

**ЕРЕМЕЕВА АЛИНА ВЛАДИМИРОВНА**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ  
ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ В ОБОСНОВАНИИ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

**3.1.21 – Педиатрия**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Длин Владимир Викторович**

Доктор медицинских наук

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Зокиров Нурали Зоирович**

заведующий кафедрой педиатрии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»

Доктор медицинских наук, доцент

**Зорин Игорь Владимирович**

заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

**Летифов Гаджи Муталибович**

заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

**доктор медицинских наук, профессор**



**Дубровская Мария Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы 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 В.К., 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 тубулоинтерстициальной 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  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 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- $\beta 1$  (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* и *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-1β, 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 коронавирусной 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- $\beta 1$  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  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы среди представителей

семейства *Enterobacteriaceae* и снижению антибиотикочувствительности энтеробактерий к цефалоспорином III-IV поколения. Это определяет необходимость оценки факторов риска выделения штаммов, продуцирующих  $\beta$ -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- $\beta$ 1/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- $\beta$ 1/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- $\beta$ 1/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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика больных и методов исследования

Для решения научной проблемы и в соответствии со сформулированной целью исследование осуществлялось по трем направлениям. Работа выполнялась на базе ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач – проф., д.м.н. А.А. Корсунский).

**1 направление исследования** включало обследование 555 детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы (МС), находившихся на стационарном лечении в «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с 2012 по 2018 годы. Для выполнения первой задачи 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 (ИМВП), острого пиелонефрита (ПН) или рецидива хронического вторичного пиелонефрита (ХВПН). Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией, предложенной Студеникиным М.Я. и соавторами в 1980 году и клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2015-2018 года, утвержденными МЗ РФ.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям ИМВП, дебюта острого или рецидива хронического ПН, возраст от 1 месяца до 17 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: выявление грубых аномалий или пороков развития органов МС, 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 от участия в исследовании. Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения: несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или невозможность 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 ПН 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 ХВПН 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 ИМВП (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).

Для решения второй задачи по определению диагностической значимости NGAL и KIM-1 у детей с лейкоцитурией для ранней верификации уровня поражения МС 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 ПН (n=204), из них 60 детей с дебютом острого ПН 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 ИМВП (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- $\beta$ 1/Cr) у детей с различными формами ПН, среди пациентов с дебютом острого ПН и рецидивом ХВПН по результатам проспективного наблюдения в течение 36-45 месяцев были сформированы три группы:

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 1 (3%).

С целью одномоментной оценки уровня экскреции с мочой NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr, TGF- $\beta$ 1/Cr из соматически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья сформирована контрольная группа 2 (n=30).

Для решения задачи по разработке дифференцированных подходов к применению различных схем противорецидивной терапии у детей с различными формами ПН, находившихся на стационарном лечении в «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с 2013 по 2018 годы, в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии, были распределены подгруппы. При этом использовались дополнительные критерии исключения: индивидуальная непереносимость используемых 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 (АБ). В качестве стартовой антибактериальной терапии у всех пациентов использовались парентерально цефалоспорины 3 поколения (Цефтриаксон 60-80 мг/кг/сут или Цефотаксим 150 мг/кг/сут) длительностью 10-14 дней, в качестве противорецидивной терапии фуразидин из расчета по 3-5 мг в сутки разделенных на 3-4 приема и/или комбинация 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).

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

1А группа (n=32) – пациенты с дебютом острого ПН, противорецидивная терапия не проводилась.

1Б группа (n=35) – пациенты с дебютом острого ПН, по завершении курса антибактериальной терапии в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040. В дальнейшем противорецидивная терапия не проводилась. При возникновении рецидива ПН у пациентов в группах 1А и 1Б проводилась терапия цефалоспорины 3 поколения длительностью 10-14 дней, затем фуразидин на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040.

2А группа (n=32) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) по завершении курса АБ терапии получали 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 группа (n=34) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) по завершении курса АБ терапии получали фуразидин на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца 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 в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040.

2В группа (n=34) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) по завершении курса АБ терапии получали 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.

Группа 2Г (n=30) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) по завершении курса АБ терапии получали фуразидин на протяжении 14 дней,

далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO. При отсутствии рецидива в течение 6 месяцев от момента включения в исследование пациентам 2Г группы проводили противорецидивный курс терапии: фуразидин на протяжении 14 дней, далее в течение 1 месяца назначалась комбинация стандартизованных экстрактов BNO 1040.

Группа 2Д (n=28) – пациенты с рецидивом ХВПН, которые при обострении (включение в исследование) по завершении курса АБ терапии получали фуразидин на протяжении 14 дней. Повторные курсы противорецидивной терапии в группе 2Д не проводились.

При возникновении рецидива ПН у пациентов с ХВПН из групп 2А, 2Б, 2В и 2Г проводилась терапия цефалоспоридами 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 получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 в возрастных дозировках.

При возникновении рецидива ПН у пациентов с ХВПН из группы 2Д проводилась терапия цефалоспоридами 3 поколения длительностью 10-14 дней, затем фуразидин 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 2-5 мг/сут 1 раз в день на 1 месяц, 2 раза в год) и рекомендовалась гипооксалогенная диета.

**2 направление исследования.** Для выполнения четвертой задачи с целью исследования современных особенностей микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей проведено проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 года.

Изучены особенности микробного пейзажа мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у 8147 детей от 1 года до 17 лет 11 месяцев с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг. Всего проанализировано 9624 результата микробиологического исследования мочи. Среди нозологических вариантов микробно-воспалительных заболеваний МС доля 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 (>1000 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).

**3 направление исследования.** Для выявления особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого ПН 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 ПН, 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 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 пиелюктазией, 2 ребенка с признаками ПМР по данным УЗИ и 1 ребенок с мочекаменной болезнью. Основную группу составили 36 пациентов с дебютом острого ПН и уровнем антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 и более раз превышающих референсные значения. Группа сравнения была представлена 47 пациентами с дебютом острого ПН и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, которые проходили обследование и лечение в тот же временной период.

Обследование детей носило комплексный характер и включало в себя изучение анамнеза жизни, анамнеза заболевания, генеалогического анамнеза, факторов фетального программирования, сопутствующей патологии, клинические, лабораторные и специальные 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). Всем детям проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, которое выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного уровня Acuson NX 3 Elite «Siemens» (Германия). По показаниям проводили: внутривенную экскреторную урографию, микционную цистоуретерографию. Статическую нефросцинтиграфию выполняли через 6-9 месяцев после дебюта заболевания или рецидива хронического вторичного пиелонефрита с использованием

радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -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.).

**Специальные методы** включали в себя исследование неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов, которые определяли в разовых порциях мочи объемом 10–20 мл.

