во время беременности, угроза прерывания беременности в первом триместре и предшествующие медицинские аборты у матерей. Для развития ХВПН дополнительными факторами риска выступали состояния матери, потребовавшие применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов, хроническая внутриутробная гипоксия плода, угроза прерывания беременности во 2-3 триместре, анемия беременных, поздний гестоз. Совокупность и взаимное влияние факторов риска возникновения острого и ХВПН представлена на рисунке 64 и рисунке 65.

Большая часть изученных и подтвержденных факторов риска развития ХВПН согласуется с предыдущими исследованиями [10, 57, 111]. Однако состояния матери потребовавшие применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов ранее не изучались и не описаны в доступной литературе, как фактор риска развития ХВПН у ребенка.

Дополнительно изучены факторы фетального программирования у 82 детей, перенесших плацентарную недостаточность в виде хронической внутриутробной гипоксии (ХВГ) и/или задержки внутриутробного развития (ЗВУР). Количество детей, перенесших плацентарную недостаточность в 1 группе (острый пиелонефрит) – 1,96% (1 ребенок), во 2 группе (ХВПН) – 23,16% (63 ребенка) и в группе сравнения (ИМВП) – 6,46% (15 детей).

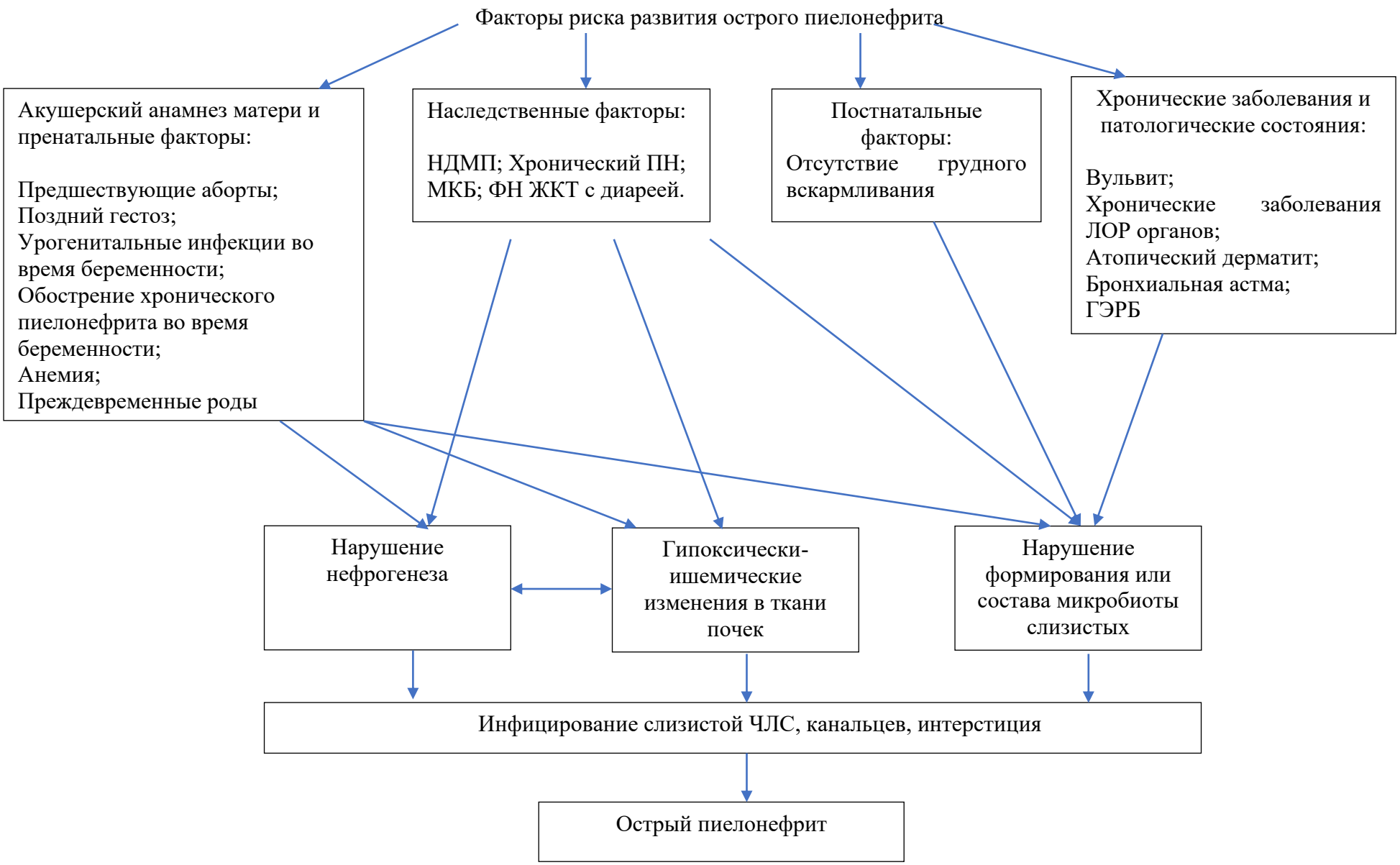


Рисунок 64 – Возможные механизмы влияния факторов риска на развитие острого пиелонефрита



Рисунок 65 – Возможные механизмы влияния факторов риска на развитие хронического вторичного пиелонефрита

Получены достоверные различия между 1 и 2 группой ($\chi2=6,13$, $p=0,014$), а также 2 группой и группой сравнения ($\chi2=26,68$, $p=0,001$), что подтверждает связь плацентарной недостаточности у матери во время беременности с развитием в дальнейшем хронического вторичного пиелонефрита у ребенка.

Факторами риска развития ИМВП для детей перенесших ХВГ и/или ЗВУР были угрозы прерывания беременности в 1 и 2-3 триместре беременности (более чем в 72 раза и 57 раз, соответственно), применение вспомогательных репродуктивных технологий для инициирования и пролонгирования беременности у матерей (более чем в 43 раза), обострение хронического пиелонефрита у матери во время беременности (более чем в 28 раз), применение во время беременности низкомолекулярных гепаринов (более чем в 28 раз) и урогенитальные инфекции во время беременности (более чем в 26 раз) увеличивали риски развития ИМВП, по сравнению с детьми не имевшими ХВГ и/или ЗВУР.

Значимыми факторами риска развития ХВПН для детей перенесших ХВГ и/или ЗВУР были: использование репродуктивных технологий для инициирования и пролонгирования беременности, гестационный пиелонефрит и недоношенность (более чем в 15 раз и более чем в 14 раз, соответственно), респираторные инфекции, перенесенные во время беременности (более чем в 10 раз), применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности (более чем в 7 раз) увеличивало риск развития ХВПН у детей, перенесших плацентарную недостаточность. Выявление в качестве значимых факторов риска развития ИМВП и ХВПН у детей с ХВГ и/или ЗВУР использование репродуктивных технологий для инициирования и пролонгирования беременности согласуется с данными литературы, указывающими на возможность влияния способа зачатия на будущее здоровье ребёнка [84].

Таким образом, при изучении особенностей течения беременности и родов у матерей детей с ИМВП и ХВПН перенесших ХВГ и/или ЗВУР в качестве значимых определялись гипоксия, плацентарная недостаточность и оксидантный

стресс, что могло вносить весомый вклад в процессы дифференциации клеток, дисфункции эндотелия и количества нефронов [12, 72].

По результатам оценки генеалогического анамнеза детей изучаемых групп, выявлено статистически значимое увеличение количества родственников с хронической патологией в первой и второй группе при сопоставлении с контрольной группой ($\chi2=6,57$ $p=0,011$ и $\chi2=10,81$ $p=0,002$ соответственно).

При многофакторном дисперсионном анализе выявлены особенности генеалогического анамнеза, которые имели достоверную связь с микробно-воспалительными заболеваниями ОМС (в порядке убывания значимости признака).

Группа сравнения – ИМВП: ФН ЖКТ с запором.

Первая группа – Острый пиелонефрит: НДМП, хронический пиелонефрит, МКБ у родственников 2 степени родства, НДМП у родственников 1 степени родства, ФН ЖКТ с диареей.

Вторая группа – Хронический вторичный пиелонефрит: хронический пиелонефрит у родственников 2 степени родства, НДМП у родственников 2 степени родства, аномалии или пороки развития органов мочевой системы у родственников 1 и 2 степени родства, хронический пиелонефрит у матери, МКБ у родственников 2 степени родства, ФН ЖКТ с запором, хроническая патология ЛОР органов, артериальная гипертензия у родителей.

Значимыми факторами риска развития острого ПН и ХВПН оказалось наличие у родственников не только первой, но и второй степени родства различных заболеваний МС и ЖКТ.

Дополнительно в качестве фактора риска для реализации ХВПН, выявлены хронические заболевания ЛОР-органов у родственников пациентов.

Вероятно, это подтверждает значимость санации хронических очагов инфекции не только для самих пациентов, но и для их родственников, а также влияние микробиоты респираторного тракта на хроническую патологию мочевой системы, через ассоциацию между кишечной и респираторной микробиотой, так

называемой кишечно-легочной осью [70]. Это подтверждается существенной долей патологий с нарушением перистальтики ЖКТ у родственников пациентов с ХВПН, которые, как известно, сопровождаются нарушением микробиоты кишечника [21, 45, 132, 381], что может свидетельствовать о необходимости коррекции микробиоты кишечника у матерей во время беременности и пациентов с ХВПН, для снижения степени прогрессирования ХБП.

Присутствие у пациентов с различными формами ПН сопутствующей патологии, имеющей хронических характер, может влиять на время дебюта заболевания, его симптоматику, течение и возможность формирования осложнений или лекарственной устойчивости в связи с необходимостью частого проведения антибактериальной терапии [27, 38].

У детей с ХВПН наблюдается статистически значимо большая частота сопутствующей патологии, чем при ИМВП ($p < 0{,}001$). Изучение сопутствующей патологии у пациентов с ИМВП и острым ПН, позволило выявить в качестве факторов, повышающих риск развития острого ПН атопический дерматит (более чем в 11 раз) и избыточную массу тела (более чем в 7 раз). Для детей с ХВПН значимыми патологиями, влияющими на риск его развития, явились ГЭРБ (более чем в 16 раз), атопический дерматит (более чем в 14 раз), поллиноз (более чем в 11 раз), избыточная масса тела (более чем в 6 раз), хронический тонзиллит (более чем в 5 раз), хронический аденоидит (более чем в 3 раза), практически в 2 раза увеличивались риски при наличии у пациента ФН ЖКТ с запором.

Изучение коморбидной патологии свидетельствует о том, что в качестве значимых факторов риска развития острого и ХВПН выступают патологии, сопровождающиеся нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и кожи. Структурно-функциональная схожесть ЖКТ и мочевой системы, объясняемая особенностями эмбрионального развития данных систем, отражается в морфо-функцинальных паралелях и развитии сочетанных патологий взимно влияющих друг на друга и общих принципах развития патологических процессов [190, 191, 206, 343].У детей с

заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, кожи и ЖКТ, риск развития пиелонефрита более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с сочетанной патологией, не приводящей к нарушениям микробиома слизистых и кожи. Это определяет необходимость активного выявления данной сопутствующей патологии у пациентов с ХВПН и требует обязательного лечения у гастроэнтеролога, дерматолога и отоларинголога, с целью нормализации моторной функции ЖКТ, развития ремиссии атопического дерматита и санации хронических очагов инфекции ЛОР-органов, что позволит предупредить развитие рецидивов у детей с ХВПН.

Для выполнения второй задачи направленной на изучение современных особенностей микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей, были изучены особенности микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у 8147 детей от 1 года до 17 лет 11 месяцев в 2016-2020 гг. Всего проанализировано 9624 результата микробиологического исследования мочи у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Среди нозологических вариантов микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы доля проб от пациентов с ИМВП составила 32,3% (n=1189), с острым пиелонефритом 23,5% (n=865) и с ХВПН 44,2% (n=1628). В диагностически значимом титре (>10^3 КОЕ/мл) бактериурия определялась в 38,25% (n=3682) пробах, полученных от 2932 пациентов. В большинстве проб был получен рост грамотрицательной флоры 72,3% (n=2663), грамположительная флора составила 27,7% (n=1019).

Пятилетний микробиологический мониторинг у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы показал, что частота обнаружения различных штаммов уропатогенов периодически меняется.

Наиболее значимые изменения по составу уропатогенов произошли в 2019 и 2020 годах, что, вероятно, связано с расширенным применением

антибактериальных препаратов в том числе у пациентов с подозрением или течением новой коронавирусной инфекции SARS-Cov-2.

Доминирующей микрофлорой у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы в 2016-2020 гг. были грамотрицательные бактерии 69,4-79,2%. Количество энтеробактерий (53,5%) было ниже, чем в исследовании «ДАРМИС-2018», что можно объяснить ограничением выборки пациентов в нашем исследовании до группы, потребовавшей госпитализации. Особенность выборки, также могла повлиять на большую частоту высева *Klebsiella pneumoniae* 24,3% и *Proteus mirabilis* 12,1%, за счет снижения доли *E. Coli* 55,9%. Грамположительная микрофлора в основном была представлена *Enterococcus faecali*s (48,7%), что также имело отличие от результатов исследовании «ДАРМИС-2018» и может объясняться не только особенностями выборки, но и значительно большом количеством оценённых изолятов мочи в проведенном нами исследовании.

В 2019 и 2020 годах отмечено значительное увеличение частоты выявления изолятов, продуцирующих ESBL, как среди представителей энтеробактерий, так и других грамотрицательных бактерий. Опасной является и ситуация с выявлением в 2019 и 2020 году у пациентов, поступающих в нефрологические и урологические отделения стационара, штаммов *Klebsiella pn.* продуцирующих одновременно ESBL и CP. Схожие тенденции по увеличению доли продуцентов ESBL и CP получены в исследовании «ДАРМИС-2018». С 2019 года отмечается значительное снижение антибиотикочувствительности энтеробактерий к цефалоспоринам III-IV поколения, что существенно влияет на их эффективность при эмпирическом применении для терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы.

Штаммы *E. coli* и *Klebsiella pneumonia*, в том числе выделяющие β-лактамазы расширенного спектра, были не чувствительны к цефалоспоринам, однако сохраняли хорошую чувствительность к амоксициллин/клавуланату. Низкая нефротоксичность, сохранение хорошей чувствительности к

амоксицилин/клавуланату позволяет продолжить его применение в качестве этиотропной терапии эмпирического выбора для детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Наличие различных форм амоксицилин/клавуланата позволяет проводить ступенчатую терапию, что приемлемо для стационаров, однако тенденции к увеличению доли резистентных штаммов требует четкого соблюдения показаний, дозировок, кратности и длительности применения данного препарата как при ИМС, так и при других патологических состояниях. Для тяжелых форм пиелонефрита, актуальным является сохранение высокой эффективности меропенема.

Сложившиеся ситуация по увеличению доли пациентов, выделяющих уропатогены, продуцирующие ESBL и/или CP и продолжающимся периодом расширенного применения антибактериальных препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекциии SARS-Cov-2, требует регулярного контроля спектра уропатогенов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы и динамичного изменения алгоритма применения антибактериальных препаратов у стационарных пациентов.

На основании данных по спектру уропатогенов и их антибактериальной чувствительности разработан алгоритм применения антибиотиков и уросептиков при ИМВП (Рисунок 66) и ПН у стационарных больных (Рисунок 67).

Для терапии ИМВП препаратами эмпирического выбора могут являться, нитрофурантоин, фуразидин. При отсутствии эффекта и результатов микробиологического исследования мочи рекомендуется применение амоксицилин/клавуланата перорально в течение 5-7 дней.

Для эмпирического выбора препарата для лечения легких и среднетяжелых форм острого или рецидива хронического пиелонефрита можно рекомендовать амоксицилин/клавуланат перорально в течение 10-14 дней.

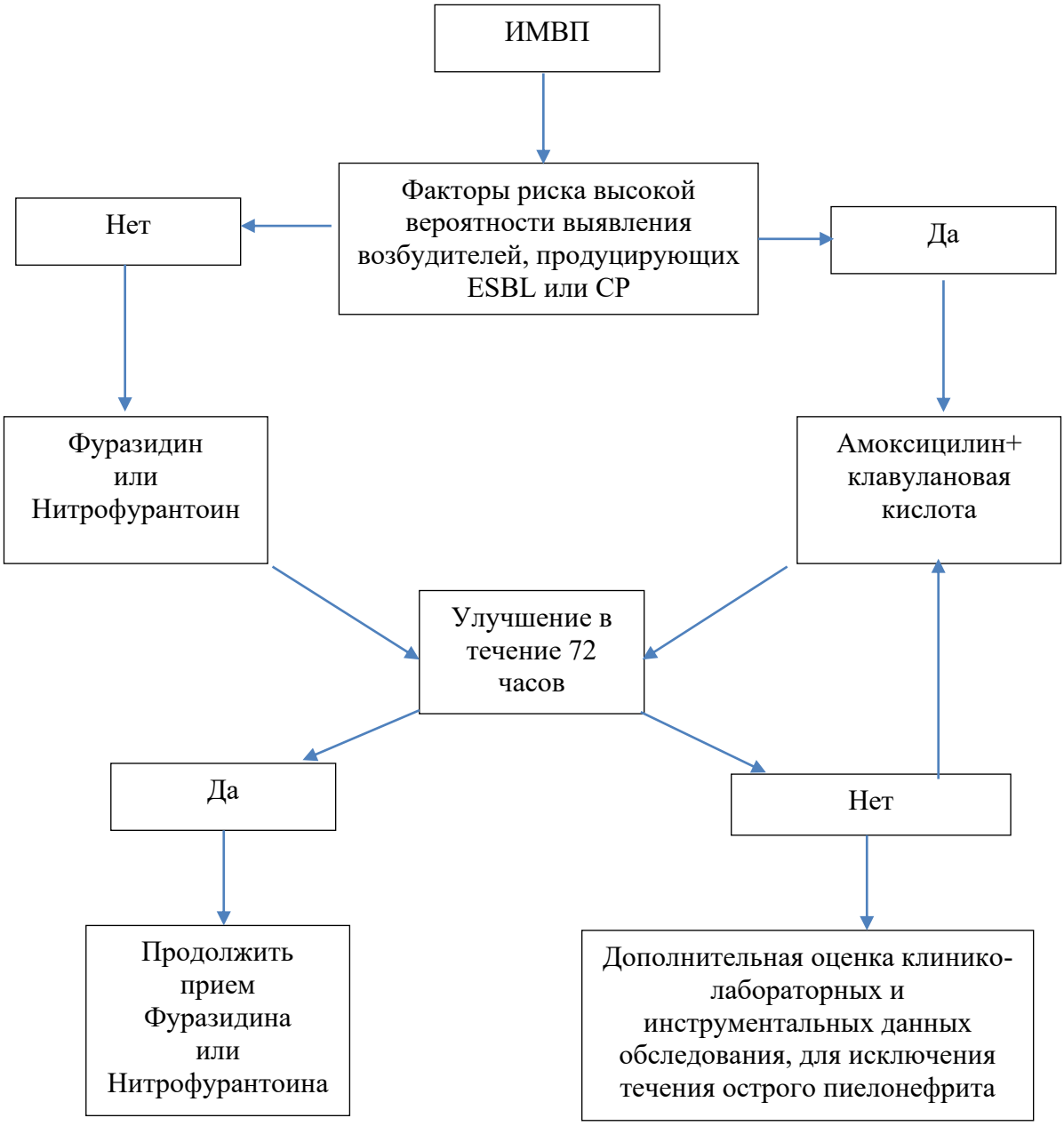


Рисунок 66 - Алгоритм выбора стартовой терапии у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей

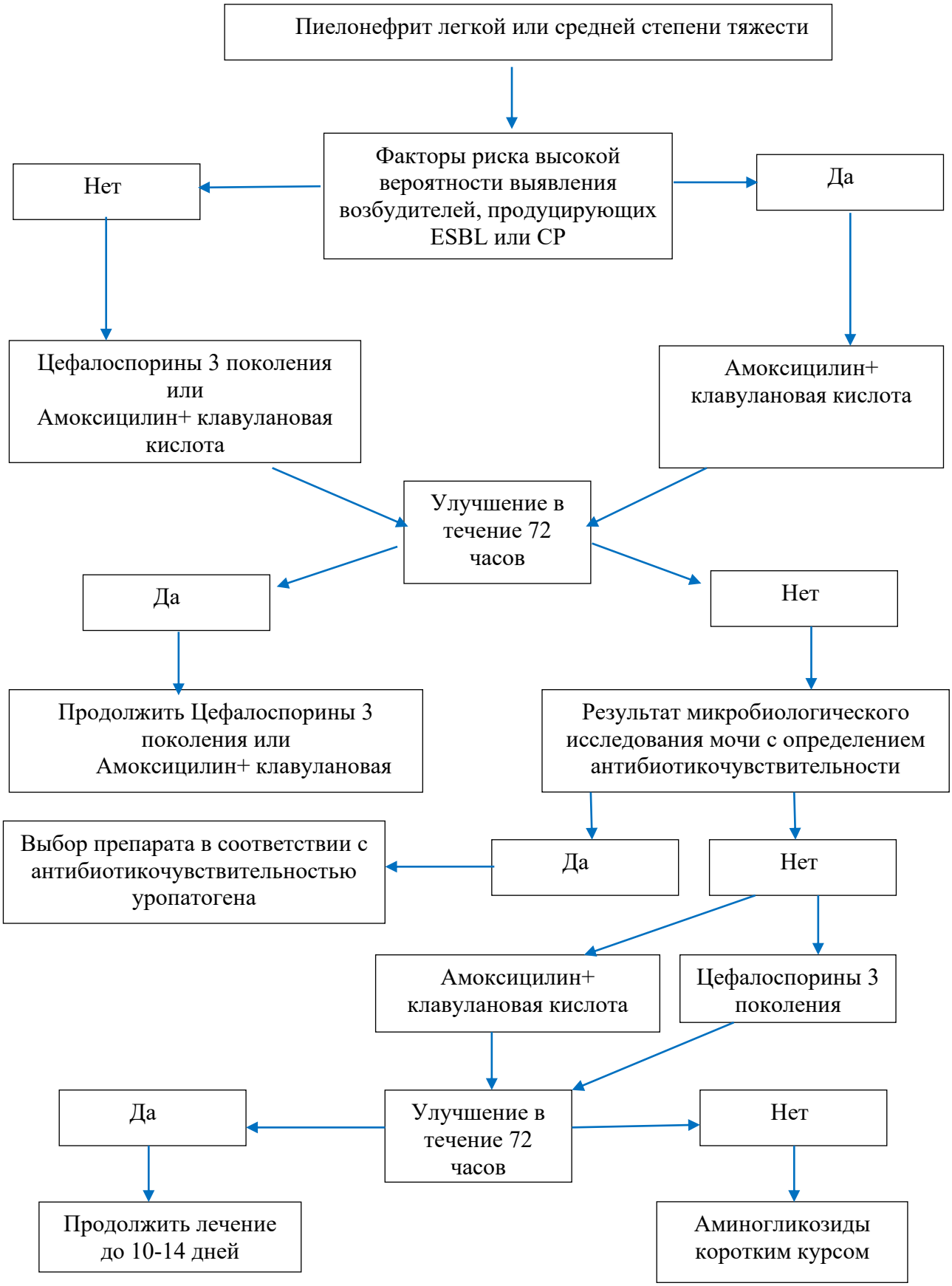


Рисунок 65 - Алгоритм выбора стартовой терапии у стационарных пациентов с различными формами пиелонефрита легкой и средней степени тяжести

При невозможности его применения возможно применение цефалоспоринов 3 поколения на 10-14 дней, однако в связи с повышением доли резистентных штаммов, важно обеспечить забор мочи для микробиологического исследования до начала применения антибактериальных препаратов, для дальнейшей своевременной коррекции антибактериальной терапии по результатам данного исследования. У пациентов с недостаточным ответом или отсутствием эффекта от антибактериальной терапии, при отсутствии бактериального роста или невозможности проведения микробиологического исследования, оптимально провести смену антибактериальной терапии на аминогликозиды, в частности амикацин коротким курсом не более 7 дней.

Пациентам с тяжелым течением пиелонефрита в качестве стартовой антибактериальной терапии возможно применение ступенчатой терапии амоксицилин/клавуланатом вначале внутривенно в течение 5-7 дней, затем прием препарата перорально до 14 дней. При отсутствии эффекта в первые 48-72 часа от начала проведения стартовой терапии, рекомендована смена антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования мочи или назначение аминогликозидов (амикацин), в случае дальнейшего ухудшения состояния или отсутствия положительной динамики перевод на карбопенемы.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость регулярного, массового, территориального исследования антибиотикочувствительности уропатогенных штаммов, с целью повышения эффективности эмпирической терапии, сдерживания антибиотикорезистентности и сокращения назначения неэффективных антибактериальных препаратов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, а также использования без необходимости антибиотиков из группы резерва.

Ранняя диагностика наличия и степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов с лейкоцитурий, особенно у детей раннего возраста, очень сложна, но их верификация позволяет своевременно подобрать адекватную терапию.

Данные литературы об эффективном использовании неинвазивных методов неоднозначны. Воспаление, возникающее на фоне тканевого повреждения, сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, при деструкции канальцев повышается экскреция ферментов, выявление которых в моче может свидетельствовать о его тяжести и активности фибротических процессов [73, 165, 241].

Поэтому для решения третьей задачи была изучена диагностическая значимость липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек у 436 детей с лейкоцитурией в качестве неинвазивного маркёра для оценки уровня поражения МС. После верификации диагноза пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 204 ребенка с диагнозом ПН и группа сравнения – 232 ребенка с диагнозом инфекция мочевыводящих путей. В группу контроля было включено 77 соматически здоровых детей.

Впервые показана высокая информативность оценки уровня экскреции Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой в моче с пересчетом на мг креатинина в качестве неинвазивного маркёра для оценки уровня поражения МС у детей с лейкоцитурией. Установлено, что уровень экскреции uNGAL/Cr был у детей основной группы статистически значимо выше (p=0,001), чем у пациентов с ИМВП. При сравнении с контрольной группой детей был выявлен статистически значимо более высокий уровень экскреции uNGAL/Cr как в основной группе (p=0,001), так и у пациентов из группы сравнения (p=0,01). Корреляционный анализ между длительностью лихорадки от начала проведения АБ терапии у детей основной группы выявил высокий уровень связи с уровнем uNGAL/Cr (r= 0,725, p=0,001), в группе сравнения теснота связи слабая (r=0,137, p=0,057). Получена заметная и высокая теснота корреляционной связи между uNGAL/Cr и уровнем лейкоцитов крови (r=0,685, p=0,001), а также с уровнем СРБ (r=0,808, p=0,001), которые относятся к «классическим» маркерам воспаления, рекомендованным для подтверждения ПН у пациентов с лейкоцитурией.

Проведение ROC-анализа между пациентами с подтвержденным течением ИМВП и пациентами с пиелонефритом, позволило определить оптимальное cut-off value uNGAL/Cr 2,1 нг/мг, при уровне чувствительности 96,6%, а специфичности 96,1%. Частотный анализ показал, что у пациентов основной группы уровень выше 2,1 нг/мг определялся с высокой частотой (q=0,96), а в группе сравнения не выявлено пациентов с уровнем выше 2,1 нг/мг uNGAL/Cr (p=0,001).

Подтверждена диагностическая ценность неинвазивного маркера uNGAL/Cr для ранней верификации уровня повреждения МС у детей с лейкоцитурией в острый период заболевания. Разработан алгоритм использования uNGAL/Cr в качестве дополнительного неинвазивного маркера оценки уровня повреждения МС у детей с лейкоцитурией (Рисунок 68).

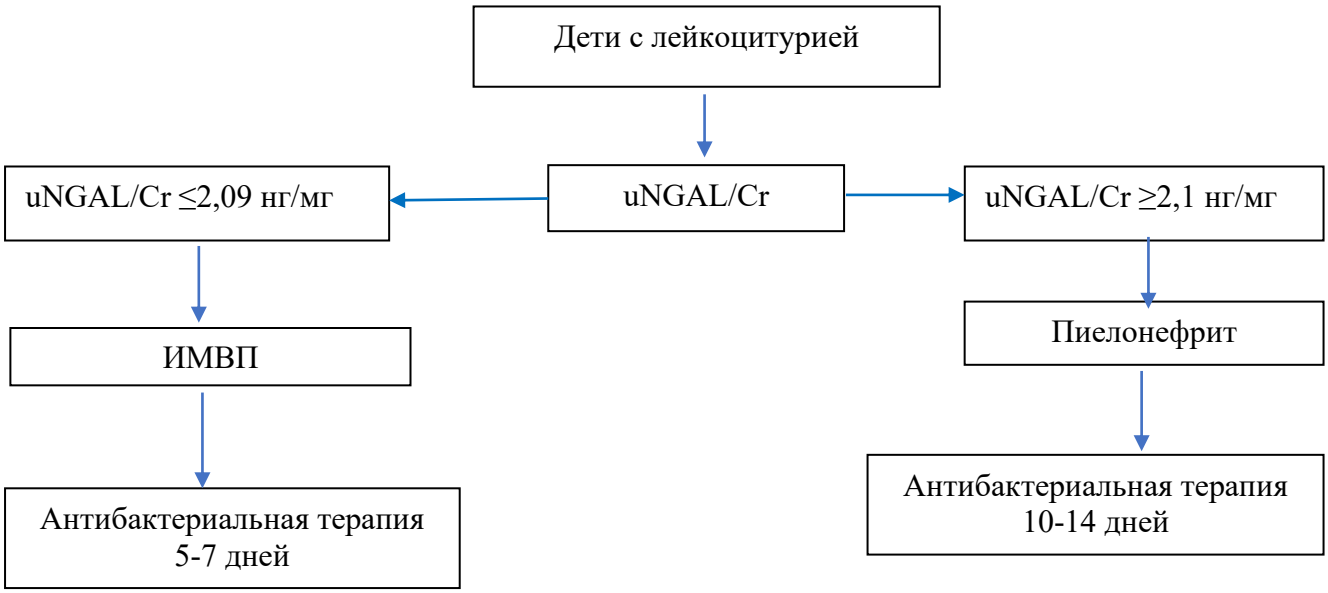


Рисунок 68 - Алгоритм использования uNGAL/Cr при лейкоцитурии у детей.

Также была проведена оценка диагностической значимости экскреции uKIM-1/Cr у детей с лейкоцитурией. Установлено, что уровень экскреции uKIM-1/Cr у детей основной группы был статистически значимо выше (p=0,001), чем у детей с ИМВП. При сравнении уровня uKIM-1/Cr у детей основной и

контрольной групп была выявлена статистически значимая разница (p=0,001), в то же время. статистически значимой разницы между группой сравнения и контрольной группой не было выявлено (p=0,06).

Определено оптимальное cut-off value uKIM-1/Cr 0,0004 нг/мг, для верификации пиелонефрита (чувствительность 85,9%, специфичность 77,2%). Частота выявления мочевого уровня uKIM-1/Cr равного или больше 0,0004 нг/мг у детей с течением пиелонефрита составила *q*=0,71, что позволило рекомендовать данный метод только в качестве дополнительного маркера к uNGAL/Cr, для верификации уровня поражения мочевой системы у пациентов с лейкоцитурией.

Определение диагностической значимости и динамики неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов у пациентов с различными формами пиелонефрита проведено у 90 детей. По результатам проспективного наблюдения в группу А вошло 30 пациентов с дебютом острого пиелонефрита без пороков развития ОМС, признаков нарушения уродинамики и метаболических изменений, у которых в течение 36 и более месяцев не отмечалось рецидивов пиелонефрита или признаков его латентного течения. Группу В составили 30 пациентов с дебютом острого пиелонефрита, у которых в течение 36 месяцев наблюдения отмечен один или более рецидивов пиелонефрита. Группа С состояла из 30 детей с рецидивирующим течением ХВПН и наличием рецидива заболевания на момент включения в исследование.

Установлено, что до начала антибактериальной терапии минимальная степень микробно-воспалительных изменений в тубулоинтерстициальной ткани по оценке уровня экскреции uNGAL/Cr выявлена у детей с острым ПН (группа А), в группе В уровень uNGAL/Cr был в 3 раза выше (p <0,001), а максимально высокие показатели отмечались у пациентов с ХВПН (группа С) (p <0,001 при сравнении с группой А, p=0,027 при сравнении с группой В). Полученные достоверные различия между группой А и группой В свидетельствуют о том, что у детей с рецидивирующим течением пиелонефрита уже в дебюте заболевания присутствуют факторы, способствующие более выраженному повреждению

тубулоинтерстициальной ткани почек. Вероятно, что наличие дополнительных условий в мочевой системе (нарушение уродинамики, метаболические изменения, дисплазия соединительной ткани и т.п.) способствуют увеличению степени повреждения паренхимы почек микробно-воспалительным процессом, что подтверждается статистически значимой разницей (p=0,001) между группами A и B при динамической оценке уровня uNGAL/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии. Следовательно, уровень uNGAL/Cr можно использовать для верификации группы пациентов, угрожаемых по развитию рецидивирующего течения ПН, что важно для разработки индивидуального плана диспансерного наблюдения и проведения противорецидивного лечения после завершения основного курса антибактериальной терапии у пациентов с дебютом острого ПН.

Подтверждена возможность использования uNGAL/Cr, исследованного до начала антибактериальной терапии, для раннего выявления уже в дебюте острого ПН больных с высоким риском рецидивирования заболевания. Оптимальное cut-off value uNGAL/Cr составило 3,9 нг/мг, чувствительность 74%, специфичность 80% при оценке до начала антибактериальной терапии. При оценке на 10-14 день антибактериальной терапии оптимальное cut-off value uNGAL/Cr составило 1,9 нг/мг, чувствительность 70%, специфичность 70%.

Через 12-16 недель от момента включения в исследование произошло статистически значимое снижение уровня экскреции uNGAL/Cr во всех группах наблюдения (p=0,01). В группе A отсутствовала статистически значимая разница при сопоставлении с контрольной группой (p=0,07), что может свидетельствовать о купировании микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани и завершении репаративных процессов. В данный период исследования сохранились статистически значимые различия между уровнем мочевой экскреции NGAL/Cr в контрольной группе и у больных из групп B и C (p=0,01 и p=0,01, соответственно), с отсутствием статистически значимой разницы между группами B и C (p=0,06).

Установлено, что в периоде ремиссии у всех детей группы А отмечалась нормализация уровня uNGAL/Cr. При этом у части пациентов группы В и группы С выявлялся повышенный уровень uNGAL/Cr при отсутствии изменений в общепринятых лабораторных показателях: общий анализ мочи и клинический анализ крови. Это можно расценивать как сохранение микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек на фоне отсутствия патологических изменений в общепринятых лабораторных показателях. По данным литературы оценка мочевого уровня uNGAL/Cr у пациентов с различными формами пиелонефрита в периоде ремиссии ранее не проводилась.

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является «золотым» стандартом диагностики поражения почечной паренхимы и определения количества и локализации очагов нефросклероза [116, 324].

Установлена зависимость между уровнем экскреции uNGAL/Cr и количеством почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев. Для формирования когорты пациентов, нуждающихся в проведении статической ДМСА-нефросцинтиграфии после перенесенного пиелонефрита, в качестве маркера можно использовать высокий уровень экскреции uNGAL/Cr в острый период заболевания. Учитывая отсутствие данных по оценке мочевого уровня uNGAL/Cr в периоде ремиссии у пациентов, перенесших тяжелое течение острого пиелонефрита или рецидив ХВПН, необходимы дополнительные исследования динамики экскреции uNGAL на больших группах пациентов для оценки возможности разработки неинвазивной методики мониторирования состояния тубулярного отдела нефрона.

При изучении особенностей мочевой экскреции молекулы повреждения почек, как маркера гипоксических изменений в почечных канальцах было выявлено, что повышение его уровня, характерно для пациентов с дебютом рецидивирующего течения острого пиелонефрита и детей с рецидивом ХВПН. На фоне проведения антибактериальной терапии во всех группах наблюдения

выявлено снижение мочевого уровня KIM-1/Cr (p=0,01). Следовательно, повышенный мочевой уровень KIM-1/Cr, исследованный до начала АБ терапии, свидетельствует о более тяжелом поражении тубулоинтерстициальной ткани почек, что подтверждается статистически значимо (p=0,019) более частым его повышением среди пациентов с 3-мя и более очагами нефросклероза, по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии, в отличие от пациентов не сформировавших очагов нефросклероза или сформировавших 1-2 очага. Выявление мочевого уровня uKIM-1/Cr более 0,007 нг/мг (чувствительность 85,7%, специфичность 73,5%) у пациентов с ПН позволяет относить их к группе высокого риска по развитию 3-х и более очагов нефросклероза, что может являться критерием отбора группы пациентов, нуждающихся в проведении статической нефросцинтиграфии через 6 месяцев после дебюта или рецидива пиелонефрита. Оценка uKIM-1/Cr на 10-14 день АБ терапии не информативна.

Выраженность тубулоинтерстициального фиброза коррелирует с нарушением выделительной функции почек, следовательно, определение маркеров фиброгенеза, может стать надежными индикатором прогрессирования патологического процесса в паренхиме почек [245, 263].

Исследована динамика экскреции ангиотензина II, как медиатора, способного влиять на процессы воспаления, пролиферации и фиброгенеза у детей с различными формами ПН. Экскреция uAngII/Cr, исследованная до начала антибактериальной терапии, была статистически значимо повышена во всех группах (группа А – p=0,002, группа В – p=0,001, группа С – p=0,001) при сравнении с контрольной группой. Наиболее высокие уровни uAngII/Cr были характерны для пациентов групп В и С. На фоне проведения АБ терапии отмечено значимое снижение медианы уровня uAngII/Cr (p <0,001), однако при сравнительном анализе более высокие уровни (p <0,001) сохранялись в группах В и С (p <0,001). При исследовании уровней uAngII/Cr через 12-16 недель в группе А не выявлено значимой разницы с контрольной группой (p=0,067), а у пациентов групп В (p=0,01) и, особенно, С (p <0,001) сохранялась высокая экскреция.

Наименьший уровень снижения экскреции AngII/Cr отмечался у детей с 6-8 очагами нефросклероза. При исследования уровня uAngII/Cr до начала АБ терапии (uAngII/Cr 0,52 пг/мг) его чувствительность и специфичность составляли 100%, на 10-14 день АБ терапии (оптимальное cut-off value – 0,25 пг/мг) сохранялась высокие чувствительность 80% и специфичность 90%.

Исследование uAngII/Cr в дебюте ПН позволяет выявлять детей с высоким риском рецидивирующего течения и требующих в дальнейшем углубленного обследования для раннего выявления причин рецидирования, не выявленных в остром периоде, и оптимизации плана лечения и диспансерного наблюдения.