Оценку уровня Липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набор (BioVendor Laboratory Medicine). Уровень uKIM-1 исследован в разовой порции мочи с помощью иммуноферментного анализа (набор Human TIM-1/KIM-1/ HAVCR Quantikine ELISA Kit, США). Определение трансформирующего фактора роста ( $\text{TGF-}\beta 1$ ) проводилось в разовой порции мочи методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием стандартного набора «eBioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия). Уровень AngII в разовой порции мочи определяли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием стандартного набора RayBioTech (Human/Mouse/Rat Angiotensin II ELISA Kit, США). Выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР совмещенной с обратной транскрипцией с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени в мазке со слизистой носо- и ротоглотки. Количественное исследование уровня антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови проводили иммунохемилюминисцентным методом с использованием набора «Mindray» (Китай).

**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). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1 - Q3$ ). Категориальные данные описывались 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  $\chi^2$  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 рисков 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 зависимости количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Медико-биологические факторы, определяющие риск развития и течения пиелонефрита у детей**

В работе представлены результаты по оценке акушерско-гинекологического анамнеза, генеалогического анамнеза и факторов фетального программирования в зависимости от течения заболевания. В первую группу входили дети ( $n=51$ ), у которых после перенесенного острого ПН сформировалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия на протяжении 36 и более месяцев наблюдения. Вторую группу составляли пациенты ( $n=272$ ), с рецидивирующим и латентным течением ХВПН на фоне уродинамических и/или метаболических нарушений, со стажем заболевания от 1 года до 7 лет (в среднем  $3,45 \pm 0,87$  года). Группа сравнения 1 – пациенты с ИМВП ( $n=232$ ). В контрольную группу были включены соматически здоровые дети ( $n=77$ ).

Выявлено, что среди матерей детей с различным течением ПН, количество патологических состояний во время беременности и родов на 1 женщину в группе с острым ПН составило 4,10 на одну женщину, в группе с ХВПН этот показатель был достоверно выше 5,59 ( $p < 0,05$ ) чем в группе сравнения – 2,27 и контрольной группе – 1,76 ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития у ребенка ХВПН являются следующие патологические состояния акушерско-гинекологического анамнеза у матерей второй группы по сравнению с контрольной группой: угроза 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 мало значимыми.

Таким образом, наиболее значимыми факторами 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 риска развития ХВПН – состояния или заболевания (различные варианты тромбофилии и т.п.), которые потребовали применения низкомолекулярных гепаринов у матерей в период беременности.

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 ( $\chi^2=6,57$   $p=0,011$  и  $\chi^2=10,81$   $p=0,002$ , соответственно). 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, а также хронические заболевания ЛОР-органов у родственников пациентов.

Структура сопутствующей патологии у детей группы сравнения и первой группы была очень схожей. Наиболее часто выявлялись неспецифический вульвит или баланит/баланопостит (50,86% и 47,05%, соответственно), а на втором месте по частоте встречаемости 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 (12,5% и 13,72%, соответственно).

У детей с ХВПН наблюдалась достоверно 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). К заболеваниям, повышающим риск рецидивирования ХВПН, были отнесены ФН ЖКТ с запором ( $RR=3,40$ ; 95% CI 1,37-8,42;  $p=0,01$ ), хронический тонзиллит ( $RR=2,33$ ; 95% CI 1,21-4,49;  $p=0,001$ ) и хронический аденоидит ( $RR=3,30$ ; 95% CI 1,80-6,04;  $p=0,003$ ).

У детей с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микробиома слизистых верхних дыхательных путей, кожи и ЖКТ, риск развития ПН был более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с сочетанной патологией, но 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 или 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.

### **Современные особенности микробного спектра мочи и антимикробной чувствительности возбудителей у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей**

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. В диагностически значимом титре бактериурия определялась в 38,25% (n=3682) пробах. Среди нозологических вариантов микробно-воспалительных заболеваний МС доля проб от пациентов с ИМВП составила 32,3% (n=1188), с острым ПН – 23,5% (n=864) и с ХВПН – 44,2% (n=1628). В большинстве проб был получен рост грамотрицательной флоры 72,3% (n=2663), грамположительная флора составила 27,7% (n=1019). Пятилетний мониторинг микробиологического спектра у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы показал, что частота обнаружения различных штаммов уропатогенов периодически менялась. Доминирующей микрофлорой у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС в 2016-2020 гг. были грамотрицательные бактерии 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 росту частоты выделения ( $p=0,01$ ) к 2019-2020 годам. Выявлено волнообразное изменение уровня высева *Proteus mirabilis* в виде снижения его доли в 2017 г. с 7,4% до 5,6% с достоверным приростом ( $p=0,004$ ) в 2018 году до 9,2%, снижением в 2019 году до 5,1% ( $p=0,003$ ) с последующим повышением в 2020 году до 7,2%. В 2019-2020 годах отмечено статистически значимое увеличение ( $p=0,01$ ) частоты выделения *Pseudomonas aeruginosa*.

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.

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 АБ препаратов, рекомендованных для эмпирической терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей. Наиболее значимые изменения по составу уропатогенов произошли в 2019 и 2020 годах (Таблица 1).

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

Были выявлены продуценты ESBL и CP среди *E. Coli*, *Klebsiella pn.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae*. Проведен анализ частоты выявления продуцентов ESBL и CP среди энтеробактерий (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Частота выявления продуцентов ESBL и CP среди энтеробактерий у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы 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 ( $p=0,01$ ).

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 представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Чувствительность *E.coli* (n=1058) к антибактериальным препаратам в 2016-20гг., %

| Антибактериальный препарат        | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Амоксициллин/клавулановая кислота | 98,1 | 94,7 | 94,3 | 91,5 | 91,4 |
| Цефтриаксон                       | 100  | 100  | 88,5 | 72,3 | 33,3 |
| Цефотаксим                        | 95,5 | 84,3 | 86,2 | 71   | 68,9 |
| Цефепим                           | 75   | 0    | 12,5 | 0    | 0    |
| Гентамицин                        | 87,8 | 88,3 | 88,5 | 88,9 | 91,9 |
| Амикацин                          | 87,5 | 94,7 | 87,5 | 94,2 | 100  |
| Фосфомицин                        | 100  | 98,9 | 100  | 98,8 | 99,3 |
| Меропенем                         | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| Ципрофлоксацин                    | 90,4 | 100  | 100  | 100  | 100  |
| Ко-тримоксазол                    | 65,4 | 70,3 | 74,7 | 58,2 | 69,9 |
| Нитрофурантоин                    | 90,4 | 85,4 | 90,8 | 79,2 | 75,3 |

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 АБ 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% ( $p=0,001$ ). 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 антибиотикочувствительности выделяемого от пациента штамма микроорганизма.

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

Для эмпирического выбора препарата для лечения легких и среднетяжелых форм острого ПН или рецидива ХВПН можно рекомендовать амоксициллин/клавуланат перорально в течение 10-14 дней. При невозможности его применения возможно использование 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 АБ препаратов для дальнейшей своевременной коррекции АБ терапии по результатам данного исследования. У пациентов с недостаточным ответом или отсутствием эффекта от АБ терапии, при отсутствии бактериального роста или невозможности проведения микробиологического исследования, оптимально провести смену АБ терапии на аминогликозиды, в частности амикацин коротким курсом не более 7 дней.

Таким образом, сложившаяся ситуация по увеличению доли пациентов, выделяющих уропатогены, продуцирующие ESBL и/или CP, и продолжающимся периодом расширенного применения АБ препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции 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.

## Диагностическое значение мочевых уровней NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr у детей с инфекцией мочевой системы

Диагностическая значимость липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) и молекулы повреждения почек (KIM-1) исследована у 436 детей с лейкоцитурией. После верификации диагноза с использованием стандартных инвазивных методов исследования, пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 204 ребенка с диагнозом ПН и группа сравнения – 232 ребенка с диагнозом ИМВП. В группу контроля было включено 77 соматически здоровых детей. Результаты оценки уровня uNGAL/Cr uKIM-1/Cr на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг) и uKIM-1/Cr (нг/мг) на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей (n=513), Me (Q1 – Q3)

| Показатель | Основная группа<br>(n=204) | Группа сравнения<br>(n=232) | Группа контроля<br>(n=77) |
|------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| uNGAL/Cr   | 9,7 (1,9-18,53)            | 0,8 (0,1-1,4)               | 0,4 (0,08-0,9)            |
| uKIM-1/Cr  | 0,008 (0,001-0,158)        | 0,0003 (0,000-0,00005)      | 0,00001 (0,000-0,00007)   |
| p          | <0,001                     |                             |                           |

Установлено, что максимальный уровень экскреции uNGAL/Cr был у детей основной группы, у пациентов с ИМВП медиана uNGAL/Cr была достоверно ниже ( $p=0,001$ ). При сравнении контрольной группы детей, выявлена статистически значимая разница, как с основной группой ( $p=0,001$ ), так и с пациентами 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.

У детей основной группы, у пациентов с ИМВП медиана uKIM-1/Cr была достоверно ниже ( $p=0,001$ ). 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 ( $p=0,06$ ).

Прогностическая ценность uNGAL/Cr для верификации уровня поражения МС у детей с лейкоцитурией оценивалась с помощью проведения ROC-анализа с построением характеристических кривых (Рисунок 2).

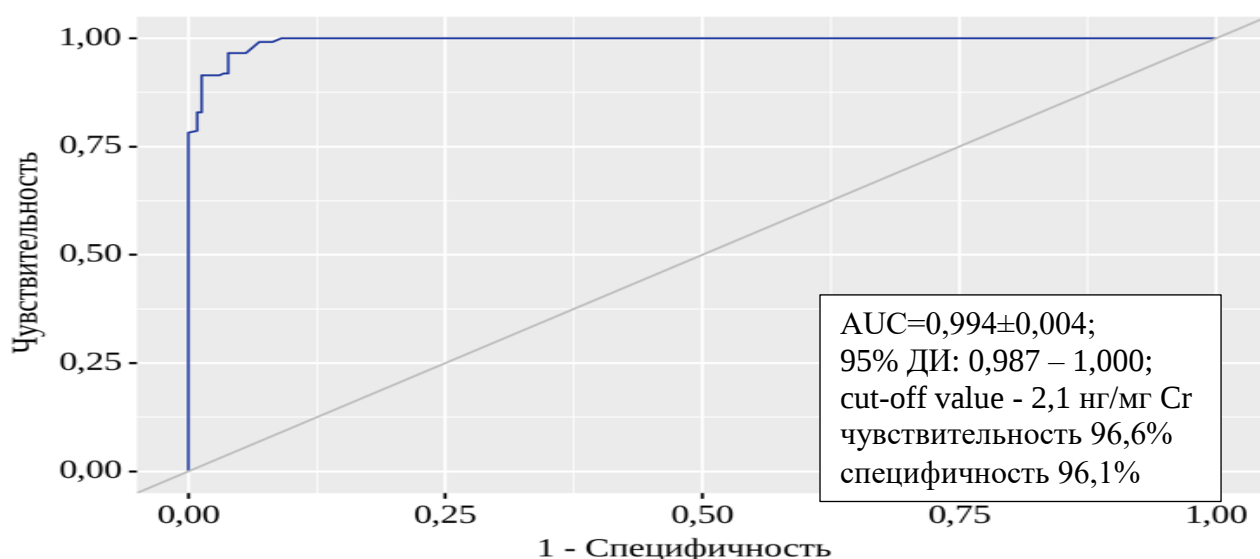


Рисунок 2 - ROC-кривая чувствительности и специфичности повышения уровня uNGAL/Cr у детей с лейкоцитурией (n=513).

Полученный интервал AUC для uNGAL/Cr, соответствует отличному качеству клинической значимости теста по экспертной шкале для значений AUC, и полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Разработан алгоритм использования uNGAL/Cr в качестве дополнительного не инвазивного маркера оценки уровня повреждения МС у детей с лейкоцитурией (Рисунок 3).

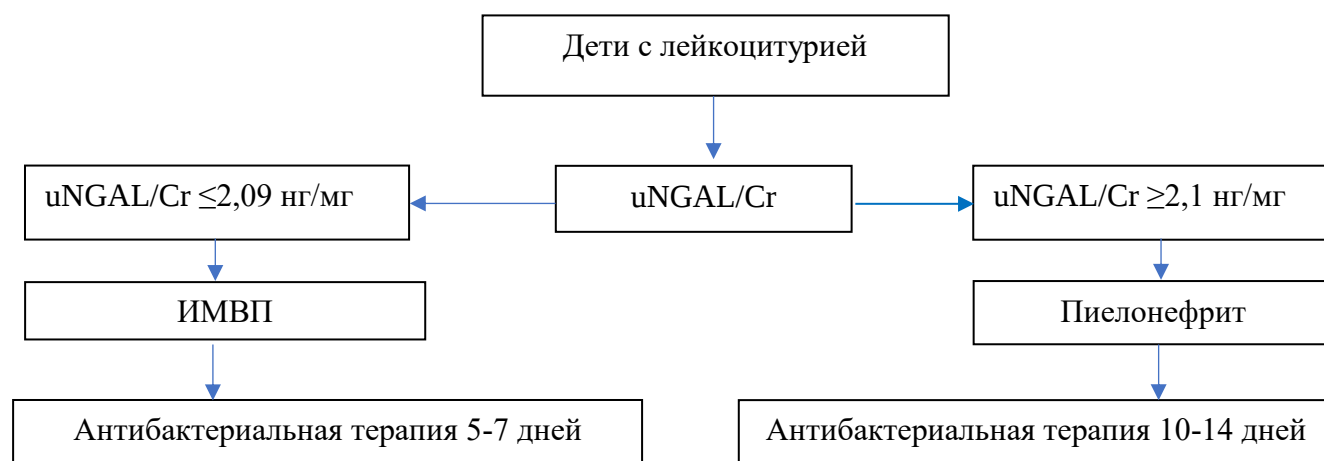


Рисунок 3 - Алгоритм использования uNGAL/Cr при лейкоцитурии у детей.