На основании проведения корреляционного анализа показано, что общепринятые маркеры воспаления не отражают активность процессов фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани у детей независимо от формы ПН. Важно отметить, что мочевой уровень uNGAL/Cr имеет высокую тесноту корреляционной связи с uAngII/Cr, а следовательно, может косвенно отражать активность процессов фиброгенеза у пациентов с ПН.

С помощью метода линейной регрессии была разработана прогностическая модель, характеризующая зависимость uAngII/Cr от uNGAL/Cr.

$$Y_{\text{до АБ терапии AngII/Cr}} = 0{,}107 \times X_{\text{uNGAL/Cr до АБ терапии}} + 0{,}805$$

При увеличении показателя uNGAL/Cr до начала АБ терапии на 1 нг/мг следует ожидать увеличение показателя uAngII/Cr, исследованного до начала АБ терапии, на 0,107 пг/мг.

Таким образом, уровень uNGAL/Cr в большей мере отражает активность и тяжесть микробно-воспалительных изменений тубулоинтерстициальной ткани, а дополнительная оценка uAngII/Cr позволяет оценить выраженность фиброзирующих процессов в ткани почек.

При оценке мочевого уровня трансформирующего фактора роста β1, исследованного до начала АБ терапии, во всех группах при сравнении с контрольной группой отмечалось повышение экскреции. При этом минимальный

уровень uTGF-β1/Cr отмечался у пациентов группы А, а в группах В (p=0,016) и, особенно, С (p=0,001) – был статистически значимо повышен.

При всех вариантах течения ПН выявлено отсроченное увеличение синтеза профиброгенного маркера TGF-β1 на 10-14 день АБ терапии (p <0,001, для всех групп наблюдения). Полученная динамика экскреции uTGF-β1/Cr может свидетельствовать об отсроченной стимуляции выработки TGF-β1 за счет активного синтеза AngII в почечной ткани на ранних этапах проведения АБ терапии. При оценке uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от включения в исследование позволило выявить сохраняющиеся статистически значимые различия в группах А (p=0,003), В (0,001) и С (p=0,001). Минимальный уровень отмечался у пациентов с острым ПН, а максимальный – у детей с ХВПН. На всех этапах наблюдения наиболее высокий уровень uTGF-β1/Cr отмечался у пациентов с ХВПН.

Подтверждена возможность использования оценки уровня uTGF-β1/Cr, исследованного до начала АБ терапии, для прогнозирования рецидивирования ПН уже в дебюте заболевания. При уровне uTGF-β1/Cr 5,44 пг/мг (чувствительность 80%, специфичность 100%), прогнозируется высокий риск рецидивирования ПН, что обосновывает использование противорецидивной терапии и углубленное обследование в период ремиссии заболевания. При оценке на 10-14 день АБ терапии оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 31,2 пг/мг (чувствительность 83,3%, специфичность 100%), что также позволяет его использовать для прогнозирования рецидивирующего течения ПН еще в период дебюта заболевания. Отмечается увеличение чувствительности теста, при сохранении 100% специфичности, что позволяет говорить о большей информативности исследования uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии, чем при исследовании uTGF-β1/Cr до начала АБ терапии.

При отсутствии возможности оценки уровня uTGF-β1/Cr на 10-14 день АБ терапии, сохраняется возможность прогнозирования рецидивирующего течения ПН, с помощью оценки уровня uTGF-β1/Cr через 12-16 недель от дебюта

заболевания. Оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr 29,5 пг/мг при специфичности 73,3% и чувствительности 86,7%. Однако в данный временной промежуток чувствительность и специфичность исследования, ниже, чем до начала и на 10-14 день АБ терапии.

При оценке uTGF-β1/Cr между группами В и С на 10-14 день АБ терапии оптимальное cut-off value uTGF-β1/Cr для верификации рецидива хронического микробно-воспалительного процесса составило 125,7 пг/мг, чувствительность 90%, специфичность 86,7%. Через 12-16 недель cut-off value uTGF-β1/Cr составило 29,5 пг/мг при специфичности 73,3% и чувствительности 86,7%, что делает возможным верификацию хронического ПН в поздние сроки.

С помощью метода линейной регрессии была разработана прогностическая модель, характеризующая зависимость uTGF-β1/Cr от uNGAL/Cr. Наблюдаемая зависимость между уровнями uTGF-β1/Cr и uNGAL/Cr до начала АБ терапии описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{uTGF-β1/uCr до АБ терапии}} = 3{,}207 \times X_{\text{uNGAL/Cr до АБ терапии}} - 4{,}431$$

При увеличении показателя uNGAL/Cr до АБ терапии на 1 нг/мг следует ожидать увеличение показателя uTGF-β1/Cr до АБ терапии на 3,21 пг/мг.

Проведена оценка чувствительности и специфичности данной прогностической модели. Чувствительность составила 87,5%, специфичность 90,2%, что подтверждает возможность использования данной формулы для расчета предполагаемого уровня экскреции uTGF-β1/Cr на основании уровня экскреции uNGAL/Cr до АБ терапии у детей с различными формами ПН.

У детей с дебютом острого ПН и рецидивом ХВПН выявлена заметная и высокая степень корреляционной связи между uNGAL/Cr и uAngII/Cr ($r=0{,}77$; $p<0{,}001$), uNGAL/Cr и uTGF-β1/Cr ($r=0{,}86$; $p<0{,}001$) uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr ($r=0{,}95$; $p<0{,}001$) до начала проведения АБ терапии. Своевременная и адекватная АБ терапия дебюта или рецидива ПН позволит снизить распространённость микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани, что, в

свою очередь, может уменьшить выраженность фиброзирующих процессов в почечной паренхиме.

Разработка оптимальных схем противорецидивного лечения ПН позволит уменьшить частоту обострений, что предотвратит формирование новых очагов нефросклероза и снизит темпы прогрессирования ХБП [178, 228, 378].

Для решения четвертой задачи проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных подгруппах по оценке целесообразности назначения и переносимости растительных препаратов для пролонгирования этапа санации мочевой системы у детей с острым ПН, а также эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения рецидивов у детей с хроническим ПН. Распределение детей на подгруппы в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии представлено в главе материалы и методы исследования.

У пациентов с дебютом острого ПН пролонгирование этапа санации МС препаратом, представляющим комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale*, по завершении курса АБ терапии позволило увеличить медиану длительности безрецидивного периода с 8,5 до 18 месяцев. Полученные данные обосновывают использование повторных курсов противорецидивной терапии через 12 месяцев у детей, перенесших дебют ПН. Среди пациентов с рецидивирующим течением после дебюта острого ПН однократный рецидив в течение 24 месяцев наблюдения отмечен у 45% детей (9 из 20). Двукратное рецидивирование ПН было у 35% (7 из 20), три рецидива были зарегистрированы у 20% (4 из 20) пациентов. В подгруппе 1А с одинаково часто выявлялись пациенты, имевшие 1 и 2 рецидива, в подгруппе 1Б чаще встречались пациенты с однократным рецидивом, трёхкратное рецидивирование ПН за 24 месяца наблюдения отмечено с одинаковой частотой. По результатам дообследования у всех детей выявлены нарушения уродинамики или метаболические изменения, способствовавшие рецидивирующему течению ПН.

Проведено сопоставление уровней uNGAL, исследованного до начала АБ терапии, у детей в дебюте ПН с и без рецидивирования процесса на протяжении последующих 24 месяцев наблюдения. В подгруппе детей с рецидивирующим течением ПН уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии, был статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем у детей без рецидивов заболевания, что свидетельствует о более тяжелом повреждении тубулоинтерстициальной ткани, которое обусловлено микробно-воспалительным процессом на фоне нарушения уродинамики или метаболических изменений. Повышение мочевого уровня uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина (чувствительность 84%, специфичность 90%), исследованного до начала АБ терапии, у пациентов с дебютом острого ПН, позволяет отнести их к группе риска по рецидивирующему течению ПН, что обосновывает раннее углубленное обследование этих детей для исключения врожденных аномалий развития и обменных нарушений, а также проведение курсов противорецидивной терапии.

Проведена оценка прогностической ценности мочевого уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей с дебютом острого ПН в зависимости от наличия рецидивирования с целью выявления детей, нуждающихся в проведении дополнительного обследования и противорецидивной терапии.

На основании полученных данных разработан алгоритм раннего выявления группы риска по рецидивирующему течению ПН в дебюте заболевания для выбора тактики диспансерного наблюдения и проведения противорецидивной терапии (ПРТ) (Рисунок 69).

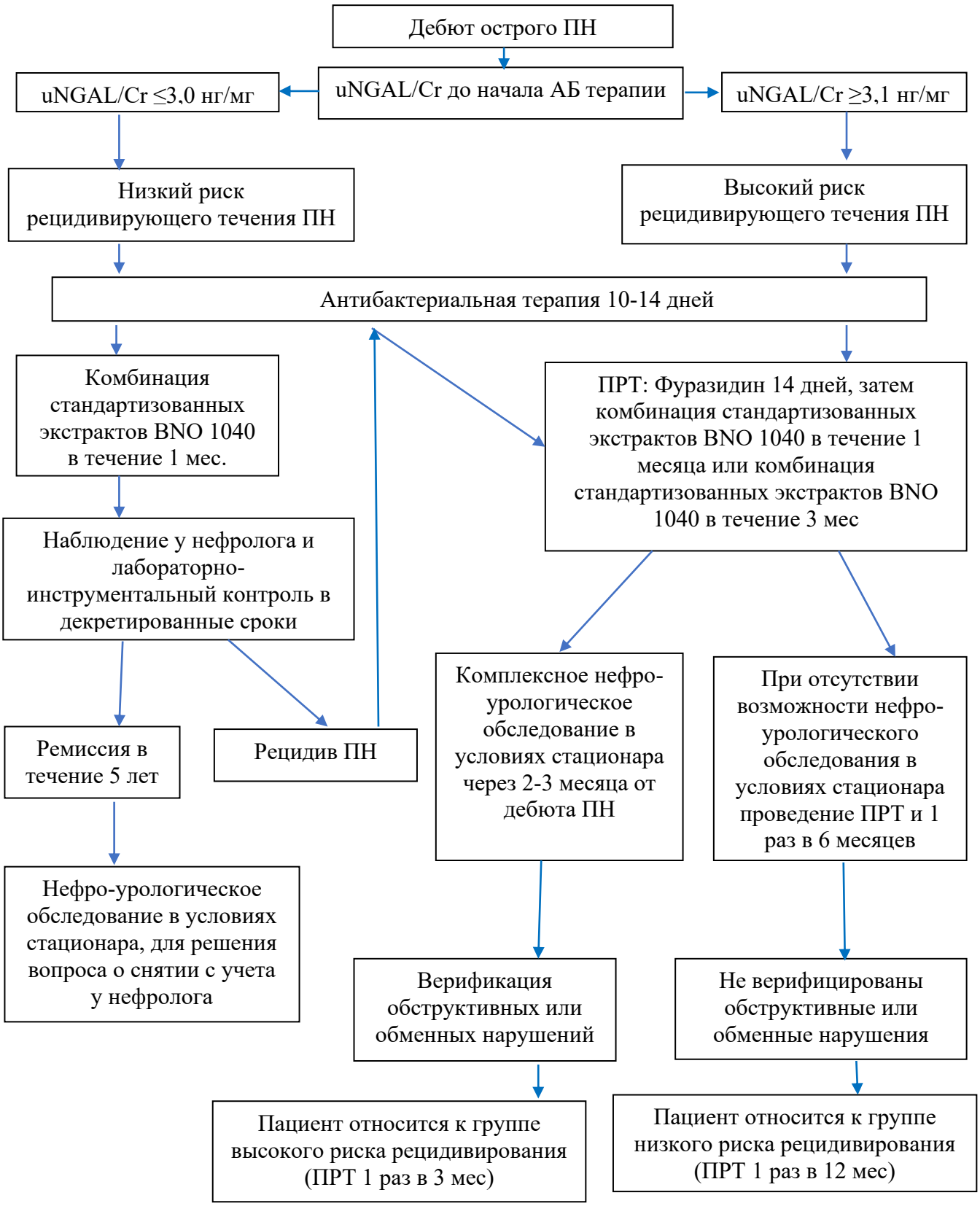


Рисунок 69 - Алгоритм наблюдения детей с дебютом острого ПН

Проведена оценка прогностической ценности мочевого уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей с ХВПН: у 122 детей без рецидивов, у 36 детей с рецидивами ПН в течение 24 месяцев. При рецидивировании ХВПН в течение 24 месяцев мочевой уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии был статистически значимо выше (p=0,001).

Разработан алгоритм прогнозирования частоты рецидивов ХВПН и выбора тактики противорецидивной терапии (Рисунок 70).

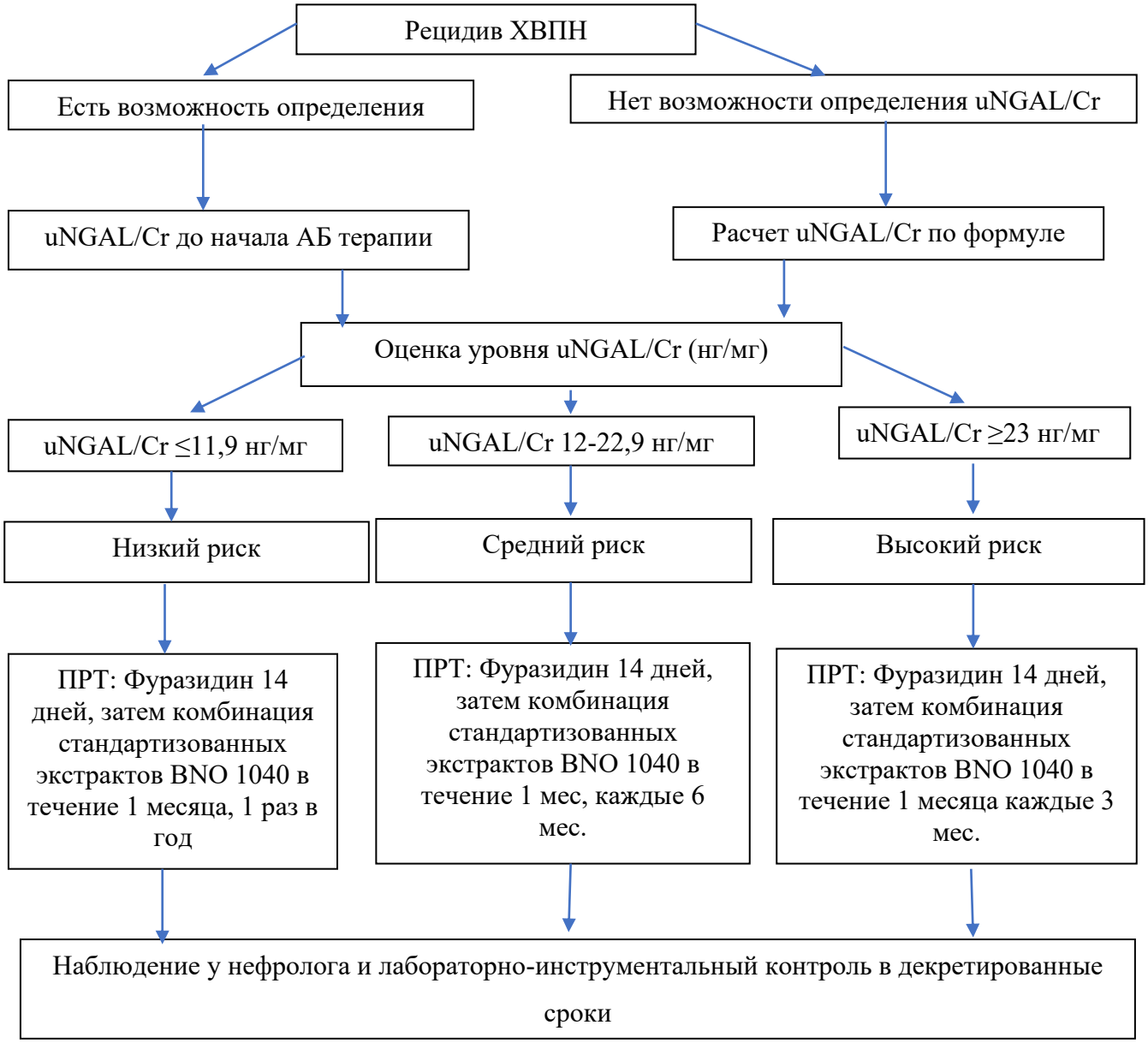


Рисунок 70 - Алгоритм прогнозирования частоты рецидивов ХВПН для выбора тактики противорецидивной терапии.

При уровне uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей с рецидивом ХВПН от 12 до 22,9 нг/мг креатинина прогнозируется средний риск рецидива и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 6 месяцев. Если уровень uNGAL/Cr более 23 нг/мг креатинина прогнозируется часто рецидивирующее течение заболевания и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 3 месяца. Для пациентов с хроническим вторичным ПН, относящихся к группе низкого риска по рецидивирующему течению (мочевой уровень NGAL/Cr менее 12 нг/мг), рекомендуются более редкие курсы противорецидивной терапии (каждые 12 месяцев).

Для пациентов с рецидивом ХВПН, включение в противорецидивную терапию комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в течение 1 месяца после 2-х недельного курса фуразидина, позволяет увеличить длительность безрецидивного периода (с 13 до 16 месяцев) и снизить риски (в 1,9 раза) рецидивирования ХВПН при частоте противорецидивных курсов терапии 1 раз в 12 месяцев.

Противорецидивная терапия, состоящая из 2-х недельного курса фуразидина и комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 *Centaurii herba, levistici radix u Rosmarinus officinale* в течение 1 месяца каждые 6 месяцев, позволяет увеличить медиану длительности безрецедивного периода до 22-х месяцев и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива (при сравнении с группой детей с ХВПН, не получавшей противорецидивную терапию).

Таким образом, полученные результаты исследования, позволяют проводить ранжирование пациентов по степени риска рецидивирования ХВПН, для дифференцированного подхода к определению частоты противорецидивной терапии на основании исследования мочевого уровня NGAL/Cr до начала АБ терапии.

Построена прогностическая модель, характеризующая зависимость uNGAL/Cr до начала АБ терапии от количества рецидивов до момента включения в исследование.

Наблюдаемая зависимость uNGAL/Cr до начала АБ терапии от количества рецидивов до момента включения в исследование описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{uNGAL/Cr} = 9{,}72 \times X_{\text{кол-во рецидивов в год}} + 3{,}751$$

При увеличении показателя «количество рецидивов до момента настоящего рецидива» на 1 следует ожидать увеличение показателя uNGAL/Cr на 9,72. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 37% факторов, оказывающих влияние на значение показателя uNGAL/Cr до начала АБ терапии.

Проведена оценка чувствительности и специфичности данной формулы, для расчета использованы данные, полученные при оценке анамнеза у пациентов с ХВПН. Для данной прогностической модели чувствительность составила 88,3%, а специфичность 91,1%, что подтверждает возможность использования данной формулы для расчета предполагаемого уровня экскреции uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей с рецидивом ХВПН и оценки риска рецидивирования ХВПН, для дифференцированного подбора схемы противорецидивной терапии.

Также построена прогностическая модель вероятной частоты рецидивов ХВПН в последующие 24 месяца, от момента включения в исследование, в зависимости от уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии.

Наблюдаемая зависимость количества рецидивов ХВПН в последующие 24 месяца от уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{прогнозируемая. частота рецидивов}} = 0{,}044 \times X_{uNGAL/Cr} + 0{,}649$$

При увеличении uNGAL/Cr на 1 следует ожидать увеличения частоты рецидивов на 0,044. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 33,1% факторов, оказывающих влияние на частоту

рецидивирования ХВПН. Проведена оценка чувствительности и специфичности данной формулы, для расчета использованы данные, полученные при наблюдении за пациентами из подгруппы 2Д. Для данной прогностической модели чувствительность составила 79,8%, а специфичность 88,6%, что подтверждает возможность использования данной формулы для прогнозирования вероятной частоты рецидивирования с целью выделения подгруппы риска и дифференцированного подбора схемы противорецидивной терапии.

Прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывались с помощью метода парной линейной регрессии.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость проведения противорецидивной терапии пациентам с ХВПН, а также прогностическую ценность исследования мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии у пациентов как с острым, так и с хроническим ПН. Дифференцированная оценка мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии позволяет прогнозировать степень риска рецидивирования ПН, а, следовательно, индивидуально определять необходимость углубленного обследования детей с дебютом острого ПН или подбирать индивидуальную частоту противорецидивной терапии у детей с ХВПН.

Дети с ХВПН и с рецидивирующим течением ПН после дебюта заболевания в зависимости от имеющихся уродинамических или метаболических нарушений будут нуждаться в дополнительной терапии, в соответствии с выявленными патологическими изменениями.

В 2019 году мир столкнулся с проблемой распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом, – COVID-19 как среди взрослого населения, так и среди детей [143, 400].

Для вируса SARS-CoV-2 характерна специфическая трехмерная структура белка, имеющая сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2. Поэтому клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут

выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [235]. В уротелии мочевого пузыря АПФ-2-положительные клетки составляют 2,4%, а в проксимальных извитых канальцах – 4%. Следовательно, мочевая система может быть подвержена высокому риску инвазии SARS-CoV-2 [402]. В связи с этим важным является изучение особенностей течения острого ПН у детей, перенесших COVID-19.

Решение пятой задачи по разработке алгоритмов ранней диагностики и прогнозирования течения различных форм ПН у детей происходило по результатам, полученным при решении первой, второй, третьей, четвертой и пятой задачи. Разработанные алгоритмы представлены на схемах 1-7 и апробированы и внедрены в работу нефрологического, урологических, инфекционных отделений, а также консультативной поликлиники ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы».

Для решения шестой задачи было проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах между пациентами с дебютом острого П после перенесенной инфекции COVID-19 (основная группа) и без таковой (группа сравнения). Для пациентов, перенесших COVID-19, в клинической картине дебюта ПН ведущими симптомами являлся болевой и астенический синдром на фоне фебрильной или субфебрильной лихорадки, примерно у трети пациентов отмечались дизурические жалобы.

У 22,2% пациентов, перенесших COVID-19 (8 из 36 детей), потребовалась смена стартовой АБ терапии. Из них у 6 детей (16,7%) диагностирован апостематозный ПН (количество апостем от 1 до 7 по данным КТ почек). В группе сравнения только у 1 ребенка (2,1%) был выявлен апостематозный ПН (3 апостемы по данным КТ почек), что потребовало смены стартовой АБ терапии.

Для детей, перенесших COVID-19, был характерен более высокий уровень протеинурии до начала АБ терапии ($p=0,03$) и на 7-8 день антибактериальной терапии ($p=0,001$), чем в группе сравнения. В группе детей, перенесших COVID-

19, значимо выше был уровень эритроцитурии (p=0,002). Выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и эритроцитурией (r=0,373; p=0,001), а также протеинурией (r=0,332; p=0,042). Наиболее часто нарушения концентрационной функции почек были зафиксированы у детей, перенесших COVID-19 (гипостенурия, p=0,001, никтурия, p=0,02). У пациентов основной группы выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и частотой выявления гипостенурии (r=0,357; p=0,03). У детей, перенесших COVID-19, был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, уровень СРБ (p=0,03) и прокальцитонина (p=0,01). В дебюте пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, уровень фибриногена в крови было статистически значимо выше (p=0,017), чем в группе сравнения.

У пациентов, перенесших COVID-19 уровень uNGAL/Cr, исследованный до начала АБ терапии и на фоне ее проведения был статистически значимо более выше (p<0,001). Выявлена заметная корреляционная связь между уровнем uNGAL/Cr до АБ терапии и IgG к SARS-CoV-2 (r= 0,631; p=0,001).

Следовательно, для пациентов с острым ПН, перенесших COVID-19, была характерна более высокая частота развития апостематозного ПН, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, высокая частота и больший уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалось снижение концентрационной функции почек, а также характерно более значимое повышение уровней СРБ, прокальцитонина и uNGAL/Cr, чем у детей группы сравнения.

Доказаны долгосрочные эффекты воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей, перенесших COVID-19. С учетом полученных данных, в план диспансерного наблюдения пациентов с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19, целесообразно включить определение СКФ, СРБ, показателей коагулограммы, а также uNGAL/Cr через 3 месяца от дебюта ПН, с целью своевременной оценки рисков формирования ХБП.

Проведенное исследование позволило систематизировать и выявить новые медико-биологические факторы риска развития и течения различных форм пиелонефрита у детей. Были обнаружены особенности микробного спектра мочи и разработаны алгоритмы применения антибиотиков и уросептиков при ИМВП, остром и хроническом ПН у стационарных больных с учетом риска выявления штаммов, продуцирующих ESBL. Установлена диагностическая значимость исследования мочевого уровня NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF-β1/Cr, позволяющая оценить уровень и тяжесть поражения почек у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. На основании результатов исследования мочевых уровней NGAL/Cr, AngII/Cr и TGF-β1/Cr разработаны алгоритмы оценки тяжести течения и прогнозирования вероятности рецидивирования ПН для дифференцированного подхода к применению различных схем противорецидивной терапии и тактике диспансерного наблюдения у детей с различными формами пиелонефрита. Выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, что позволит оптимизировать план обследования и разработать схему диспансерного наблюдения данных пациентов.

Таким образом, решена научная проблема по созданию нового концептуального подхода направленного на прогнозирование течения, включая частоту рецидивирования и скорость прогрессирования почечного повреждения у детей с пиелонефритом, что позволило предложить индивидуальные программы диагностики, лечения и профилактики.

Выводы

1. Наиболее высокие риски развития хронического вторичного пиелонефрита отмечаются у детей, матери которых перенесли во время беременности угрозу прерывания беременности в первом триместре (более чем в 22 раза, $p<0,001$), заболевания или состояния, потребовавшие применения во время беременности низкомолекулярных гепаринов (более чем в 20 раз $p<0,001$) или развилась хроническая внутриутробная гипоксия плода (более чем в 15 раз. Риск развития острого пиелонефрита у детей от матерей, перенесших урогенитальные инфекции, в 9 раз ($p<0,001$) выше, чем в контрольной группе.

2. У детей с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, кожи и желудочно-кишечного тракта, в 4,4 раза ($p<0,01$) повышается риск развития пиелонефрита.

3. У детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* установлен рост высева продуцентов β-лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы почти в 3 раза (с 3,5% в 2016-2017 гг. до 10,4% в 2019-2020 гг., $p=0,01$), что привело к значительному снижению антибиотикочувствительности энтеробактерий к цефалоспоринам III-IV поколения.

4. Установлено, что общепринятые маркеры воспаления (лейкоцитурия, лейкоцитоз, С реактивный белок, прокальцитонин) не отражают активность процессов воспаления и фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей независимо от формы пиелонефрита.

5. У пациентов с лейкоцитурией высокочувствительным неинвазивным маркером поражения тубулоинтерстициальной ткани почек является уровень uNGAL/Cr ($p<0,001$), определенный до начала антибактериальной терапии. При его мочевом уровне более 2,1 нг/мг креатинина диагностируется пиелонефрит (чувствительность 96,6%, специфичность 96,1%). Уровень uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина, позволяет с вероятностью 80% прогнозировать риск рецидивирующего течения, что обосновывает необходимость дополнительного

обследования этих пациентов для исключения аномалий ОМС и обменных нарушений.

6. Установлена высокая теснота корреляционной связи мочевых уровней NGAL/Cr и AngII/Cr (r=0,739, p <0,001), исследованных до начала антибактериальной терапии, и TGF-β1/Cr (r=0,803, p <0,001), определенного на 10-14 день антибактериальной терапии, с выраженностью процессов склерозирования в почечной паренхиме по данным статической нефросцинтиграфии, что позволяет оценить активность и выраженность нефросклеротических процессов, выделить группы высокого риска по прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза у детей с пиелонефритом.

7. Повышение мочевого уровня KIM-1/Cr более 0,007 нг/мг (p=0,01), исследованного до начала антибактериальной терапии, ассоциируется с риском развития 3-х и более очагов нефросклероза, диагностируемым по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии.

8. У детей, перенесших COVID-19, имеются особенности течения острого пиелонефрита: более тяжелое повреждение паренхимы почек – апостематозный нефрит определяется в 6 раз чаще (p=0,001), выявляется высокий сывороточный уровень прокальцитонина (p=0,01), частая и выраженная гематурия (p=0,002), протеинурия (p=0,03) и высокий уровень мочевой экскреции NGAL (p<0,001), в отличие от детей с острым пиелонефритом, но ранее не болевших COVID-19.

9. Применение противорецидивной терапии, с учетом риска рецидивов, позволило более чем в 2 раза увеличить длительность периода без реинфицирования у детей с дебютом острого пиелонефрита (p=0,01) и в 4 раза снизить частоту обострений хронического вторичного пиелонефрита (p=0,001).

Практические рекомендации

1. В группу высокого риска по развитию микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы рекомендуется включать детей с отягощенной наследственностью по заболеваниям и аномалиям органов мочевой системы и с неблагоприятно протекавшей у матери беременностью, а также наличие у матери заболеваний или состояний, потребовавших применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности.

2. Детям с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и кожи, в связи с высоким риском развития микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы рекомендуется регулярный контроль мочевого осадка и при необходимости, микробиологическое исследование мочи.

3. Детям, перенесшим микробно-воспалительное заболевание органов мочевой системы, вызванное штаммами *Escherichia coli и/или Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра или карбопенемазы, рекомендуется проводить динамический микробиологический контроль мочи, что улучшит как эпидемиологический надзор за резистентными микроорганизмами, так и повысит эффективность этиотропной терапии рецидивов.

4. Для ранней неинвазивной диагностики уровня повреждения мочевой системы у детей с лейкоцитурией рекомендуется определять мочевой уровень NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии. У детей с мочевым уровнем NGAL/Cr более 2,1 нг/мг с высокой степенью вероятности можно диагностировать течение бактериального тубулоинтерстициального поражения почек. При выявлении мочевого уровня uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина у больных с дебютом острого пиелонефрита рекомендуется, по завершении курса антибактериальной терапии проводить им противорецидивный курс, состоящий из последовательного применения фуразидина в течение 14 дней и затем комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 1 месяца или

только комбинации стандартизованных экстрактов BNO 1040 в течение 3 месяцев.

5. Для определения активности и выраженности фиброзирующих процессов в почечной паренхиме у детей с различными формами пиелонефрита рекомендуется определять мочевой уровень AngII/Cr до начала антибактериальной терапии или TGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии. Детей с дебютом острого пиелонефрита и мочевым уровнем AngII/Cr до начала антибактериальной терапии более 0,52 пг/мг и/или TGF-β1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии более 31,2 пг/мг, следует относить к группе высокого риска по рецидивированию пиелонефрита.

6. Для ранжирования пациентов по степени риска рецидивирования хронического вторичного пиелонефрита и дифференцированного подхода к определению частоты противорецидивной терапии рекомендуется проводить исследование мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии. При уровне uNGAL/Cr от 12 до 22,9 нг/мг креатинина прогнозируется рецидивирующее течение заболевания и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 6 месяцев. Если уровень uNGAL/Cr более 23 нг/мг креатинина прогнозируется часто рецидивирующее течение заболевания и в этом случае рекомендуется проводить курсы противорецидивной терапии каждые 3 месяца. Для пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом, относящихся к группе низкого риска по рецидивирующему течению (мочевой уровень NGAL/Cr менее 12 нг/мг), рекомендуются более редкие курсы противорецидивной терапии (каждые 12 месяцев).

7. При отсутствии возможности исследования uAngII/Cr или uTGF-β1/Cr рекомендуется использовать разработанные прогностические модели, отражающие зависимость uAngII/Cr и uTGF-β1/Cr от uNGAL/Cr для оценки активности и выраженности фиброзирующих процессов в почечной паренхиме у детей с различными формами пиелонефрита.

8. В комплекс обследования пациентов с дебютом пиелонефрита, перенесших ранее COVID-19, рекомендовано включать исследование сывороточных уровней прокальцитонина и фибриногена, а также мочевого уровня uNGAL/Cr. При динамическом наблюдении за данными пациентами, рекомендуется проводить контроль креатинина, СКФ, альбуминурии и uNGAL/Cr через 3 месяца от дебюта заболевания для своевременной оценки риска формирования хронической болезни почек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AngII - ангиотензин II

AUC - Area Under Curve – площадь под кривой

BMP-2- костный морфогенный белок-2

COVID-19 - новая коронавирусная инфекция вызванная вирусом SARS-CoV-2

CysC - цистатин С

CP - карбопенемазы

CUT-OFF VALUE - диагностически значимый уровень

Cr - креатинин

ESBLβ - лактамазы расширенного спектра

HBP - гепарин-связывающий белок

HSP-70- белок теплового шока-70

IL - интерлейкины

KIM-1 - молекула повреждения почек -1

LBP - липополисахарид-связывающий белок

MPV - средний объём тромбоцита

NAG - N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза

NGAL - липокалин 2 ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

NLR - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

TGF-β1 - трансформирующий фактор роста -β1

TNF-α - фактор некроза опухолей-альфа

WBC - общее количество лейкоцитов

АБ терапия - антибактериальная терапия

АПФ-2 - ангиотензинпревращающий фермент 2

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДМСА сцинтиграфия - статическая нефросцинтиграфия с 99 мТс димеркаптосукциновой кислотой

ЖКБ - желчекаменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗВУР - внутриутробного развития плода

ИМВП - инфекция мочевыводящих путей

ИМС - инфекция мочевой системы

ИМТ - индекс массы тела

ИИЗ – индекс интегрального захвата

МРТ- магнитно-резонансная томография

МКБ - мочекаменная болезнь

МНО - международное нормализованное отношение

МС - мочевая система

НДМП - нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

НМГ - низкомолекулярные гепарины

ОМС - органы мочевой системы

ОПП - острое почечное повреждение

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПКТ - прокальцитонин

ПМР - пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПН - пиелонефрит

ПРТ - противорецидивная терапия

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СР - карбопенемазы

СРБ - С-реактивный белок

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФН ЖКТ - функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

ХБП - хроническая болезнь почек

ХВГ - хроническая внутриутробная гипоксия

ХВПН - хронический вторичный пиелонефрит

Список литературы

1. Амбулаторная нефрология [Текст] / Под общей ред. А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой // М.: Союз педиатров России. – 2009. - 156 С.

2. Бактериальные и вирусные инфекции в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей [Текст] / Сафина А.И. // Казань. - 2010. - 175 С.

3. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в современной России [Текст] / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая. - 2-е изд., доп. – М.: Социальная педиатрия, 2020. – 116 С.

4. Белобородов, В.Б. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации [Текст] / В.Б. Белобородов, В.Г. Гусаров, А.В. Дехнич [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17. - №1. - С. 53-83.

5. Бельмер, С.В. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем — морфофункциональные и клинические параллели [Текст] / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Русский медицинский журнал. – 2003.– Т.11. - №20. – С.1130–1132.

6. Бухарин, О.В. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей [Текст] / О.В. Бухарин, А.А. Вялкова, В.А. Гриценко // Росс. педиатр. журнал. – 2003. – №2. – С.42–47.

7. Выхристенко, Л.Р. Поражение почек при инфекции COVID-19 [Текст] / Л.Р. Выхристенко, А.И. Счастливенко, Л.И Бондарева. [и др.] // Вестник ВГМУ. 2021. №1. - С. 7-23.

8. Вялкова, А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения [Текст] / А.А. Вялкова, В.А. Гриценко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62. - №1. – С. 99-107.

9. Вялкова, А.А. Инфекция мочевой системы у детей-новые решения старой проблемы [Текст] / А.А. Вялкова, В.А. Гриценко, Л.М. Гордиенко // Нефрология. – 2010. - №4. – С. 63-75.

10. Вялкова, А.А. Распространенность, структура и факторы риска инфекции мочевой системы у детей промышленного города [Текст] / А.А. Вялкова, Л.М. Гордиенко, Л.Ю. Попова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3. - №4. – С. 486-487.

11. Вялкова, А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей [Текст] / Вялкова А.А., Гриценко В.А. // Нефрология. – 2018. - Т.22. - №.3. – С. 72-87.

12. Гинзбург, Б.Г. Задержка роста плода и постнатальная патология [Текст] / Б.Г. Гинзбург // Проблемы репродукции. – 2011. – №5. – С. 90–95.

13. Гусейнова, Л.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекции мочевыводящих путей у детей [Текст] / Л.А. Гусейнова // Биомедицина (Баку). – 2017. - №2. – С. 98-101.

14. Детская нефрология. [Текст] : Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / Игнатова М.С. - М.: МИА, 2016. 696 С.

15. Детская нефрология. Руководство для врачей [Текст] / М.С. Игнатова // М.: - 2011. – 696 С.

16. Детская урология. Руководство для врачей [Текст] / А.Г. Пугачев // М.: - 2009. – 333 С.

17. Дружинина, Т.В. Пиелонефрит у детей (лекция) [Текст] / Т.В. Дружинина // Смоленский медицинский альманах. - 2016. - №3. - С. 210-220.

18. Жежа, В.В. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией [Текст] / В.В. Жежа, О.Б. Кузьмин, Р.А. Либис, Н.П. Горбунова // Нефрология. – 2017. – Т.21. - №. - 5. – С. 53–58.

19. Зайкова, Н.М. Маркеры определения степени фиброгенеза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [Текст] / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Синицына [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т.94. - №3. – С. 45–51.

20. Зайкова, Н.М. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей [Текст]

/ Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Синицына [и др.] // Педиатрия. - 2016. - № 5. - С. 26.

21. Захарова, И.Н. Возможности использования пробиотиков терапии запоров у детей [Текст] / И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.В. Бережная [и др.] // Медицинский совет. - 2018. - №11. - С. 85-90.

22. Захарова, И.Н. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? [Текст] / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева, Э.Б. Мумладзе, Ю.И. Ивахненко // Медицинский совет. - 2017. - № 1. - С. 180-185.

23. Захарова, И.Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций [Текст] / И.Н. Захарова, И.М. Османов, А.Н. Касьянова // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2019. - № 2. - С. 20-25.

24. Зеленцова, В.Л. Анализ причин и клинико-инструментальных характеристик почечной патологии у детей раннего возраста [Текст] / В.Л. Зеленцова, Е.В. Сафина, О.И. Мышинская, Ю.В. Милорадова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2019. - № 3-4. - С. 49-51.

25. Зелинская, Д.И. Взаимосвязь уровня заболеваемости и распространенности инвалидности у детей [Текст] / Д.И. Зелинская, Р.Н. Терлецкая // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. Т. 98. № 6. С. 207-214.

26. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века [Текст] / Игнатова М.С. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2007. – Т. 86. - №6. – С. 6-13.

27. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей [Текст] / под ред. Длина В.В., Османова И.М., Чугуновой О.Л., Корсунского А.А. // М.: 2011. - 384 С.

28. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей [Текст] / под ред. Длина В.В., Османова И.М., Чугуновой О.Л., Корсунского А.А. // М.:

2017. – 422 С.