Корреляционный анализ между длительностью лихорадки от начала проведения АБ 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 ( $r=0,074$ ,  $p=0,4$ ). 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  $r=0,808$ ,  $p=0,001$ . Таким образом, подтверждена возможность использования данного теста для верификации ПН у пациентов с лейкоцитурией.

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, что подтверждает возможность использования uKIM-1/Cr в качестве дополнительного неинвазивного маркера для верификации уровня поражения МС у детей с лейкоцитурией.

Проведено определение диагностической значимости и динамики NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr у 90 детей с различными формами ПН. По результатам проспективного наблюдения в группу А вошло 30 пациентов 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. Группу В составили 30 пациентов с дебютом острого ПН, у которых в течение 36 месяцев наблюдения отмечен один или более рецидивов ПН. Группа С состояла из 30 детей с рецидивирующим течением ХВПН и наличием рецидива заболевания на момент включения в исследование.

Медиана уровней маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов до начала АБ терапии в наблюдаемых группах детей представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг), KIM-1/Cr (нг/мг), AngII/Cr (пг/мг) и TGF- $\beta$ 1/Cr (пг/мг) у детей ( $n=90$ ) до начала АБ терапии, Ме (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           | 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 |
| uKIM-1/Cr          | 0,004<br>(0-0,008)       | 0,01<br>(0,004-0,03) | 0,007<br>(0,002-0,038) | 0<br>(0-0,003)                | <0,001 |
| uAngII/Cr          | 0,27<br>(0,18-0,34)      | 0,99<br>(0,84-1,37)  | 2,89<br>(1,98 - 4,20)  | 0,002<br>(0 -0,005)           | <0,001 |
| uTGF- $\beta$ 1/Cr | 2,84<br>(2,21- 3,09)     | 14,75<br>(6,0-34,13) | 56,27<br>(37,39-82,81) | 0,07<br>(0,03-0,45)           | <0,001 |

Установлено, что до начала АБ 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). При оценке уровня uKIM-1/Cr до начала АБ терапии между наблюдаемыми группами, максимальный уровень экскреции отмечался у пациентов группы В, однако статистически значимой разницы с группой С не получено ( $p = 0,3$ ), также сопоставление группы контроля с группой А не выявило значимых различий ( $p = 0,5$ ). Сравнение контрольной группы с группой В и группой С выявило статистически значимую разницу ( $p = 0,001$  и  $p = 0,01$ , соответственно).

Экскреция uAngII/Cr, исследованная до начала АБ терапии, была достоверно 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. При оценке uTGF- $\beta$ 1/Cr, исследованного до начала АБ терапии, во всех группах при сравнении с контрольной группой отмечалось повышение экскреции. При этом минимальный уровень uTGF- $\beta$ 1/Cr отмечался у пациентов группы А, а в группах В ( $p = 0,016$ ) и, особенно, С ( $p = 0,001$ ) – был значимо повышен.

Подтверждена возможность использования uNGAL/Cr, исследованного до начала АБ 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 АБ терапии.

Подтверждена возможность использования оценки уровня uAngII/Cr, исследованного до начала АБ терапии, для прогнозирования рецидивирования ПН уже в дебюте заболевания. При уровне uAngII/Cr 0,52 пг/мг и более (чувствительность 100%, специфичность 100%) прогнозируется высокий риск рецидивирования ПН, что обосновывает использование противорецидивной терапии и углубленное обследование в период ремиссии заболевания.

Мочевой уровень NGAL/Cr имеет высокую тесноту корреляционной связи с uAngII/Cr и 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.

$$Y_{\text{до а/б терапии AngII/Cr}} = 0,107 \times X_{\text{uNGAL/Cr до а/б терапии}} + 0,805$$

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 почек, а дополнительная оценка uAngII/Cr позволяет оценить выраженность фиброзирующих процессов в ткани почек.

Установлена зависимость между уровнем экскреции uNGAL/Cr и количеством почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг) в динамике в зависимости от количества очагов нефросклероза в общей группе (А, В, С) детей (n=90), Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)

| 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                | –     |

Установлена статистически значимая разница по уровню экскреции uNGAL/Cr, как до АБ терапии (p <0,001), так и на 10-14 день АБ терапии (p=0,002) между детьми, сформировавшими 1-2 очага нефросклероза и пациентами, сформировавшими 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 нефросклероза.

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.

Разработан алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирования в дебюте ПН (Рисунок 4), который позволяет выделить среди пациентов с дебютом острого ПН группу детей с высоким риском рецидивирующего течения, избирательно рекомендовать курсы противорецидивной терапии (ПРТ) пациентам с дебютом острого ПН для снижения риска развития и прогрессирования ХБП.

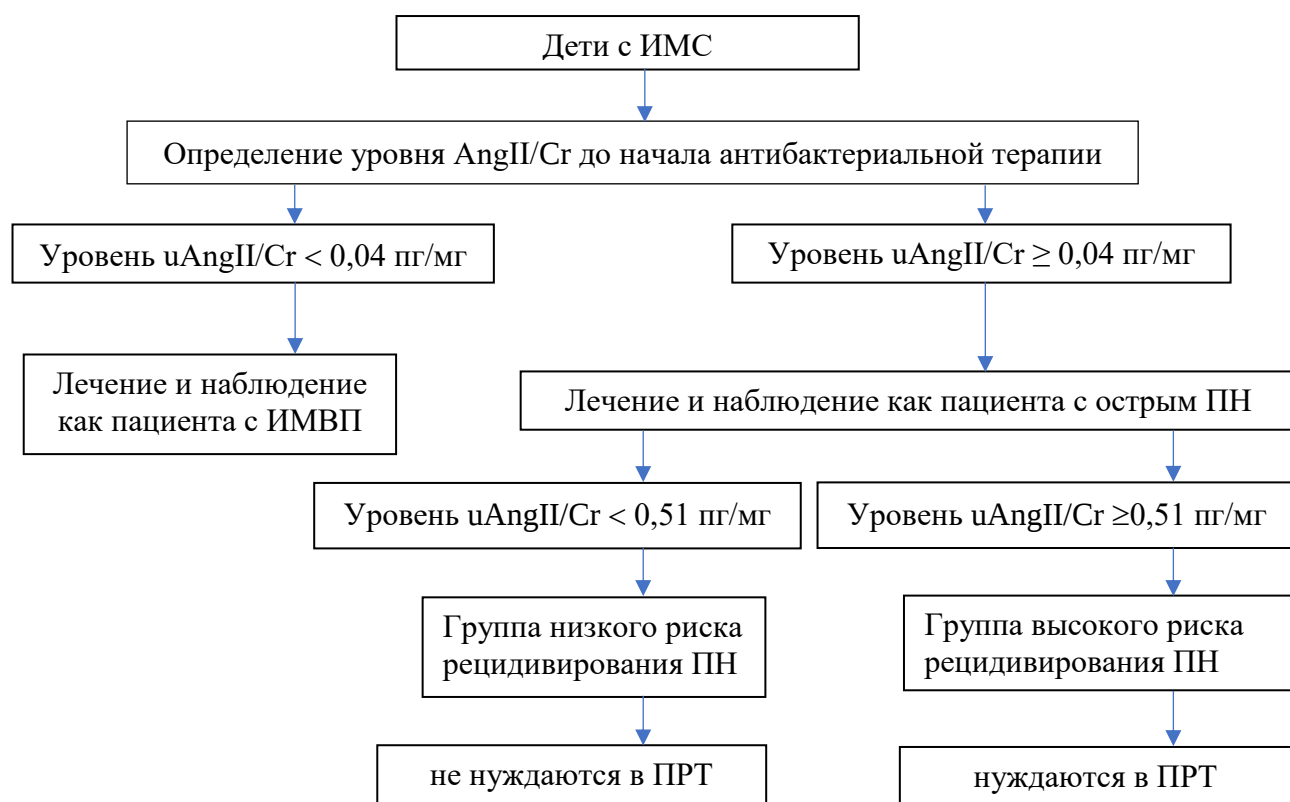


Рисунок 4 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирования в дебюте пиелонефрита.

Проведена оценка динамики маркеров воспаления, гипоксии и профиброгенных цитокинов на 10-14 день АБ терапии в наблюдаемых группах детей (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровень uNGAL/Cr (нг/мг), KIM-1/Cr (нг/мг), AngII/Cr (пг/мг) и TGF-β1/Cr (пг/мг) у детей (n=90) на 10-14 день АБ терапии, Ме (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   | 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 |
| uKIM-1/Cr  | 0 (0-0,004)              | 0 (0-0,001)           | 0,01 (0,001-0,023)       | 0 (0 - 0,003)             | 0,098  |
| uAngII/Cr  | 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 |
| uTGF-β1/Cr | 15,4<br>(9,83-20,16)     | 52,05<br>(31,52-99,1) | 235,35<br>(173,3 -468,7) | 0,075<br>(0,03-0,45)      | <0,001 |

Уровень снижения uNGAL/Cr на 10-14 день АБ терапии во всех группах наблюдения был значимым (p <0,001). 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  $p=0,013$ . На фоне проведения АБ терапии во всех группах наблюдения выявлено снижение мочевого уровня КИМ-1/Сг ( $p=0,01$ ). 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 всех вариантах течения ПН выявлено отсроченное увеличение синтеза профиброгенного маркера TGF- $\beta 1$  на 10-14 день АБ терапии ( $p < 0,001$ , для всех групп наблюдения). Подтверждена возможность использования оценки уровня  $uTGF-\beta 1/Cr$ , исследованного на 10-14 день АБ терапии, для прогнозирования рецидивирования ПН уже в дебюте заболевания. Оптимальное cut-off value  $uTGF-\beta 1/Cr$  31,2 пг/мг (чувствительность 83,3%, специфичность 100%).

Установлена зависимость между уровнем экскреции  $AngII/Cr$  до начала антибактериальной терапии и TGF- $\beta 1/Cr$  на 10-14 день антибактериальной терапии и количеством почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии, проведенной через 6 месяцев (Таблица 7).

Таблица 7 – Уровень  $uAngII/Cr$  (пг/мг) до начала АБ терапии и TGF- $\beta 1/Cr$  (пг/мг) на 10-14 день АБ терапии в зависимости от количества очагов нефросклероза у детей ( $n=90$ ), Ме (Q1-Q3)

| Кол-во очагов  | $uAngII/Cr$ до АБ терапии | $uTGF-\beta 1/Cr$ на 10-14 день АБ терапии |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| 0 ( $n=5$ )    | 0,31 (0,25 - 0,39)        | 0,31 (0,25 - 0,39)                         |
| 1-2 ( $n=41$ ) | 0,41 (0,27 – 0,88)        | 0,41 (0,27 – 0,88)                         |
| 3-5 ( $n=37$ ) | 1,95 (0,96 – 3,24)        | 1,95 (0,96 – 3,24)                         |
| 6-8 ( $n=7$ )  | 2,96 (2,45 – 4,46)        | 2,96 (2,45 – 4,46)                         |
| $p$            | <0,001                    | <0,001                                     |

Таким образом, уровень  $AngII/Cr$  до начала АБ терапии и TGF- $\beta 1/Cr$  на 10-14 день АБ терапии отражают тяжесть повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с различными формами ПН.

С помощью метода линейной регрессии была разработана прогностическая модель, характеризующая зависимость  $uTGF-\beta 1/Cr$  от  $uNGAL/Cr$ . Наблюдаемая зависимость между уровнями  $uTGF-\beta 1/Cr$  и  $uNGAL/Cr$  до начала АБ терапии описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{uTGF-\beta 1/Cr \text{ до а/б терапии}} = 3,207 \times X_{uNGAL/Cr \text{ до а/б терапии}} - 4,431$

При увеличении показателя  $uNGAL/Cr$  до АБ терапии на 1 нг/мг следует ожидать увеличение показателя  $uTGF-\beta 1/Cr$  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- $\beta$ 1/Cr на основании уровня экскреции uNGAL/Cr до антибактериальной терапии у детей с различными формами ПН (Рисунок 5).