29. Казюлин, А.Н. Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях [Текст] / А.Н. Казюлин // Лечащий врач. – 2017. - №3. - С. 1-7.

30. Кобринский, Б.А. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии [Текст] / Б.А. Кобринский, Я.И. Жаков, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64 - №2. – С. 5-12.

31. Коровина, Н.А. Пиелонефрит. [Текст] / М.С. Игнатова, Н.А. Коровина // Диагностика и лечение нефропатий у детей. Руководство для врачей. / М.: - 2007. -С. 164–199.

32. Котлярова, М.С. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии [Текст] / Котлярова М.С. // Российский педиатрический журнал. – 2003. – №2. – С.19–21.

33. Кульченко, Н.Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с covid-19 [Текст] / Н.Г. Кульченко // Research'n Practical Medicine Journal. - 2020. - №3. - С. 74-82.

34. Лазарева, И.В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз [Текст] / Лазарева И.В., Агеевец В.А., Сидоренко С.В. // Медицина экстремальных ситуаций. - 2018. -№3. – С.320-328.

35. Лазарева, И.В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации [Текст] / И.В. Лазарева, В.А. Агеевец, Т.А. Ершова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. - 2016. - Т.61. - №11-12. - С. 28-38.

36. Летифов, Г.М. Роль метаболической энерготропной поддержки в профилактике риска развития инфекции мочевыделительной системы у детей [Текст] / Г.М. Летифов, Е.П. Кривоносова, Ф.Х. Аушева // РМЖ. Мать и дитя. - 2019. - Т. 2. - № 4. - С. 340-345.

37. Луппова, Н. Е. Клинические и патогенетические параллели неэффективной пищеварительной и мочевой систем у детей [Текст] / Н.Е. Луппова, В.Ф. Приворотский, М.В. Эрман // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - 2011. - №3. – С.115-121.

38. Маковецкая, Г.А. Прогнозирование развития заболеваний почек, ассоциированных в дебюте с инфекцией [Текст] / Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, Е.С. Гасилина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. - Т. 91. - №6. – С. 12-17.

39. Малкоч, Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры [Текст] / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер // Педиатрия – 2009 - Том 87. - №4. – С. 111-115.

40. Мамчик, Н.П. Структура и резистентность ведущих уропатогенов внебольничных инфекций мочевых путей в городе Воронеже за 2013–2014 годы [Текст] / Н.П. Мамчик, Г.А. Батищева, Н.В. Габбасова [и др.] // Медицинский альманах. -2017. – Т.4. - №49. – С. 63-65.

41. Морозов, Д.А. Мочевые индикаторы воспаления и фиброза у детей с врожденными уропатиями [Текст] / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Л.Д. Мальцева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2018. – Т.97. - №5. - С. 19-27.

42. Морозов, С. Л. Инфекции мочевой системы у детей: тактика ведения пациентов [Текст] / С.Л. Морозов, В.В. Длин // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - №2. - С. 62-67.

43. Морозова, О.Л. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [Текст] / О.Л. Морозова, П.Ф. Литвицкий, Д.А. Морозов, Л.Д. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. - Т. 73. - №4. – С. 273-278.

44. Нефрология детского возраста: руководство для врачей [Текст] / М.В. Эрман // 2-е изд. перераб. и доп. СПб.: Спецлит. – 2010. - 683 С.

45. Николаева, С.В. Лечение и профилактика функциональных запоров у детей [Текст] / С.В. Николаева, А.В. Горелов // Трудный пациент. - 2019. Т. 17 - №1-2. - С. 37-41.

46. Овчаренко, Л.С. Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыделительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов [Текст] / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2017. – Т. 2. - №82. - С. 111-116.

47. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации: [Текст] / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой, В.А. Петеркова [и др.] // М.: 2017. – 98 С.

48. Палагин, И.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «Дармис-2018» [Текст] / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. - № 2. – С. 134-146.

49. Палагин, И.С. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) [Текст] / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14. - №4. – С. 280- 302.

50. Панова, Л.Д. Патология органов мочевой системы у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (перинатальные факторы риска, клинико-физиологическая характеристика, лечение, профилактика) [Текст] : автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.01.08 / Панова Людмила Дмитриевна. – Уфа., 2010.- 41 С.

51. Попков, В.М. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите [Текст] / В.М. Попков, А.Б. Долгов, Н.Б. Захарова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. -2013. - Т. 9. - № 1. - С. 110–115.

52. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии

[Текст] / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, Р.С. Козлов // Смоленск. - 2007. - 464 С.

53. Профилактика заболеваний [Текст] : учебное пособие / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот ; Российская акад. естествознания, Изд. дом Акад. естествознания. – М.: Изд. дом Акад. естествознания, 2015. - 449 С.

54. Раннее выявление заболеваний органов мочевой системы у детей. Методические рекомендации [Текст] / Н.И. Зрячкин, Л.А. Дерюгина, О.А. Макарова [и др.]. - Саратов, 2010. – 35 С.

55. Рафальский, В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации [Текст] / В.В. Рафальский// Вестник урологии. - 2018. - №3. – С. 50-55.

56. Садыкова, Д.И. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар [Текст] / Д.И. Садыкова, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. - №5. – С. 88-96.

57. Сафина, Е.В. Нефропатии у детей раннего возраста, факторы их ранней реализации (обзор) [Текст] / Е.В. Сафина, В.Л. Зеленцова // Уральский медицинский журнал. 2017. - Т.5. - №149. - С. 90-95.

58. Смирнов, А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология. - 2008. - Т. 12, №1. - С. 7.

59. Тапальский, Д.В. Система микробиологического мониторинга экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных бактериальных патогенов с определением чувствительности к комбинациям антибиотиков [Текст] / Д.В. Тапальский, Н.А. Бонда, Л.В. Лагун // Вестник ВГМУ. - 2018. - №1. - С.50-58.

60. Урология. Российские клинические рекомендации [Текст] / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря // М. : 2016 — 496 С.

61. Урология [Текст] / Под ред. Н.А. Лопаткина // Москва. - ГЭОТАР-

Медиа. - 2013. - 1024 С.

62. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей [Текст] / М.: Союз педиатров России. 2018. – 24 С.

63. Шабунова, А.А. Двадцать лет мониторинга детского здоровья: организация, результаты, выводы [Текст] / А.А. Шабунова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. – Т. 2. - №38. - С. 116-128.

64. Шатохина, С.Н. Особенности диагностики малосимптомного течения хронического пиелонефрита [Текст] / С.Н. Шатохина, Л.А. Дасаева, И.С. Шатохина // Клиническая медицина. - 2012. - №1. – С. 72-73.

65. Abbasi, A. Discriminatory Precision of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Detection of Urinary Tract Infection in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / A. Abbasi, F. Nabizadeh, M. Gardeh [et. al] // Arch Acad Emerg Med. – 2020. - V.8(1). – P. 56.

66. Afshar, K. Cranberry juice for the preven- tion of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial [Text] / K. Afshar, L. Stothers, H. Scott [et. al] // J Urol. – 2012. - V.188(4). P. 1584–1587.

67. Agarwal, P.P. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection [Text] / P.P. Agarwal, S. Cinti, E.A. Kazerooni // Am J Roentgenol. – 2009. - V.193. – P. 1488-1493.

68. Ahmadian, E. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms [Text] / E. Ahmadian, S.M. Hosseiniyan Khatibi, S. Razi Soofiyani [et. al] // Rev Med Virol. – 2021. - V.31(3). – P. 2176.

69. Al Rushood, M. Serum and Urine Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels Do Not Differentiate Acute Pyelonephritis from Lower Urinary Tract Infections in Children [Text] / M. Al Rushood, A. Al-Eisa, R. Al-Attiyah // J Inflamm Res. – 2020. - V.13. P. 789-797.

70. Al-Bataineh, M.M. KIM-1-mediated anti-inflammatory activity is

preserved by MUC1 induction in the proximal tubule during ischemia-reperfusion injury [Text] / M.M. Al-Bataineh, C.L. Kinlough, Z. Mi [et. al] // Am J Physiol Renal Physiol. -2021. - V.321(2). P. 135-148.

71. Alberici, I. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group [Text] / I. Alberici, A.K. Bayazit, D. Drozdz [et. al] // Eur J Pediatr. – 2014. - V.174. - P. 783–790.

72. Alexander, B.T. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring [Text] / Alexander B.T. // Hypertension. – 2003. – V.41(3). – P. 457–462.

73. Al-Ismaili, Z. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application [Text] / Z. Al-Ismaili, A. M. Palijan, Zappitelli // Pediatric Nephrology. – 2011. - V.26(1). – P. 29–40.

74. Alsubaie, S.S. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge [Text] / S.S. Alsubaie, M.A. Barry // Kidney Res Clin Pract. – 2019. - V.38(4). P. 441-454.

75. Altuntas, N. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study [Text] / N. Altuntas, A. Celebi Tayfur, M. Kocak [et. al] // Eur J Pediatr. – 2014. - V.174. P. 577–582.

76. Ambite, I. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection [Text] / I. Ambite, D. Butler, M. Wan [et. al] // Nature reviews. Urology. - 2021. - V.18(8). – P. 468–486.

77. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Text] / [электронный ресурс]: https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/childrenand-covid-19-state-level-data-report. - ссылка активна на 05.08.2021

78. Ammenti, A. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up [Text] / A. Ammenti, L. Cataldi, R. Chimenz [et. al] // Acta Paediatr. – 2012. - V.101. – P. 451–457.

79. Ammenti, A. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment

and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children [Text] / A. Ammenti, I. Alberici, M. Brugnara [et. al] // Acta Paediatr. – 2020. - V.109(2). - P. 236-247.

80. Andersson, L. Urinary proteins in children with urinary tract infection [Text] / L. Andersson, I. Preda, M. Hahn-Zoric [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2009. - V.24(8). – P. 1533–1538.

81. Anfigeno, L. Diffusion-Weighted MRI in the Evaluation of Renal Parenchymal Involvement during Febrile Urinary Tract Infections in Children: Preliminary Data [Text] / L. Anfigeno, F. Sertorio, L. Basso [et. al] // J Clin Med. - 2021. - V.10(11). – P. 2239.

82. Arambašić, J. Differentiation of acute pyelonephritis from other febrile states in children using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) [Text] / J. Arambašić, S. Mandić, Ž. Debeljak [et. al] // Clin Chem Lab Med. – 2016. - V.54(1). P. 55-61.

83. Arango, D.G. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases [Text] / D.G. Arango, A. Descoteaux // Front. Immunol. – 2014. - V.5. – P. 491.

84. Argyraki, M. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health [Text] / M. Argyraki, P. Damdimopoulou, K. Chatzimeletiou [et. al] // Hum Reprod Update. – 2019. - V.25(6). – P. 777-801.

85. Au, V. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery [Text] / V. Au, J. Feit, J. Barasch [et. al] // Kidney Int Rep. – 2016. - V.1(1). – P. 3-9.

86. Averbeck, M.A. Current controversies in urinary tract infections: ICI-RS 2017 [Text] / M.A. Averbeck, A. Rantell, A. Ford [et. al] // Neurourol Urodyn. – 2018. - V.37(4). – P. 86–92.

87. Averbuch, D. Factors associated with bacteremia in young infants with urinary tract infection [Text] / D. Averbuch, R. Nir-Paz, A. Tenenbaum [et. al] // Pediatr

Infect Dis J. - 2014. - V.33. – P. 571–575.

88. Ayazi, P. Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children [Text] / P. Ayazi, A. Mahyar, M.M. Daneshi [et. al] // Malays J Med Sci. - 2013. – V.20(5). - P. 40-46.

89. Bachur, R.G. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age [Text] / R.G. Bachur, M.B. Harper // Pediatrics. – 2001. - V.108. – P. 311–316.

90. Bader, M.S. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance [Text] / M.S. Bader, M. Loeb, A.A. Brooks // Postgrad Med. -2017. - V.129(2). – P. 242-258.

91. Bader, M.S. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents [Text] / M.S. Bader, M. Loeb, D. Leto, A.A. Brooks // Postgrad Med. – 2020. - V.132(3). P. 234-250.

92. Bae, E.H. Altered regulation of renin-angiotensin, endothelin and natriuretic peptide systems in rat kidney with chronic unilateral ureteral obstruction [Text] / E.H. Bae, I.J. Kim, J.W. Park [et. al] // Urol Int. – 2007. - V.79. – P. 170–176.

93. Bailly, V. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration [Text] / V. Bailly, Z. Zhang, W.J. Meier [et. al] // Biol Chem. – 2002. - V.277(42). – P.39739–39748.

94. Bakal, Ü. A study of the utility of novel non-invasive urinary and serum biomarkers of blunt kidney injury in a rat model: NGAL, KIM-1, and IL-18 [Text] / Ü. Bakal, M. Sarac, T. Tartar [et. al] // Cent Eur J Immunol. – 2019. - V.44(3). – P. 219-225.

95. Balasubramanian, S. Orphan nuclear receptor Nur77 promotes acute kidney injury and renal epithelial apoptosis [Text] / S. Balasubramanian, M. Jansen, B.D. Valerius Humphreys, T.B. Strom // J Am Soc Nephrol. – 2012. - V.23(4). – P. 674–686.

96. Balighian, E. Urinary Tract Infections in Children [Text] / E. Balighian, M. Burke // Pediatr Rev. – 2018. - V.39(1). – P. 3-12.

97. Barros Camargo, L. Acute kidney injury associated with COVID-19: another extrapulmonary manifestation [Text] / L. Barros Camargo, I.D. Quintero Marzola, J.C. Cárdenas Gómez [et. al] // Int Urol Nephrol. – 2020. - V.52(7). – P.1403-1404.

98. Becknell, B. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections [Text] / B. Becknell, M. Schober, L. Korbel, J.D. Spencer // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2015. - V.13(1). - P. 81-90.

99. Bhatnagar, S. Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review [Text] / S. Bhatnagar, A. Hoberman // Pediatrics. – 2010. - V.126(6). – P. 1084–1091.

100. Birnie, K. Comparison of microbiological diagnosis of urinary tract infection in young children by routine health service laboratories and a research laboratory: Diagnostic cohort study [Text] / K. Birnie, A.D. Hay, M. Wootton [et. al] // PLoS One. – 2017. - V.12(2). - P. 0171113.

101. Boehmer, T.K. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic - United States, May-August 2020 [Text] / T.K. Boehmer, J. DeVies, E. Caruso [et. al] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2020 . - V.69(39). – P. 1404-1409.

102. Bonaudo, R. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project [Text] / G. Ardissino, V. Daccò, S. [et. al] // Testa Pediatrics. – 2003. - V.111. – P. 382–387.

103. Boon, H.A. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / H.A. Boon, A. Van den Bruel, T. Struyf [et. al] // Ann Fam Med. 2021. - V.19(5). – P. 437-446.

104. Boon, H.A. Diagnostic value of biomarkers for paediatric urinary tract infections in primary care: systematic review and meta-analysis [Text] / H.A. Boon, T. Struyf, D. Bullens [et. al] // BMC Fam Pract. – 2021. - V.22(1). P. - 193.

105. Brandström, P. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children [Text] / P. Brandström, S. Hansson // Pediatr Nephrol. – 2015. - V.30(3). P. 425-432.

106. Brandström, P. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux [Text] / P. Brandström, U. Jodal, U. Sillén, S. Hansson // J Pediatr Urol. – 2011. - V.7. – P. 594–600.

107. Breinbjerg, A. Risk factors for kidney scarring and vesicoureteral reflux in 421 children after their first acute pyelonephritis, and appraisal of international guidelines [Text] / A. Breinbjerg, C.S. Jørgensen, J. Frøkiær Pediatr Nephrol. – 2021. - V.36(9). – P. 2777-2787.

108. Brenneis, C. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder [Text] / C. Brenneis, G. Künstle, J. // Haunschild 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. -2012.

109. Bressan, S. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children [Text] / S. Bressan, B. Andreola, P. Zucchetta [et. al] // Pediatr Nephrol. - 2009. - V.24. P. 1199–1204.

110. Brooks, C.R. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation [Text] / C.R. Brooks, M.Y. Yeung, Y.S. Brooks [et. al] // EMBO J. – 2015. - V.34(19). – P. 2441–2464.

111. Buettcher, M. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children [Text] / M. Buettcher, J. Trueck, A. Niederer-Loher [et. al] // Eur J Pediatr. – 2021. - V.180(3). P. 663-674.

112. Buonaguro, F.M. Covid-19: time for a paradigm change [Text] / F.M. Buonaguro, P.A. Ascierto, G.D. Morse [et. al] // Rev Med Virol. – 2020. - V.30(5). – P. 2134.

113. Bush, K. Epidemiology of β-Lactamase-Producing Pathogens [Text] / K. Bush, P.A. Bradford // Clin Microbiol Rev. – 2020. - V.33(2). – P. 19-47.

114. Bush, K. Updated functional classification of beta-lactamases [Text] / K. Bush, G.A. Jacoby // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. - V.54(3). – P. 969-976.

115. Caixeta, K.E.G. Xanthogranulomatous pyelonephritis in a pediatric patient [Text] / K.E.G. Caixeta, W.D.C. Matos, A.V. Ceranto J Bras Nefrol. – 2021. - V. 19. - P. S0101.

116. Caroli, A. Basic principles and new advances in kidney imaging [Text] / A. Caroli, A. Remuzzi, L.O. Lerman // Kidney Int. – 2021. - V.100(5). – P. 1001-1011.

117. Casanova, J.L. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity [Text] / J.L. Casanova // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. - V.112(51). – P. 7128-7137.

118. Castanheira, M. Extended-spectrum β-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection [Text] / M. Castanheira, P.J. Simner, P.A. Bradford // JAC Antimicrob Resist. – 2021. - V.3(3). – P. 092.

119. Castillo-Rodríguez, E. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: «Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son» [Text] / E. Castillo-Rodríguez, S. Pizarro-Sánchez, A.B. Sanz [et. al] // Toxins. – 2017. - V.9(4). – P. 114.

120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Text] / 2020. - [электронный ресурс]: https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html. Ссылка активна на 05.08.2021.

121. Chang, S.L. Pediatric urinary tract infections [Text] / S.L. Chang, L.D. Shortliffe // Pediatr Clin North Am. – 2006. - V.53(3). – P. 379-400.

122. Chen, J. Inflammatory stress in SARS-COV-2 associated Acute Kidney Injury [Text] / J. Chen, W. Wang, Y. Tang [et. al] // Int J Biol Sci. – 2021. - V.17(6). - P. 1497-1506.

123. Chen, L. Utility of bedside bladder ultrasound before urethral catheterization in young children [Text] / L. Chen, A.L. Hsiao, C.L. Moore [et. al] // Pediatrics. – 2005. - V.115. – P. 108–111.

124. Chen, X. Urinary TGF-1 has a supplementary value in predicting renal function recovery post unilateral ureteral obstruction [Text] / X. Chen, W. Zhu, S. Al-Hayek [et. al] // Int Urol Nephrol. – 2015. - V.47. – P. 33–37.

125. Cheng, Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [Text] / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et. al] // Kidney Int. – 2020. - V.97. – P. 829-838.

126. Chu, K.H. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome [Text] / K.H. Chu, W.K. Tsang, C.S. Tang [et. al] // Kidney Int. – 2005. - V.67. – P. 698-705.

127. Chung, S. TGF-β promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration [Text] / S. Chung, J.M. Overstreet, .Y Li [et. al] // JCI Insight. – 2018. - V.3(21). – P. 123563.