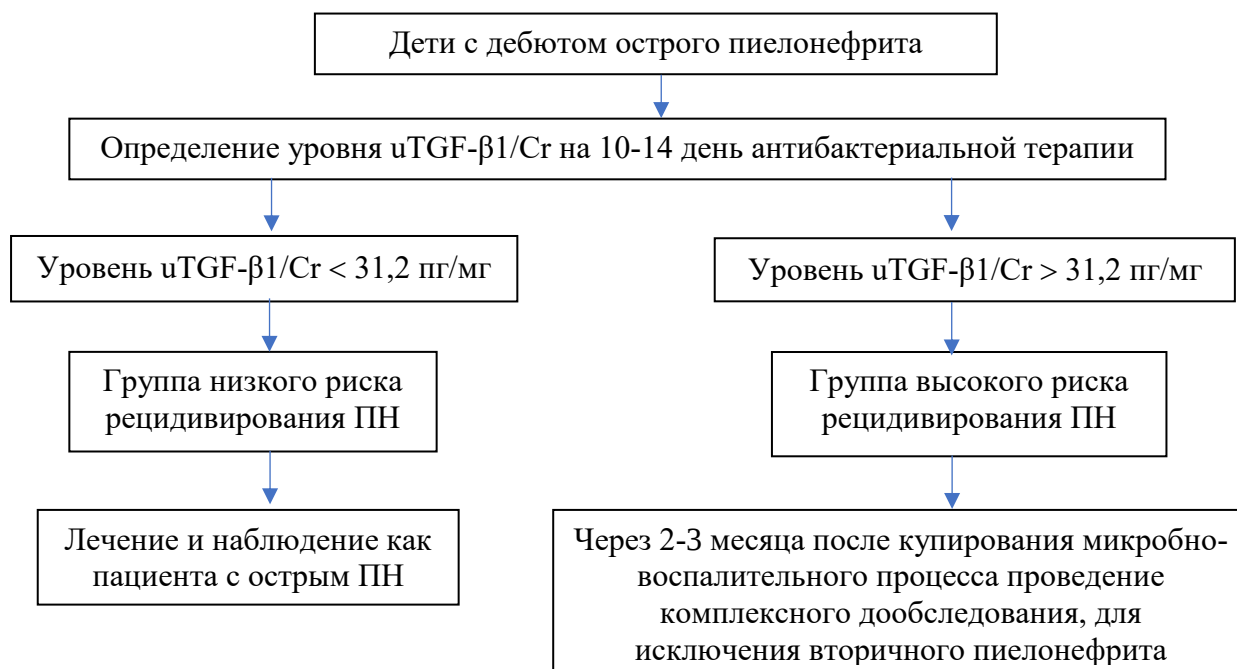


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения ПН.

Значимость оценки уровня экскреции uTGF- $\beta$ 1/Cr на 10-14 день АБ терапии подтверждается максимально высокой теснотой корреляционной связи uTGF- $\beta$ 1/Cr с количеством очагов нефросклероза ( $r=0,803$ ;  $p < 0,001$ ).

#### **Алгоритмы дифференцированной противорецидивной терапии у детей с различными формами пиелонефрита**

Все дети, в зависимости от основного диагноза и схемы противорецидивной терапии, были распределены в следующие группы: 1А группа ( $n=32$ ) – пациенты с дебютом острого ПН, противорецидивная терапия не проводилась. 1Б группа ( $n=35$ ) – пациенты с дебютом острого ПН, по завершении курса АБ терапии в течение 1 месяца получали комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040.

У пациентов с дебютом 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 месяцев до 18 месяцев (Рисунок 6).

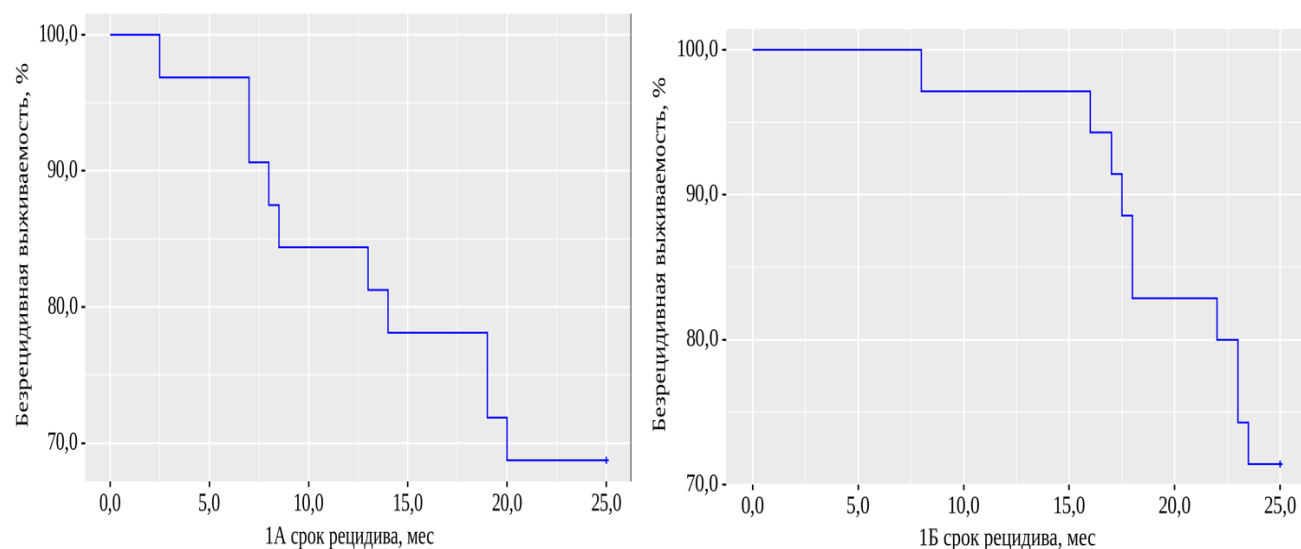


Рисунок 6 - Длительность безрецидивного периода в подгруппах 1А (n=32) и 1Б (n=35).

Полученные данные обосновывают использование повторных курсов противорецидивной терапии через 12 месяцев у детей, перенесших дебют пиелонефрита.

Среди пациентов с рецидивирующим течением после дебюта 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 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. По результатам дообследования у всех детей выявлены нарушения уродинамики или метаболические изменения, способствовавшие рецидивирующему течению ПН.

Проведено сопоставление уровней uNGAL, исследованных до начала АБ терапии, у детей в дебюте ПН с рецидивами и без рецидивирования процесса на протяжении последующих 24 месяцев наблюдения (Таблица 8).

Таблица 8 – Уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии у детей подгруппы 1А и 1Б (n=67), Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

| 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 |

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 (Рисунок 7).

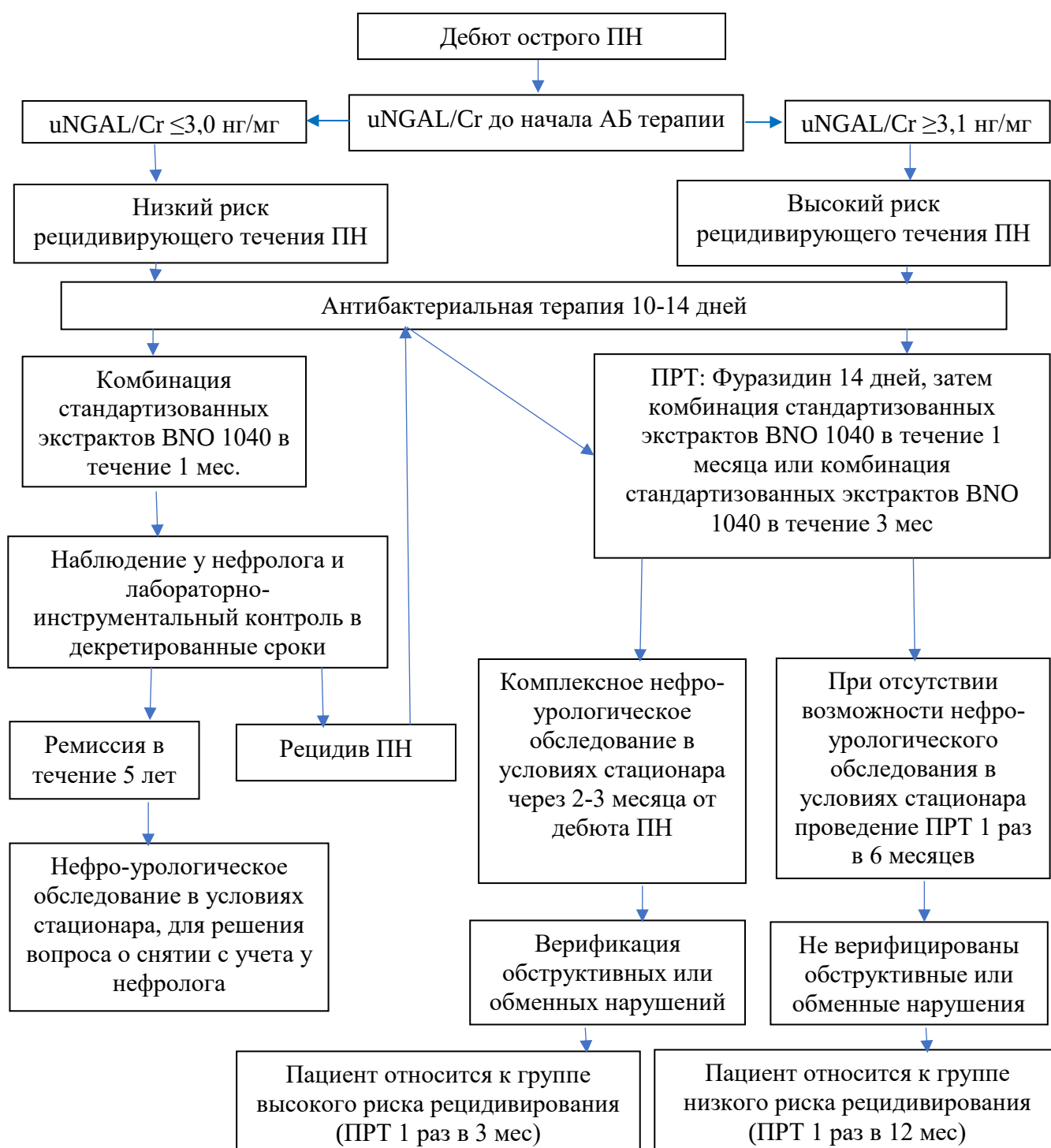


Рисунок 7 - Алгоритм наблюдения детей с дебютом острого ПН

В подгруппе пациентов с рецидивирующим течением ПН уровень uNGAL/Cr, исследованный до начала АБ терапии, был статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ), чем у детей

без рецидивов заболевания, что может свидетельствовать о более тяжелом повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек, которое обусловлено микробно-воспалительным процессом на фоне нарушения уродинамики или метаболических изменений. Повышение мочевого уровня uNGAL/Cr более 3,9 нг/мг креатинина ( $AUC=0,922 \pm 0,045$ , 95% ДИ: 0,834 – 1,000, чувствительность 84%, специфичность 90%), исследованного до начала АБ терапии, у детей с дебютом острого ПН, позволяет отнести их к группе риска по рецидивирующему течению ПН, что обосновывает раннее углубленное обследование этой подгруппы детей для исключения врожденных аномалий развития и обменных нарушений, а также проведение курсов ПРТ.

В группы 2А, 2Б, 2В, 2Г и 2Д входили пациенты с рецидивом ХВПН с различными схемами ПРТ по завершении курса АБ терапии. Пациенты в группе 2А (n=32) получали фуразидин в течение 14 дней с повторением курса каждые 12 месяцев, в группе 2Б (n=34) получали фуразидин 14 дней, далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 с повторением курса каждые 12 месяцев, в группе 2В (n=34) получали в течение 3-х месяцев комбинацию стандартизованных экстрактов BNO 1040 с повторением курса каждые 12 месяцев, в группе 2Г (n=30) получали фуразидин 14 дней, далее в течение 1 месяца комбинацию стандартизованных экстрактов BNO с повторением курса каждые 6 месяцев, в группе 2Д (n=28) получали фуразидин на протяжении 14 дней, повторные курсы противорецидивной терапии не проводились.

Для пациентов с рецидивом ХВПН, включение в ПРТ 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 курсов ПРТ 1 раз в 12 месяцев (Рисунок 8).

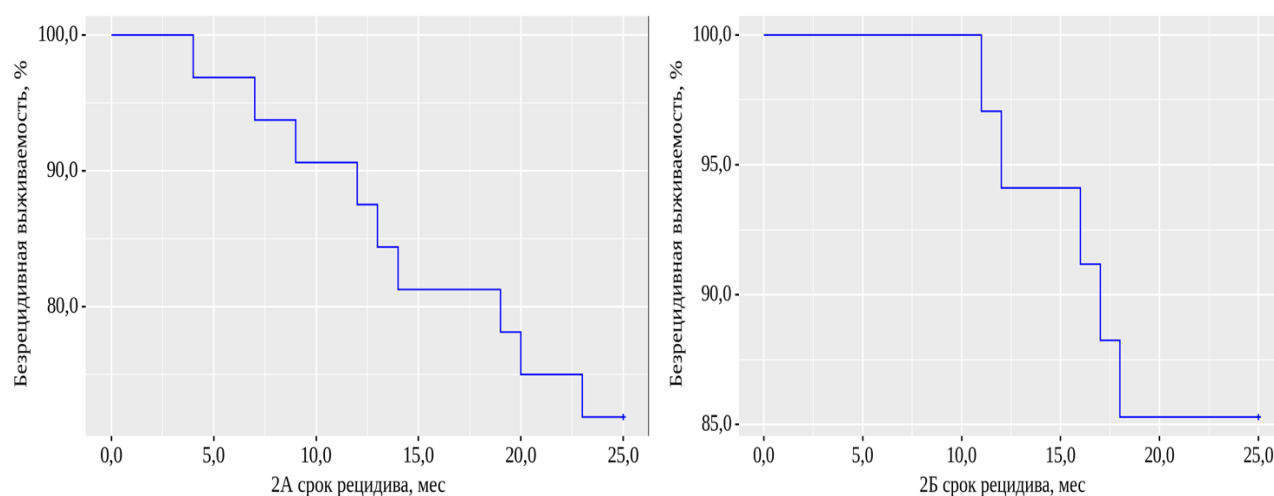


Рисунок 8 - Длительность безрецидивного периода в подгруппах 2А (n=32) и 2Б, (n=32).