128. Contreras-Alvarado, L.M. Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Uropathogenic *Escherichia coli* O25b Strains Associated with Complicated Urinary Tract Infection in Children [Text] / L.M. Contreras-Alvarado, S. Zavala-Vega, A. Cruz-Córdova [et. al] // Microorganisms. – 2021. - V.9(11). P. 2299.

129. Conway, P.H. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials [Text] / P.H. Conway, A. Cnaan, T. Zaoutis [et. al] // JAMA. – 2007. - V.298. – P. 179–186.

130. Cowland, J.B. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans [Text] / J.B. Cowland, N. Borregaard // Genomics. – 1997. - V.45. – P. 17-23.

131. Craig, J.C. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children [Text] / J.C. Craig, J.M. Simpson, G.J. Williams [et. al] // N Engl J Med. – 2009. - V.361. – P. 1748–1759.

132. De Meij, T.G. Characterization of Microbiota in Children with Chronic Functional Constipation [Text] / T.G. De Meij, E.F. de Groot, A. Eck [et. al] // PLoS One. – 2016. - V.11(10). P. e0164731.

133. De Silva, P.M.C.S. Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka [Text] / P.M.C.S. De Silva, T.D.K.S.C. Gunasekara, S.D. [et. al] // Gunarathna Children (Basel). – 2021. - V.8(8). P. 684.

134. Demir, M. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children [Text] / M. Demir, H. Kazanasmaz // J Glob Antimicrob Resist. – 2020. - V.20. – P. 68-73.

135. Derin, S. Neutrophil–Lymphocyte Ratio in Patients with Adenoidectomy [Text] / S. Derin, S. Erdogan, S. Sahan [et. al] // J Clin Diagn Res. - 2016. - V.10(3). – P. 3-5.

136. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury [Text] / P. Devarajan // Nephrology Dialysis. Transplantation. – 2008. - V.23(12). – P. 3737–3743.

137. Ding, H. MiR-101a ameliorates AngII-mediated hypertensive nephropathy by blockade of TGFβ/Smad3 and NF-κB signalling in a mouse model of hypertension [Text] / H. Ding, Y. Zhou, H. Huang // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2019. - 46(3). – P. 246-254.

138. Doğan, C.S. Delayed diagnosis of primary vesicoureteral reflux in children with recurrent urinary tract infections: Diagnostic approach and renal outcomes [Text] / C.S. Doğan, N.S. Koyun, G.K. Aksoy [et. al] // Turk J Urol. – 2018. - V.44(6). – P. 498–502.

139. Dogru, M. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study [Text] / M. Dogru, R. Citli // Clin Ter. - 2017. - V.168(4). P. 262-265.

140. Doi, Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections [Text] / Y. Doi // Clin Infect Dis. – 2019. - V.69(7). – P. 565-575

141. Dong, Y. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china [Text] / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et. al] // Pediatrics. - 2020.

142. Dong, Y. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China [Text] / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et. al] // Pediatrics. – 2020. - V.145(6). P. 20200702.

143. Ducsay, C.A. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity [Text] / C.A. Ducsay, R. Goyal, W.J. Pearce [et. al] // Physiol Rev. – 2018. - V.98(3). – P. 1241-1334.

144. Duksal, F. Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article [Text] / F. Duksal, D. Alaygut, A.S. Güven [et. al]

// Eur J Rheumatol. - 2015. - V. 2.(1). - P. 20–23.

145. Edlin, R.S. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections [Text] / R.S. Edlin, D.J. Shapiro, A.L. Hersh, H.L. Copp // J Urol. – 2013. - V.90(1). – P. 222-227.

146. Ejrnæs, K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli [Text] / K. Ejrnæs // Dan Med Bull. – 2011. - V.58(4). - P. 4187.

147. El-Naggar, W. Comparison of pain during two methods of urine collection in preterm infants [Text] / W. El-Naggar, A. Yiu, A. Mohamed [et. al] // Pediatrics. – 2010. - V.125. – P. 1224–1229.

148. Esposito, S. Approach to Neonates and Young Infants with Fever without a Source Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection [Text] / S. Esposito, V.E. Rinaldi, A. Argentiero [et. al] // Mediators Inflamm. – 2018. V.2018. – P. 1-11.

149. Etoubleau, C. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures [Text] / C. Etoubleau, M. Reveret, D. Brouet [et. al] // J Pediatr. - 2009. - V.154. – P. 803–806.

150. Farmaki, E. Transforming growth factor- β1 in the urine of young children with urinary tract infection [Text] / E. Farmaki, F. Papachristou, R.M. Winn, Sotiriou // J. Pediatr Nephrol. – 2005. - V.20. – P. 180–183.

151. Feng, X. SIRT3 Deficiency Sensitizes Angiotensin-II-Induced Renal Fibrosis [Text] / X. Feng, H. Su, X. He [et. al] // Cells. – 2020. - V.9(11). P. 2510.

152. Forster, C.S. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections [Text] / C.S. Forster, K. Johnson, V. Patel [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2017. - V.32(6). – P. 1077–1080.

153. Frati, F. The Role of the Microbiome in Asthma: The GutLung Axis [Text] / F. Frati, C. Salvatori, C. Incorvaia [et. al] // Int J Mol Sci. – 2018. - V.20(1). – P. E123.

154. Frazee, B.W. Emergency Department Urinary Tract Infections Caused by

Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Many Patients Have No Identifiable Risk Factor and Discordant Empiric Therapy Is Common [Text] / B.W. Frazee, T. Trivedi, M. Montgomery [et. al] // Ann Emerg Med. – 2018. - V.72(4). – P. 449-456.

155. Friederich-Persson, M. Increased kidney metabolism as a pathway to kidney tissue hypoxia and damage: effects of triiodothyronine and dinitrophenol in normoglycemic rats [Text] / M. Friederich-Persson, P. Persson, A. Fasching [et. al] // Advanced experimental medical biology. – 2013. - V.789. – P. 9-14.

156. Gebäck, C. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood [Text] / C. Gebäck, S. Hansson, J. Martinell [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2015. - V.30(9). – P. 1493-1499.

157. Gebäck, C. Urinary tract infection pattern in adult women followed from childhood [Text] / C. Gebäck, S. Hansson, J. Martinell [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2016. - V.31(7). – P. 1107-1111.

158. Gifford, C.C. The Genomic Response to TGF-β1 Dictates Failed Repair and Progression of Fibrotic Disease in the Obstructed Kidney [Text] / C.E. Higgins, J. Tang, S.P. Higgins [et. al] // Front Cell Dev Biol. – 2021. - V.9 [электронный ресурс]: URL: 678524.

159. Głowacka, M. Acute Kidney Injury in COVID-19 [Text] / M. Głowacka, S. Lipka, E. Młynarsk [et. al] // Int J Mol Sci. – 2021. - V.22(15). – P. 8081.

160. Godaly, G. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility [Text] / G. Godaly, I. Ambite, C. Svanborg //Curr Opin Infect Dis. -2015. - V.28(1). – P. 88-96.

161. Golwala, Z.M. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study [Text] / Z.M. Golwala, H. Shah, N. Gupta // Afr Health Sci. - 2016. - V.16.(2). - P. 356-362.

162. Gomila, A. Combacte magnet wp5 rescuing Study Group and Study Sites. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by

Pseudomonas aeruginosa in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study [Text] / A. Gomila, J. Carratalà, N. Eliakim-Raz [et. al] // Infect Drug Resist. – 2018. - V.11. – P. 2571-2581.

163. Gul, A. Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers [Text] / A. Gul, R. Yilmaz, Z.C. Ozmen [et. al] // Nutr Hosp. – 2020. - V.34(3). – P. 436-442.

164. Gupta, V. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? [Text] / V. Gupta, D. Nag, P. Garg // Indian J Med Microbiol. – 2017. - 35(3). – P. 347-354

165. Gurgoze, M.K. Pro inflammatory cytokines and pro calcitonin in children with acute pyelonephritis [Text] / M.K. Gurgoze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et. al] // Pediatr Nephrol. - 2005. - V.20. – P. 1445-1448.

166. Gwira, J.A. Expression of neutrophil gelatinase associated lipoca-lin regulates epithelial morphogenesis in vitro [Text] / J.A. Gwira, F. Wei, S. Ishibe [et. al] // J Biol Chem. – 2005. - V.280. – P.7875–7882.

167. Hadjipanayis, A. Current primary care management of children aged 1-36 months with urinary tract infections in Europe: large-scale survey of paediatric practice [Text] / A. Hadjipanayis, Z. Grossman, S. Del Torso [et. al] // Arch Dis Child. – 2014. - V.100. P. 341–347.

168. Han, S.Y. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection [Text] / S.Y. Han, I.R. Lee, S.J Park [et. al] // Korean J Pediatr. - 2016. – V.59(3). - P. 139–144.

169. Han, W.K. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [Text] / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et. al] // Kidney Int. – 2002. - V.62. – P. 237– 244.

170. Hannula, A. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection [Text] / A. Hannula, M. Perhomaa, M. Venhola [et. al] // Arch Pediatr Adolesc Med. - 2012 V.166(12). – P. 1117–1122.

171. Hansson, S. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding

cystourethrography for infants with urinary tract infection [Text] / S. Hansson, M. Dhamey, O. Sigström [et. al] // J Urol. – 2004. - V.172. – P. 1071–1074.

172. Harris, R.C. Toward a unified theory of renal progression [Text] / R.C. Harris, E.G. Neilson // Annu Rev Med. - 2006. - V.57. – P. 365–380.

173. Hefzy, E.M. Fluoroquinolone-Resistant Sequence Type 131 Subgroups O25b and O16 Among Extraintestinal Escherichia coli Isolates from Community-Acquired Urinary Tract Infections [Text] / E.M. Hefzy, N.A. Hassuna // Microb Drug Resist. – 2017. - V.23(2). – P. 224-229.

174. Hernandez-Bou, S. Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia [Text] / S. Hernandez-Bou, V. Trenchs, M. Alarcon, C. Luaces // Pediatr Infect Dis. – 2014. - V.33. – P. 244–247.

175. Hernández-Bou, S. Outpatient and oral management is suitable for infants 60-90 days old with urinary tract infections at low risk of bacteremia [Text] / S. Hernández-Bou, V. Trenchs, A. Soler-Garcia, [et. al] // Eur J Pediatr. – 2021. - [электронный ресурс]: URL: 34519852.

176. Herreros Fernández, M.L. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns [Text] / M.L. Herreros Fernández, N. González Merino, A. Tagarro [et. al] // García Arch Dis Child. – 2013. – V.98. – P. 27–29.

177. Hewitt, I. Vesicoureteral reflux is it important to find? [Text] / I. Hewitt, G. // Montini Pediatr Nephrol. – 2021. - V.36(4). - P. 1011-1017.

178. Hewitt, I.K. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review [Text] / I.K. Hewitt, M. Pennesi, W. Morello [et. al] // Pediatrics. – 2017. - V.139(5). - [электронный ресурс]: URL: 20163145.

179. Hewitt, I.K. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials [Text] / I.K. Hewitt, P. Zucchetta, L. Rigon [et. al] // Pediatrics. – 2008. - V.122. P. 486–490.

180. Higgins, D.F. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition [Text] / D.F. Higgins, K. Kimura, W.M. Bernhardt [et. al] // J Clin Invest. – 2007. - V.117. - P. 3810–3820.

181. Hirsch, R. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children [Text] / R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriem [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2007. - V.22(12). – P. 2089–2095.

182. Hoberman, A. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux [Text] / A. Hoberman, S.P. Greenfield, T.K. Mattoo [et. al] // N Engl J Med. – 2014. - V.370. – P. 2367-2376.

183. Horváth, J. Biomarkers in urinary tract infections - which ones are suitable for diagnostics and follow-up? [Text] / J. Horváth, B. Wullt, K.G. Naber, B. Köves // GMS Infect Dis. – 2020. - V.8. - [электронный ресурс]: URL: 33299741.

184. Hosseini, M. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis [Text] / M. Hosseini, M. Yousefifard, N. Ataei [et. al] // J Pediatr Urol. – 2017. - V.13(6). P. 581-591.

185. Hu, J. Hypoxia inducible factor-1α mediates the profibrotic effect of albumin in renal tubular cells [Text] / J. Hu, W. Wang, F. Zhang [et. al] // Sci Rep. – 2017. - V.7(1). – P. 15878.

186. Hu, T. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control [Text] / T. Hu, L. Fang, W. Junling [et. al] // Med J Wuhan Univ (PrePrint). - 2020. - [электронный ресурс]: URL:10.14188/j.1671-8852.2020.6020

187. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al] // The Lancet. - 2020. - V.395. – P. 497-506.

188. Hussain, A. Multi-resistant uropathogenic Escherichia coli from an endemic zone of urinary tract infections in India: genotypic and phenotypic characteristics of ST131 isolates of the CTX-M-15 Extended-Spectrum-Beta-Lactamase producing lineage [Text] / A. Hussain, C. Ewers, N. Nandanwar [et. al] // Antimicrob Agents Chemother. – 2012. - V.56. – P. 6358–6365.

189. Hussein, A. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of

renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection [Text] / A. Hussein, E. Askar, M. Elsaeid, F. Schaefer // Nephrol Dial Transplant. - 2010 V.25(3). - P. 779-785.

190. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [Text] / T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly [et. al] // J. Biol. Chem. – 1998. - V.273(7). – P. 4135–4142.

191. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1 is a phosphati- dylserine receptor that confers a phagocytic phenotypeon epithelial cells [Text] / T. Ichimura, E.J. Asseldonk, B.D. Humphreys [et. al] // J. Clin. Invest. – 2008. - V.118(5). – P. 1657–1668.

192. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury [Text] / T. Ichimura, C.C. Hung, S.A Yang. [et. al] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2004. - V.286(3). – P. 552–563.

193. Ifergan, J. Imaging in upper urinary tract infections [Text] / J. Ifergan, R. Pommier, M.C. Brion Diagn Interv Imaging. – 2012. - V.93. – P. 509–519.

194. Isac, R. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract [Text] / R. Isac, D.G. Basaca, I.C. Olariu [et. al] // Children (Basel). – 2021. - V.8(7). P. 585.

195. Jayaweera, J.A.A.S. Antimicrobial misuse in pediatric urinary tract infections: recurrences and renal scarring [Text] / J.A.A.S. Jayaweera, M. Reyes // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2018. - V.17(1). – P. 27.

196. Jepson, R.G. Cranberries for preventing urinary tract infections [Text] / R.G. Jepson, G. Williams, J.C. // Craig Cochrane Database Syst Rev. - 2012 V.10. - [электронный ресурс]: URL: CD001321.

197. Julián-Jiménez, A. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department [Text] / A. Julián-Jiménez, P. Gutiérrez-Martín, A, Lizcano-Lizcano [et. al] // Actas Urol Esp. –

2015. - V.39(8). - P. 502–510.

198. Jung N. Diagnostic accuracy of urinary biomarkers in infants younger than 3 months with urinary tract infection [Text] / N. Jung, H.J. Byun, J.H. Park [et. al] // Korean J Pediatr. – 2018. - V.61(1). – P. 24–29.

199. Kane, L.P. T cell Ig and mucin domain proteins and immunity [Text] / L.P. Kane // J Immunol. – 2010. - V.184(6). – P.2743–2749

200. Karavanaki, K.A. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring [Text] / K.A. Karavanaki, A. Soldatou, A.M. Koufadaki [et. al] // Acta Paediatr. – 2017. - V.106(1). – P. 149-154.

201. Karmazyn, B.K. Expert panel on pediatric imaging: ACR appropriateness criteria, urinary tract infection-child [Text] / B.K. Karmazyn, A.L. Alazraki, S.A. Anupindi [et. al] // J. Am. Coll. Radiol. – 2017. - V.14(5S). – P. 362–371.

202. Kass, E.J. Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging [Text] / E.J. Kass, K.M. Kernen, J.M. Carey [et. al] // BJU Int. – 2000. - V.86. – P. 94–96.

203. Kaufman, J. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management [Text] / J. Kaufman, M. Temple-Smith, L. Sanci // BMJ Paediatr Open. – 2019. - V.3(1). – P. e000487.

204. Kennedy, K.M. A survey of the management of urinary tract infection in children in primary care and comparison with the NICE guidelines [Text] / K.M. Kennedy, L.G. Glynn, B.Dineen // BMC Fam Pract. – 2010. V.11. – P. 6.

205. Keren, R. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring [Text] / R. Keren, N. Shaikh, H. Pohl [et. al] // Pediatrics. – 2015. - V.136(1). – P. 13-21.

206. Kim, B.H. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase- associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children [Text] / B.H. Kim, N. Yu, H.R. Kim [et. al] // Ann. Lab. Med. – 2014. - V.34. – P. 354–359.

207. Kim, S.H. Is there a simple and less invasive way to accurately diagnose

acute pyelonephritis [Text] / S.H. Kim // Korean J Pediatr. – 2019. - V.62(12). P. 442-443.

208. Kjeldsen, L. IIsolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [Text] / L. Kjeldsen, A.H. Johnsen, H. Sengeløv, N. Borregaard // J Biol Chem. – 1993. - V.268. – P. 10425-10432.

209. Kjölvmark, C. Elevated urine levels of heparin-binding protein in children with urinary tract infection [Text] / C. Kjölvmark, P. Akesson, A. Linder // Pediatr Nephrol. – 2012. - V.27(8).- P. 1301-1308.

210. Kjölvmark, C. Heparin-binding protein: a diagnostic biomarker of urinary tract infection in adults [Text] / C. Kjölvmark, L.I. Påhlman, P. Åkesson, A. Linder // Open Forum Infect Dis. – 2014. - V.1(1). - [электронный ресурс]: URL: 25734078.

211. Korbel, L. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents [Text] / L. Korbel, M. Howell, J.D. // Spencer Paediatr. Int. Child Health. – 2017. - V.37(4). – P. 273–279.

212. Kotoula, A. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection [Text] / A. Kotoula, S. Gardikis, A. Tsalkidis [et. al] // Urology. - 2009. - V.73(4). - P. 782–786.

213. Krzemień, G. Diagnostic accuracy of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urine kidney injury molecule-1 as predictors of acute pyelonephritis in young children with febrile urinary tract infection [Text] / G. Krzemień, M. Pańczyk-Tomaszewska, I. Kotuła [et. al] // Cent Eur J Immunol. – 2019. - V.44(2). – P. 174-180.

214. Krzemień, G. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker for Early Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants [Text] / G. Krzemień, M. Pańczyk-Tomaszewska, D. Adamczuk [et. al] // Adv Exp Med Biol. – 2018. - V.1047. – P. 71-80.

215. Krzemień, G. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection [Text] / G. Krzemień, A. Turczyn, M. Pańczyk-Tomaszewska [et. al] // Cent Eur J Immunol. – 2019. - V.44(3). – P. 262-268.

216. Krzemień, G. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria [Text] / G. Krzemień, A. Szmigielska, A. Turczyn, M. Pańczyk-Tomaszewska // Cent Eur J Immunol. – 2016. - V.41(3). – P. 260-267.

217. Künstle, G. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis [Text] / G. Künstle, C. Brenneis, C. Pergola // Urologe. – 2013. V.52(1). – P. 97.

218. Künstle, G. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity [Text] / G. Künstle, C. Brenneis, J. Haunschild // Eur Urol Suppl. – 2013. - V.12. – P. 671.

219. Kupelian, A.S. Discrediting microscopic pyuria and leucocyte esterase as diagnostic surrogates for infection in patients with lower urinary tract symptoms: results from a clinical and laboratory evaluation [Text] / A.S.Kupelian, H. Horsley, R. Khasriya [et. al] // BJU Int. – 2013. - V.112(2). – P. 231–238.

220. Kuwabara, T. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [Text] / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama [et. al] // Kidney International. – 2009. - V.75. P. 285–294.

221. Laslo, J. An overview of available drugs for management of opioid abuse during pregnancy [Text] / J. Laslo, J.-M. Brunner, D. Burns [et. al] // Matern Health Neonatol Perinatol. – 2017. - V.3. P. 4.

222. Leditzke, K. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Predicts Post-traumatic Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients [Text] / K. Leditzke, M. Wagner, C. Neunaber [et. al] // In Vivo. – 2021. - V.35(5). – P. 2755-2762.

223. Lee, H.E. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers [Text] / H.E. Lee, D.K. Kim, H.K. Kang, K. Park // Pediatr Nephrol. – 2015. - V.30(1). P. 123-130.

224. Lee, H.E. Urinary Measurement of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 Helps Diagnose Acute Pyelonephritis in a

Preclinical Model [Text] / H.E. Lee, S.H. Lee, M. Baek [et. al] // J Biomark. -2013. - [электронный ресурс]: URL: 413853.

225. Lee, I.R. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection [Text] / I.R. Lee, J.I. Shin, S.J. [et. al] // Park Sci Rep. - 2015. – V.15(5). - [электронный ресурс]: URL: 10.1038/srep18072.

226. Lee, J.H. Associations of Plasma Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Anemia, and Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infections [Text] / J.H. Lee, H.E .Yim, K.H. Yoo // J Korean Med Sci. – 2020. – V.35(10). - P. 65.

227. Lee, J.H. Reconsideration of urine culture for the diagnosis of acute pyelonephritis in children: a new challenging method for diagnosing acute pyelonephritis [Text] / J.H. Lee, S. Rhie // Korean J Pediatr. - 2019. - V.62(12). – P.433-437.

228. Lee, J.N. Susceptibility of the Index Urinary Tract Infection to Prophylactic Antibiotics Is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Receiving Continuous Antibiotic Prophylaxis [Text] / J.N. Lee, K.H. Byeon, M.J. Woo [et. al] // J Korean Med Sci. – 2019. - V.34(21). – P. 156.

229. Lee, S.J. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts [Text] / S.J. Lee, J. Cha, J.W. Lee // World J Pediatr. – 2016. - V.12(4). - P. 425-429

230. Leroy, S. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI [Text] / S. Leroy, A. Fernandez-Lopez, R. Nikfar [et. al] // Pediatrics. – 2013. - V.131. – P. 870–879.

231. Leung, A.K.C. Urinary Tract Infection in Children [Text] / A.K.C. Leung, A.H.C. Wong, A.A.M. Leung, K.L. Hon // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. – 2019. - V.13(1). P. 2-18.

232. Li, X.C. Biomarkers for Chronic Rejection: In Angiotensin Proteins We Trust? [Text] / X.C. Li //Transplantation. – 2019. - V.103(6). – P. 1082-1083.

233. Li, Z. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARSCoV-2 Infection Diagnosis [Text] / Z. Li, Y. Yi, X. Luo [et. al] // J Med Virol. – 2020. - 1[электронный ресурс]: URL: 0.1002/jmv.25727.

234. Lifen, Y. Suggestions for medical staff from department of pediatrics during the treatment of 2019-nCoV infection/pneumonia [Text] / Y. Lifen, D. Zhenyuan, D. Mengqi [et. al] // J N Med (PrePrint). - 2020. - [электронный ресурс]: URL:10.3969/j.issn.0253-9802.2020.02.001.

235. Lin, L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia [Text] / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // Emerg Microbes Infect. – 2020. - V.9(1). – P. 727–732.

236. Liu, Z. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 enhances TGF-β/Smad-mediated renal fibrosis and NF-κB-driven renal inflammation in a mouse model of obstructive nephropathy [Text] / Z. Liu, X.R. Huang, H.Y. Chen [et. al] // Lab Invest. – 2012. - V.92(5). – P. 650-661.

237. Loboda, A. TGF-β1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation [Text] / A. Loboda, M. Sobczak, A. Jozkowicz, J. Dulak // Mediators Inflamm. – 2016. - [электронный ресурс]: URL: 8319283.

238. Longo, L.D. Fetal cerebrovascular acclimatization responses to high-altitude, long- term hypoxia: a model for prenatal programming of adult disease? [Text] / L.D. Longo, W.J. Pearce // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – V.288(1). – P. 16–24.

239. Lu, Q. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF-κB/p65 regulatory axis [Text] / Q. Lu, Z. Ma, Y. Ding [et. al] // Nat Commun. – 2019. - V.10(1).- P. 2145.

240. Lubell, T.R. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Diagnosis of Urinary Tract Infections [Text] / T.R. Lubell, J.M. Barasch, K. Xu, M. Ieni // Pediatrics. – 2017. - V.140(6). - [электронный ресурс]: URL: 20171090.

241. Lucas-Sáez, E. Predictive factors for kidney damage in febrile urinary tract infection. Usefulness of procalcitonin [Text] / E. Lucas-Sáez, S. Ferrando-Monleón, J.

Marín-Serra [et. al] // Nefrologia. – 2014. - V.34(4). – P. 451-457.

242. Lüthje, P. Virulence factors of uropathogenic E. coli and their interaction with the host [Text] / P. Lüthje, A. Brauner // Adv Microb Physiol. – 2014. - V.65. – P. 337-72.

243. Lv, W. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury [Text] / W. Lv, M. Wu, Y. Ren [et. al] // J Urol. – 2020. - V.204(5). - P. 918-925.

244. Ma, R. Participation of the AngII/TRPC6/NFAT axis in the pathogenesis of podocyte injury in rats with type 2 diabetes [Text] / R. Ma, Y. Xu, H. Zhou [et. al] // Mol Med Rep. – 2019. - 19(3). – P. 2421-2430.

245. Ma, T.T. TGF-β/Smad and Renal Fibrosis [Text] / T.T. Ma, X.M. Meng // Adv Exp Med Biol. – 2019. - V.1165. – C. 347-364.

246. Mahyar, A. Are serum procalcitonin and interleukin-1 beta suitable markers for diagnosis of acute pyelonephritis in children? [Text] / A. Mahyar, P. Ayazi, R. Ahmadi [et. al] // Prague Med Rep. - 2014. - V.115(1-2). - P. 16–23.

247. Mai, M. Association of TGF-β1, IL-4, and IL-10 Polymorphisms With Chronic Kidney Disease Susceptibility: A Meta-Analysis [Text] / M. Mai, Y. Jiang, X. Wu [et. al] // Front Genet. – 2020. - V.11. – P. 79.

248. Malha, L. COVID-19 and the renin-angiotensin system [Text] / L. Malha, F.B. Mueller, M.S. Pecker [et. al] // Kidney Int Rep. – 2020. - V.5.- P. 563-565.

249. Manenzhe, R.I. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review [Text] / R.I. Manenzhe, H.J. Zar, M.P. Nicol, M. Kaba // J Antimicrob Chemother. – 2015. - V.70(1). – P. 23-40.

250. Manges, A.R. Global Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli (ExPEC) Lineages [Text] / A.R. Manges, H.M. Geum, A. Guo [et. al] // Clin Microbiol Rev. – 2019. - V.32(3). – P. 118-135.

251. Mansour, S.G. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review [Text] / S.G. Mansour, J. Puthumana, S.G. Coca [et. al] // BMC Nephrol. – 2017. - V.18(1). – P. 72.

252. Marcus, N. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in

hospitalized children [Text] / N. Marcus, S. Ashkenazi, Z. Samra [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2011. - V.27. – P. 109–114.

253. Marcus, N. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center [Text] / N. Marcus, S. Ashkenazi, Z. Samra [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2005. - V.24. – P. 581–585.

254. Martínez-Klimova, E. Unilateral Ureteral Obstruction as a Model to Investigate Fibrosis-Attenuating Treatments [Text] / E. Martínez-Klimova, O.E. Aparicio-Trejo, E. Tapia, J. Pedraza-Chaverri // Biomolecules. – 2019. - V.9(4). P. 141.

255. Martinez-Rojas, M.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? [Text] / M.A. Martinez-Rojas, O. Vega-Vega, N.A. Bobadilla // Am J Physiol Renal Physiol. – 2020. - V.318(6). – P. 1454-1462.

256. Mattoo, T.K. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children [Text] / T.K. Mattoo, N. Shaikh, C.P. Nelson // Pediatrics. – 2021. - V.147(2). - [электронный ресурс]: URL: e2020012138.

257. Mattoo, T.K. RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial [Text] / T.K. Mattoo, R.W. Chesney, S.P. Greenfield [et. al] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. - V.11(1). – P. 54-61.

258. McGillivray, D. A head-to-head comparison: “clean-void” bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children [Text] / D. McGillivray, E. Mok, E. Mulrooney, M.S. Kramer [et. al] // J Pediatr. – 2005. - V.147. – P. 451–456.

259. McIntire, J.J. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family [Text] / J.J. McIntire, S.E. Umetsu, O. Akbari // Nat Immunol. – 2001. - V.2(12). P. 1109–1116.

260. Meena, J. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / J. Meena, C.C. Thomas, J. Kumar [et. al] // Eur J Pediatr. – 2021. -

V.180(12). – P. 3535-3545.

261. Meng, X.M. Inflammatory Mediators and Renal Fibrosis [Text] / X.M. Meng// Adv Exp Med Biol. – 2019. - V.1165. P. 381-406.

262. Meng, X.M. Diverse roles of TGF-β receptor II in renal fibrosis and inflammation in vivo and in vitro [Text] / X.M. Meng, X.R. Huang, J. Xiao [et. al] // J Pathol. -2012. - V.227(2). – P.175-188.

263. Meng, X.M. Inflammatory processes in renal fibrosis [Text] / X.M. Meng, D.J. Nikolic-Paterson, H.Y. Lan // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. - V.10. – P. 493–503.

264. Meng, X.M. TGF-beta: the master regulator of fibrosis [Text] / X.M. Meng, D.J. Nikolic-Paterson, H.Y. Lan // Nat Rev Nephrol. – 2016. - V.12. – P. 325–338.

265. Merga Duffa, Y. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Uropathogens Isolated from Pediatric Patients at Yekatit 12 Hospital Medical College, Addis Ababa, Ethiopia [Text] / Y. Merga Duffa, K. Terfa Kitila, D. Mamuye Gebretsadik [et. al] // Int J Microbiol. – 2018. - V.2018. - [электронный ресурс]: URL: 8492309.

266. Mezzano, S.A. Angiotensin II and renal fibrosis [Text] / S.A. Mezzano, M. Ruiz-Ortega, J. Egido // Hypertension. – 2001. - V.38. – P. 635–638.

267. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase–associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [Text] / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et. al] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. - V.14. – P. 2534–2543.

268. Moges, F. Multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase producing Gram-negative bacteria from three Referral Hospitals of Amhara region, Ethiopia [Text] / F. Moges, M. Gizachew, M. Dagnew [et. al] // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2021. - V.20(1). - P. 16.

269. Mohammed-Ali, Z. Urine Angiotensin II Signature Proteins as Markers of Fibrosis in Kidney Transplant Recipients [Text] / Z. Mohammed-Ali, T. Tokar, I. Batruch [et. al] // Transplantation. – 2019. - V.103(6). – P. 146-158.

270. Mohkam, M. Novel Urinary Biomarkers for Diagnosis of Acute

Pyelonephritis in Children [Text] / M. Mohkam // Iran J Kidney Dis. – 2020. - V.14(1). – P. 1-7.

271. Montini, G. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial [Text] / G. Montini, A. Toffolo, P. Zucchetta [et. al] // Eur J Pediatr BMJ. – 2007. - V.335(7616). – P. 386.

272. Montini, G. Febrile urinary tract infections in children [Text] / G. Montini, K. Tullus, I. Hewitt // N Engl J Med. – 2011. - V.365. - P. 239–250.

273. Montini, G. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data [Text] / G. Montini, A. Toffolo, P. Zucchetta [et. al] // JAMA Pediatr. – 2014. - V.15224. – P. 1–9.

274. Montini, G. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial [Text] / G. Montini, , L. Rigon, P. Zucchetta [et. al] // Pediatrics. – 2008. - V.122. - P. 1064–107170.

275. Moon, J.H. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of urinary tract infection among febrile children [Text] / J.H. Moon, K.H. Yoo, H.E. Yim // Clin Exp Pediatr. – 2021. - V.64(7). – P. 347-354.

276. Morello, W. Acute pyelonephritis in children [Text] / W. Morello, C. La Scola, I. Alberici, G. Montini // Pediatr Nephrol. – 2016. - V.31. – P. 1253–1265.

277. Morozova, O. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux [Text] / O. Morozova, D. Morozov, D. [et. al] // Pervouchine Int Urol Nephrol. – 2020. - V.52(4). – P. 603-610.

278. Morris, B.J. Circumcision and lifetime risk of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis [Text] / B.J. Morris, J. Wiswell // Urol. – 2013. - V.189. – P. 2118–2124.

279. Muller, A.E. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials [Text] / A.E. Muller, E.M. Verhaegh, S. [et. al] // Harbarth Clin Microbiol Infect. – 2017. - V.23(6). – P. 355-362.

280. Naber, K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia [Text] / K.G. Naber // Res Rep Urol. – 2013. - V.5. - P. 39-46.

281. Nagler, E.V.T. Interventions for primary vesicoureteric reflux [Text] / E.V.T. Nagler, G. Williams, E.M. Hodson, J.C. Craig // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. - [электронный ресурс]: URL:CD001532.

282. Naito, T. Angiotensin II induces thrombospondin-1 production in human mesangial cells via p38 MAPK and JNK: A mechanism for activation of latent TGF-beta1 [Text] / T. Naito, T. Masaki, D.J. Nikolic-Paterson [et. al] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2004. - V.286. – P. 278–287.

283. Nasioudis, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections [Text] / D. Nasioudis, S.S. Witkin // Med Microbiol Immunol. – 2015. - V.204(4). – P. 471–479.

284. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management [Text] / RCOG Press. - 2007. - [электронный ресурс]: URL: 21290637.

285. National Health Commission of the People's Republic of China . China-WHO new coronavirus pneumonia COVID-19 joint inspection report [EB/OL] [Text] / 2020. - [электронный ресурс]: http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c.shtml Ссылка активна на 05.08.2021

286. Nelson, C.P. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI [Text] / C.P. Nelson, E.K. Johnson, T. Logvinenko, J.S. Chow // Pediatrics. – 2014. - V.133. – P. 394–403.

287. Ni, J. Dual deficiency of angiotensin-converting enzyme-2 and Mas receptor enhances angiotensin II-induced hypertension and hypertensive nephropathy [Text] / J. Ni, F. Yang, X.R. Huang [et. al] // J Cell Mol Med. – 2020. - V.24(22). – P. 13093-13103.

288. Nickolas, T.L. Sensitivity and specificity of a single emergency department

measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury [Text] / T.L. Nickolas, O. Rourke, M.J. Yang [et. al] // Annals of Internal Medicine. – 2008. - V.148. – P. 810–819.

289. Nogueira, A. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies [Text] / A. Nogueira, M.J. Pires, P.A. Oliveira // In Vivo. – 2017. - V.31(1). – P. 1-22.

290. Noster, J. Detection of Multidrug-Resistant *Enterobacterales*-From ESBLs to Carbapenemases [Text] / J. Noster, P. Thelen, A. Hamprecht // Antibiotics (Basel). – 2021. - V.10(9). – P. 1140.

291. Noyan, A. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis [Text] / A. Noyan, G. Parmaksiz, H. Dursun [et. al] // J Pediatr Urol. – 2015. - V.11(5). – P. 1-6.

292. O'Brien, K. Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling [Text] / K. O'Brien, A. Edwards, K. Hood, C.C. Butler // Br J Gen Pract. – 2013. - V.63(607). – P. 156-164.

293. O'Brien, V.P. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections [Text] / V.P. O'Brien, T.J. Hannan, H.V. Nielsen, S.J. Hultgren // Microbiol Spectr. – 2016. - V.4(1). – P. 13-2012.

294. Olorunmola, F.O. Antibiotic resistance and virulence properties in Escherichia coli strains from cases of urinary tract infections [Text] / F.O. Olorunmola, D.O. Kolawole, A. Lamikanra // Afr J Infect Dis. - 2013. - V.7. – P. 1–7.

295. Oster, A.M. Transmission Dynamics by Age Group in COVID-19 Hotspot Counties - United States, April-September 2020 [Text] / A.M. Oster, E. Caruso, J. DeVies [et. al] // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2020. - V.69(41). – P. 1494–1496.

296. Ozdemir, R. Are mean platelet volume and platelet distribution width useful parameters in children with acute rheumatic carditis [Text] / R. Ozdemir, C. Karadeniz, O. Doksoz [et. al] // Pediatr Cardiol. - 2014. - V.35(1). - P. 53–56.

297. Panaro, S. The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What We Can Learn From Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Text] / S. Panaro, M. Cattalini // Front Med (Lausanne). – 2021. - V.8. – P. 747190.

298. Parente, G. Pyelonephritis in Pediatric Uropathic Patients: Differences from Community-Acquired Ones and Therapeutic Protocol Considerations. A 10-Year Single-Center Retrospective Study [Text] / G. Parente, T. Gargano, S. Pavia [et. al] // Children (Basel). – 2021. - V.8(6). – P. 436.

299. Paterson, D.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update [Text] / D.L. Paterson, R.A. Bonomo // Clin Microbiol Rev. – 2005. - V.18(4). – P. 657-686.

300. Pennesi, M. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial [Text] / M. Pennesi, L. Travan, L. Peratoner [et. al] // Pediatrics. – 2008. - V.121. – P. 1489–1494.

301. Perico, N. COVID-19 and the Kidney: Should Nephrologists Care about COVID-19 rather than Maintaining Their Focus on Renal Patients? [Text] / N. Perico, L. Perico, C. Ronco, G. Remuzzi // Contrib Nephrol. – 2021. - V.199. – P. 229-243.

302. Pietrzak-Stelasiak, E. Usefulness of parametric renal clearance images in the assessment of basic risk factors for renalnal clearance images in the assessment of basic risk factors for renal scarring in children with recurrent urinary tract infections [Text] / E. Pietrzak-Stelasiak, M. Bieńkiewicz, W. Woźnicki [et. al] // Nucl Med Rev Cent East Eur. – 2017. - V.20(2). – P. 76-80.

303. Pohl, H.G. Congenital anomalies of the urinary tract [Text] / H.G. Pohl, A.B. Belman // Curr Pediatr Rev. – 2014. - V.10(2). P. 123-132.

304. Pokrajac, D. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants After the First Febrile Urinary Tract Infection [Text] / D. Pokrajac, I. Sefic-Pasic, A. Begic // Med Arch. – 2018. - V.72(4). – P. 272-275.

305. Preda, I. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection [Text] / I. Preda, U. Jodal,

R. Sixt [et. al] // J Pediatr. – 2007. - V.151. – P. 581–584.

306. Qi, F. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses [Text] / F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. - V.526. – P. 135-140.

307. Qi, K. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Text] / K. Qi, W. Zeng, M. Ye [et. al] // Medicine (Baltimore). – 2021. - V.100(15). – P. 25230.

308. Rafalskiy, V. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study [Text] / V. Rafalskiy, D. Pushkar, S. Yakovlev [et. al] // J Glob Antimicrob Resist. – 2020. - V.21. – P. 188-194.

309. Rafiei, A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) might be an independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis [Text] / A. Rafiei, H. Mohammadjafari, S. Бацзы, A.M. Mirabi[et. al] // J Renal Inj Prev. – 2015. - V.4(2). – P. 39-44.

310. Rajivgandhi, G.N. Identification of carbapenems resistant genes on biofilm forming *K. pneumoniae* from urinary tract infection [Text] / G.N. Rajivgandhi, N.S. Alharbi, S. Kadaikunnan [et. al] // J Biol Sci. – 2021. - V.28(3). – P. 1750-1756.

311. Ramamurthy, H.R. Recurrent urinary tract infection and functional voiding disorders H.R. Ramamurthy, M. Kanitkar // Indian Pediatr. – 2008. - V.45. P. 689–691.

312. Rasool, M.S. Prevalence and antibiotic resistance profiles of Gram negative bacilli associated with urinary tract infections (UTIs) in Karachi, Pakistan [Text] / M.S. Rasool, F. Siddiqui, M. Ajaz, S.A. Rasool // Pak J Pharm Sci. – 2019. - V.32(6). – P. 2617-2623.

313. Rasoulinasab, M. Distribution of Pathogenicity Island Markers and H-Antigen Types of *Escherichia coli* O25b/ST131 Isolates from Patients with Urinary Tract Infection in Iran [Text] / M. Rasoulinasab, F. Shahcheraghi, M.M. Feizabadi [et. al] // Microb Drug Resist. – 2021. - V.27(3). – P. 369-382.

314. Reich, H.N. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in

patients with type 2 diabetes and kidney disease [Text] / H.N. Reich, G.Y. Oudit, J.M. [et. al] // Penninger Kidney Int. – 2008. - V.74. – P. 1610-1616.

315. Revzin, M. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 2: From Cardiac Complications to Pediatric Manifestations [Text] / M. Revzin, S. Raza, N. Srivastava [et. al] // RadioGraphics. – 2020. - V.40(7). – P. 1866–1892.

316. Roberts, K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months [Text] / K.B. Roberts // Pediatrics. – 2011. - V.128. – P. 595–610.

317. Romagnani, P. Chronic kidney disease [Text] / P. Romagnani, G. Remuzzi, R. Glassock [et. al] // Nat. Rev. Dis. Prim. – 2017. - V.3. – P. 17088.

318. Roussey-Kesler, G. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low-grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study [Text] / G. Roussey-Kesler, V. Gadjos, N. Idres [et. al] // J Urol. – 2008. - V.179. – P. 674–679.

319. Sabih, A. Complicated Urinary Tract Infections [Text] / A. Sabih, S.W. Leslie // StatPearls – 2021. – [электронный ресурс]: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613784/

320. Saheb Sharif-Askari, F. Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Urine IL-8 Levels Predict the Type of Bacterial Urinary Tract Infection in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [Text] / F. Saheb Sharif-Askari, N. Saheb Sharif-Askari, A. Guella [et. al] // Infect Drug Resist. – 2020. - V.13. – P. 1961-1970.

321. Salo, J. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease [Text] / J. Salo, R. Ikäheimo, T. Tapiainen, M. Uhari // Pediatrics. – 2011. - V.128. – P. 840–847.

322. Salo, J. Cranberry juice for the preven- tion of recurrences of urinary tract infections in children: a rando- mized placebo-controlled trial [Text] / J. Salo, M. Uhari, M. Helminen [et. al] // Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. – 2012. - V.54(3). – P. 340–346.

323. Samarakoon, R. TGF-β1 → SMAD/p53/USF2 → PAI-1 transcriptional

axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis [Text] / R. Samarakoon, J.M. Overstreet, S.P. Higgins, P.J. Higgins // Cell Tissue Res. – 2012. - V.347(1). – P. 117-128.

324. Sarikaya, I. Current Status of Radionuclide Renal Cortical Imaging in Pyelonephritis [Text] / I. Sarikaya, A. Sarikaya // J Nucl Med Technol.- 2019. - V.47(4). – P. 309-312.

325. Sarowska, J. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports [Text] / J. Sarowska, B. Futoma-Koloch, A. Jama-Kmiecik [et. al] // Gut Pathog. – 2019. - V.11. – P. 10.

326. Sattar, N. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms [Text] / N. Sattar, I.B. McInnes, J.J. McMurray // Circulation. - 2020. - V.142(1). – P. 4-6.

327. Sawa, T. Molecular diversity of extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance [Text] / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama // J Intensive Care. – 2020. - V.8. – P. 13.

328. Schito, G. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections [Text] / G. Schito, K. Naber, H. Botto [et. al] // Int J Antimicrob Agents. – 2009. - V.34. – P. 407-413.

329. Schmidt-Ott, K.M. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin [Text] / K.M. Schmidt-Ott, K. Mori , J.Y. Li, A. Kalandadze [et. al] // J Am Soc Nephrol. – 2007. - V.18. – P. 407– 413.

330. Schmidt-Ott, K.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia [Text] / K.M. Schmidt-Ott, K. Mori. A. Kalandadze [et. al] // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2006. - V.15(4). - P. 442-449.

331. Seibert, F.S. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases [Text] / F.S. Seibert, M. Sitz, J. Passfall [et. al] // Ren Fail. – 2021. - V.43(1). – P. 417-424.

332. Shah, A.P. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department [Text] / A.P. Shah, B.T. Cobb, D.R. Lower [et. al] // Pediatr Infect Dis J. – 2014. - V.33. – P. 272–275.

333. Shaikh, K.J. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children [Text] / K.J. Shaikh, V.A. Osio, M.M. Leeflang, N. Shaikh // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. - V.9(9). - [электронный ресурс]: URL: CD009185.

334. Shaikh, N. Biomarkers that differentiate false positive urinalyses from true urinary tract infection [Text] / N. Shaikh, J.M. Martin, A. Hoberman [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2020. - V.35(2). – P. 321-329.

335. Shaikh, N. Corticosteroids to prevent kidney scarring in children with a febrile urinary tract infection: a randomized trial [Text] / N. Shaikh, T.R. Shope, A. Hoberman [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2020. - V.35(11). – P. 2113-2120.

336. Shaikh, N. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data [Text] / N. Shaikh, J.C. Craig, M.M. Rovers [et. al] // JAMA Pediatr. – 2014. - V.168. – P. 893–900.

337. Shaikh, N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children [Text] / N. Shaikh, J.L. Borrell, J. Evron, M.M. Leeflang // Cochrane Database Syst Rev. - 2015.- V.1. - [электронный ресурс]: URL:CD009185.

338. Sillén, U. The Swedish Reflux Trial in Children: V. Bladder Dysfunction [Text] / U. Sillén, P. Brandström, U. [et. al] // Jodal J Urol. - 2010. - V.184. - P. 298–304.

339. Sim, J.H. Plasma neutrophil gelatinase- associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections [Text] / J.H. Sim, H.E. Yim, B.M. Choi [et. al] // Pediatr. Res. – 2015. - V.78(1). – P. 48–55.

340. Singer, E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [Text] / E. Singer, L. Markó, N Paragas [et. al] // Acta Physiol

(Oxf). – 2013. - V.207(4). P.663–672.

341. Singer, E. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes [Text] / E. Singer, A. Elger, S. Elitok [et. al] // Kidney International. – 2011. - V.80. – P. 405–414.

342. Singh-Grewal, D. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies [Text] / D. Singh-Grewal, J. Macdessi, J. Craig // Arch Dis Child. – 2005. - V.90. – P. 853–859.

343. Skowron, B. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis [Text] / B. Skowron, A. Baranowska, L. Dobrek [et. al] // J Physiol Pharmacol. – 2018. - V.69(4). - [электронный ресурс]: URL: 30552306.

344. Smeeth, L. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination [Text] / L. Smeeth, S.L. Thomas, A.J. Hall [et. al] // N Engl J Med. – 2004. - V.351. – P. 2611-2618.

345. Smellie, J.M. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial [Text] / J.M. Smellie, T.M .Barratt, C. Chantler [et. al] // Lancet. – 2001. – V.357. – P. 1329–1333.

346. Smolander, J. Njursjukdom risk vid covid-19 [COVID-19 and kidney disease] [Text] / J. Smolander, A. Bruchfeld // Lakartidningen. – 2020. - V.117. – P. 20110.

347. Soleimani, M. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells [Text] / M. Soleimani // Int J Mol Sci. – 2020. - V.21(9). – P. 3275.

348. Soler, M.J. ACE2 alterations in kidney disease [Text] / M.J. Soler, J. Wysocki, D. Batlle // Nephrol Dial Transpl. – 2013. - V.28. – P. 2687-2697.

349. Song, J. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology [Text] / J. Song, J. Yu, G.W. Prayogo [et. al] // Am J Transl Res. – 2019. - V.11(3). – P. 1219-1229.

350. Sorlózano-Puerto, A. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children [Text] / A. Sorlózano-Puerto, J.M. Gómez-Luque, J.D. Luna-Del-Castillo [et. al] // Biomed Res Int.- 2017. - [электронный ресурс]: URL: 4909452.

351. Stokes, E.K. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020 [Text] / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [et. al] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. - V.69. – P. 759–765.

352. Strohmeier, Y. Antibiotics for acute pyelonephritis in children [Text] / Y. Strohmeier, E.M. Hodson, N.S. [et. al] // Willis Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2014. - [электронный ресурс]: URL: CD003772.

353. Swerkersson, S. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time [Text] / S. Swerkersson, U. Jodal, R. Sixt [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2017. - V.32(10). – P. 1907-1913.

354. Tanaka, T. A mechanistic link between renal ischemia and fibrosis [Text] / Tanaka T. // Med Mol Morphol. – 2017. - V.50(1). – P. 1-8.

355. Tekin, M. Is the mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of acute pyelonephritis in children? [Text] / M. Tekin, C. Konca, A. Gulyuz. [et. al] // Clin Exp Nephrol. - 2015. - 19(4). - P. 688–693.

356. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 [Text] / 2020. - [электронный ресурс]: www.nice.org.uk/guidance/ng188. Ссылка активна на 05.08.2021.

357. Thergaonkar, R.W. Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux [Text] / R.W. Thergaonkar, P. Hari // Indian J Pediatr. – 2020. - V.87(8). -P. 625-632.

358. Toffolo, A. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review [Text] / A. Toffolo, A. Ammenti, G. Montini // Acta Paediatr. – 2012. - V.101. – P. 1018–1031.

359. Tokarchuk, N. Fibrotic markers in infants with pyelonephritis [Text] / N.

Tokarchuk, Y. Vyzhga, V. Tokarchuk, E. Garibeh // Georgian Med News. – 2019. - V.288. – P. 44-48.

360. Tolouian, R. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment [Text] / R. Tolouian, S.Z. Vahed, S. Ghiyasvand // J Renal Inj Prev. – 2020. - V.9(2). – P. 19.

361. Tratselas, A. Effect of ceftriaxone on the outcome of murine pyelonephritis caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli [Text] / A. Tratselas, M. Simitsopoulou, A. Giannakopoulou [et. al] // Antimicrob Agents Chemother. – 2014. - V.58(12). - P. 7102-7111.

362. Tryphena, C. A retrospective study on the microbial spectrum and antibiogram of uropathogens in children in a secondary care hospital in Rural Vellore, South India [Text] / C. Tryphena, R.D. Sahni, S. John [et. al] // J Family Med Prim Care. – 2021. - V.10(4). – P. 1706-1711.

363. Tsai, W.C. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis [Text] / W.C. Tsai, H.Y. Wu, Y.S. Peng [et. al] // Medicine (Baltimore). – 2016. - V.95(11). – P. 3013.

364. Turgut, D. Urinay neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in different renal problems [Text] / D. Turgut, S.V. Pişkinpaşa, E. Çoşkun Yenigün [et. al] // Turk J Med Sci.- 2020. – V.50(6):. – P .566-1572.

365. Urbschat, A. Macrophage-secreted Lipocalin-2 Promotes Regeneration of Injured Primary Murine Renal Tubular Epithelial Cells [Text] / A. Urbschat, A.K. Thiemens, C. Mertens [et. al] //Int J Mol Sci. – 2020. - V.21(6). – P. 2038.

366. Uyar Aksu, N. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy [Text] / N. Uyar Aksu, Z. Ekinci, D. Dündar, C. Baydemir // Pediatr Int. – 2017. - V.59(2). - P. 176-180.

367. Vaillancourt, S. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children [Text] / S. Vaillancourt, D.

McGillivray, X. Zhang, M.S. Kramer // Pediatrics. – 2007. - V.119. – P. 1288–1293.

368. Valdimarsson, S. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other biomarkers in infants with urinary tract infection and in febrile controls [Text] / S. Valdimarsson, U. Jodal, L. Barregård, S. Hansson // Pediatr Nephrol. – 2017. - V.32(11). – P. 2079-2087.

369. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Text] / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et. al] // Lancet. – 2020. - V.395(10234). – P. 1417–1418.

370. Velasquez, M.T. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities [Text] / M.T. Velasquez, P. Centron, I. Barrows [et. al] // Toxins.- 2018. - V.10(7). – P. 287.

371. Wagenlehner, F.M. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial [Text] / F.M. Wagenlehner, D. Abramov-Sommariva, M. Höller [et. al] // Urol Int. – 2018. - V.101(3). – P. 327-336.

372. Wang, X. The Role of Macrophages in Kidney Fibrosis [Text] / X. Wang, J. Chen, J. Xu [et. al] // Front Physiol. – 2021. - V.12. – P. 705838.

373. Wasilewska, A. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy [Text] / A. Wasilewska, K. Taranta-Janusz, W. Dębek [et. al] // Pediatr. Nephrol. – 2011. - V.26(4). – P. 579–586.

374. Weigert, C. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation: Similarity to hyperglycaemia [Text] / C. Weigert, K. Brodbeck, K. Klopfer [et. al] // Diabetologia. – 2002. - V.45. – P. 890–898.

375. Werion, A. Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) COVID-19 Research Group. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule [Text] / A. Werion, L. Belkhir, M. Perrot [et. al] // Kidney Int. – 2020. - V.98(5). P. 1296-1307.

376. Westwood, M.E. Further investigation of confirmed urinary tract infection

(UTI) in children under five years: a systematic review [Text] / M.E. Westwood, P.F. Whiting, J. Cooper [et. al] // BMC Pediatr. – 2005. - V.5(2). - [электронный ресурс]: URL: 15769296.

377. Whiting, P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model [Text] / P. Whiting, M. Westwood, L. Bojke [et. al] // Health Technol Assess. – 2006. - V.10. – P. 1–154.

378. Williams, G. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children [Text] / G. Williams, J.C. Craig // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. - V.4(4). - [электронный ресурс]: URL: CD001534.

379. Williams, V. Serial urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in pediatric diabetic ketoacidosis with acute kidney injury [Text] / V. Williams, M. Jayashree, K. Nallasamy [et. al] // Clin Diabetes Endocrinol. – 2021. - V.7(1). – P. 20.

380. Wing, D.A. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis [Text] / D.A. Wing, M.J. Fassett, D. Getahun // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. - V.210(3). – P. 219.e1–6.

381. Wojtyniak, K. Lactobacillus caseirhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized trial [Text] / K. Wojtyniak, A. Horvath, P. Dziechciarz, Szajewska H. // J Pediatr. – 2017. - V.184. – C. 101–105.

382. Wysocki, J. Novel Variants of Angioten sin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System [Text] / J. Wysocki, A. Schulze, D. Batlle // Biomolecules. – 2019. - V.9(12). – P. 886.

383. Xu, R.Y. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis [Text] / R.Y. Xu, H.W. Liu, J.L. Liu, J.H. Dong // BMC Urology. - 2014. - V.14. – P. 45.

384. Yamanouchi, S. Reduced urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk factor for recurrence of febrile urinary tract infection in children [Text] / S. Yamanouchi, T. Kimata, Y. Akagawa [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2021. - V.36(6). – P. 1473-1479.

385. Yamasaki, Y. Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children [Text] / Y. Yamasaki, O. Uemura, T. Nagai [et. al] // Pediatr Int. – 2017. - V.59(7). P. 786-792.

386. Yang, L. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney [Text] / L. Yang, C.R. Brooks, S. Xiao [et. al] // J Clin Invest. – 2015. - V.125(4). – P. 1620-1636.

387. Yang, S.S. Asian guidelines for urinary tract infection in children [Text] / S.S. Yang, J.D. Tsai, A. Kanematsu, C.H. // Han J Infect Chemother. – 2021. - V.27(11). P. 1543-1554.

388. Ye, M. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes [Text] / M. Ye, J. Wysocki, J. William [et. al] // J Am Soc Nephrol. – 2006. - V.17. – P. 3067-3075.

389. Yiğit, D. Can serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis [Text] / D. Yiğit, H. Taşkınlar, D. Avlan // J Pediatr Urol. – 2021. - V.17(1). – P. 71.e1-71.e7.

390. Yilmaz, A. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin [Text] / A. Yilmaz, E. Sevketoglu, A. Gedikbasi [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2009. - V.24(12). – P. 2387–2392.

391. Yilmaz, A. Urine heat shock protein 70 levels as a marker of urinary tract infection in children [Text] / A. Yilmaz, Z.Y. Yildirim, S. Emre [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2016. - V.31(9). P. 1469–1476.

392. Yim, H.E. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections [Text] / H.E. Yim, H. Yim, E.S. Bae [et. al] // Pediatr Nephrol. – 2014. - V.29(11). - P. 2181-2189.

393. Yin, C. Kidney injury molecule-1 in kidney disease [Text] / C. Yin, N. Wang // Ren Fail. – 2016. - V.38(10). – P. 1567-1573.

394. Yin, W. Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue [Text] / W.

Yin, P.L. Zhang // J Nephropathol. – 2020. - V.9(4). – P. 37.

395. Yu, Y. Diagnosing inflammation and infection in the urinary system via proteomics [Text] / Y. Yu, P. Sikorski, C. Bowman-Gholston [et. al] // Journal of Translational Medicine. - 2015. - V.13(10). – P. 1186.

396. Zajaczkowska, M. Serum TGF-beta1 level in children with reflux nephropathy [Text] / M. Zajaczkowska, B. Bieniaś, H. Borzecka [et. al] // Przeglad Lekarski. – 2006. - V.63(3). – P. 121–123.

397. Zhang, H. Contribution of Oxidative Stress to HIF-1-Mediated Profibrotic Changes during the Kidney Damage [Text] / H. Zhang, R. Xu, Z. Wang // Oxid Med Cell Longev. – 2021. - V.2021. - [электронный ресурс]: URL: 6114132.

398. Zhang, S. Effect of Amoxicillin and Clavulanate Potassium Combined with Bazhengsan on Pediatric Urinary Tract Infection [Text] / S. Zhang, Z. Wang, G. Xu // Evid Based Complement Alternat Med. – 2021. - V.2021. - [электронный ресурс]: URL: 4575503.

399. Zhou, Y. Thrombospondin 1 mediates angiotensin II induction of TGF-beta activation by cardiac and renal cells under both high and low glucose conditions [Text] / Y. Zhou, M.H. Poczatek, K.H. Berecek, J.E. Murphy-Ullrich // Biochem Biophys Res Commun. - 2006. - V.339. – P. 633–641.

400. Zhu, N. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China [Text] / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et. al] // N Engl J Med. – 2020. - V.382(8). – P. 727–733.

401. Zieg, J. Urinary transforming growth factor-β1 in children with obstructive uropathy [Text] / J. Zieg, K. Blahova, T. Seeman [et. al] // Nephrology. – 2011. - V.16. – C. 595–598.

402. Zou, X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection [Text] / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et. al] // Front Med. – 2020. - V.14(2). P. 185-192.