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 безрецидивного периода до 22-х месяцев и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива (при сравнении с группой детей с ХВПН, не получавшей ПРТ) (Рисунок 9).

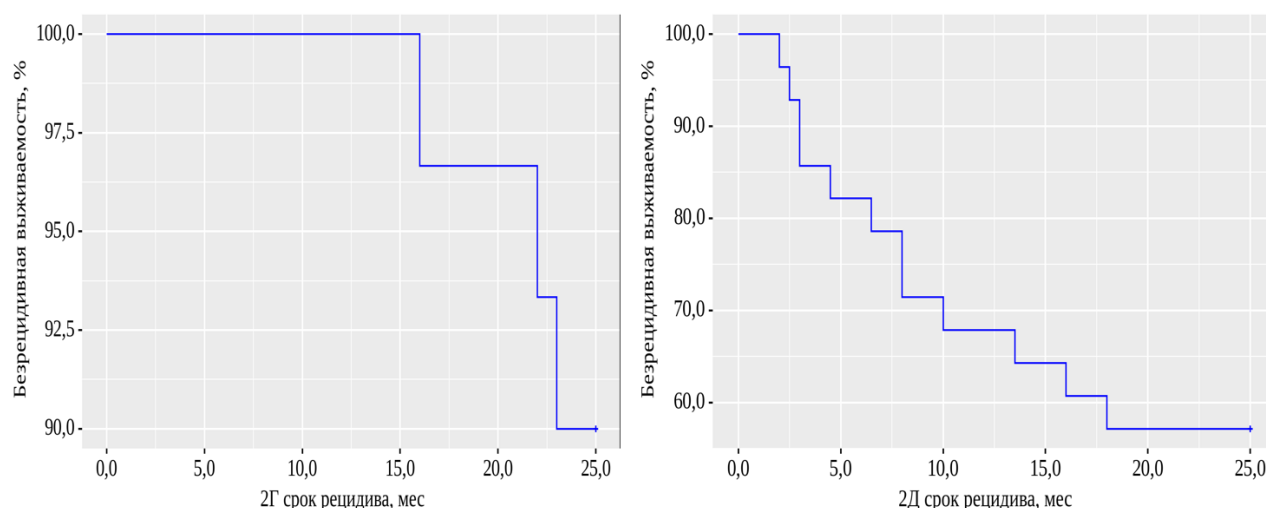


Рисунок 9 - Длительность безрецидивного периода ПН в подгруппах 2Г (n=30) и 2Д (n=28).

Следовательно, проведение курсов противорецидивной терапии необходимо рекомендовать всем пациентам с ХВПН.

Среди пациентов с ХВПН 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 9).

Таблица 9 – Уровень uNGAL/Cr до начала АБ терапии в зависимости от частоты рецидивов у детей с ХВПН (n=158), Me (Q1-Q3)

| Показатель      | без рецидивов<br>(n=122) | 1-2 рецидива<br>(n=24) | 3-4 рецидива<br>(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 ( $p = 0,025$ ). Корреляционный анализ между уровнем uNGAL/Cr до начала АБ терапии с

частотой рецидивирования на протяжении 24 месяцев наблюдения установил высокую тесноту связи  $r=0,871$  ( $p < 0,001$ ). Прогностическая ценность uNGAL/Cr до начала АБ терапии для формирования подгрупп пациентов с ХВПН, нуждающихся в большей частоте курсов ПРТ, для снижения риска рецидивирования оценивалась с помощью проведения ROC-анализа с построением характеристических кривых (Рисунок 10).

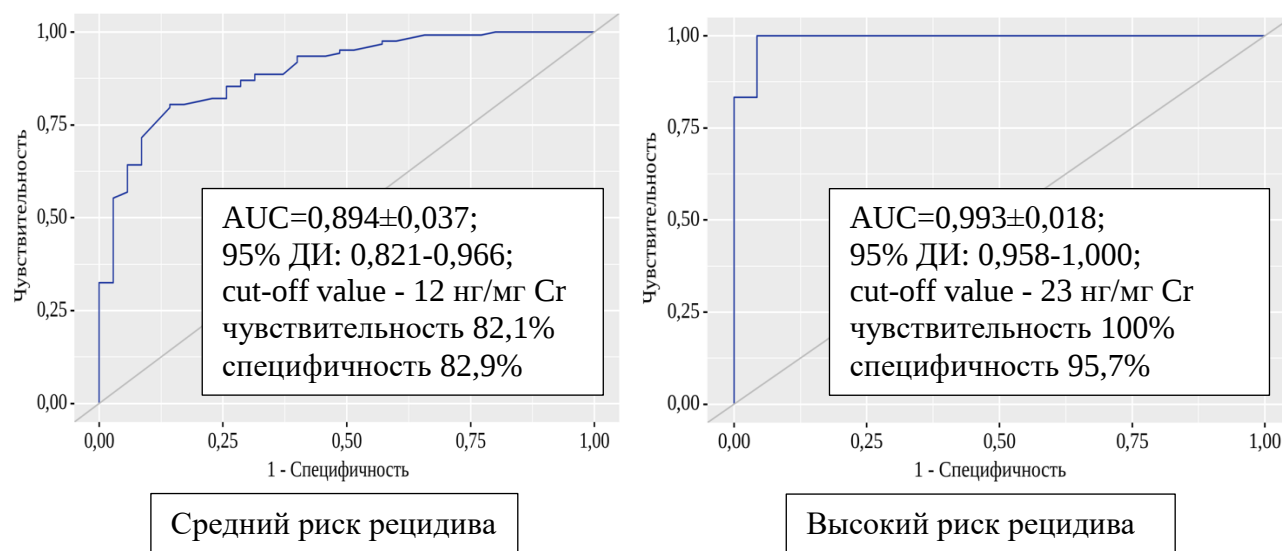


Рисунок 10 - ROC- кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до АБ терапии для прогноза рецидивирующего течения ХВПН у детей (n=158).

Доказана прогностическая ценность мочевого уровня uNGAL/Cr до начала АБ терапии для формирования подгрупп пациентов с ХВПН, нуждающихся в большей частоте курсов ПРТ, для снижения риска рецидивирования. 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.

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 ПРТ.

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:  $Y_{\text{прогнозируемая частота рецидивов}} = 0,044 \times X_{\text{uNGAL/Cr}} + 0,649$

При увеличении uNGAL/Cr на 1 следует ожидать увеличение частоты рецидивов на 0,044. 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 ПРТ.

Разработан алгоритм прогнозирования частоты рецидивов ХВПН и выбора тактики противорецидивной терапии (Рисунок 11).

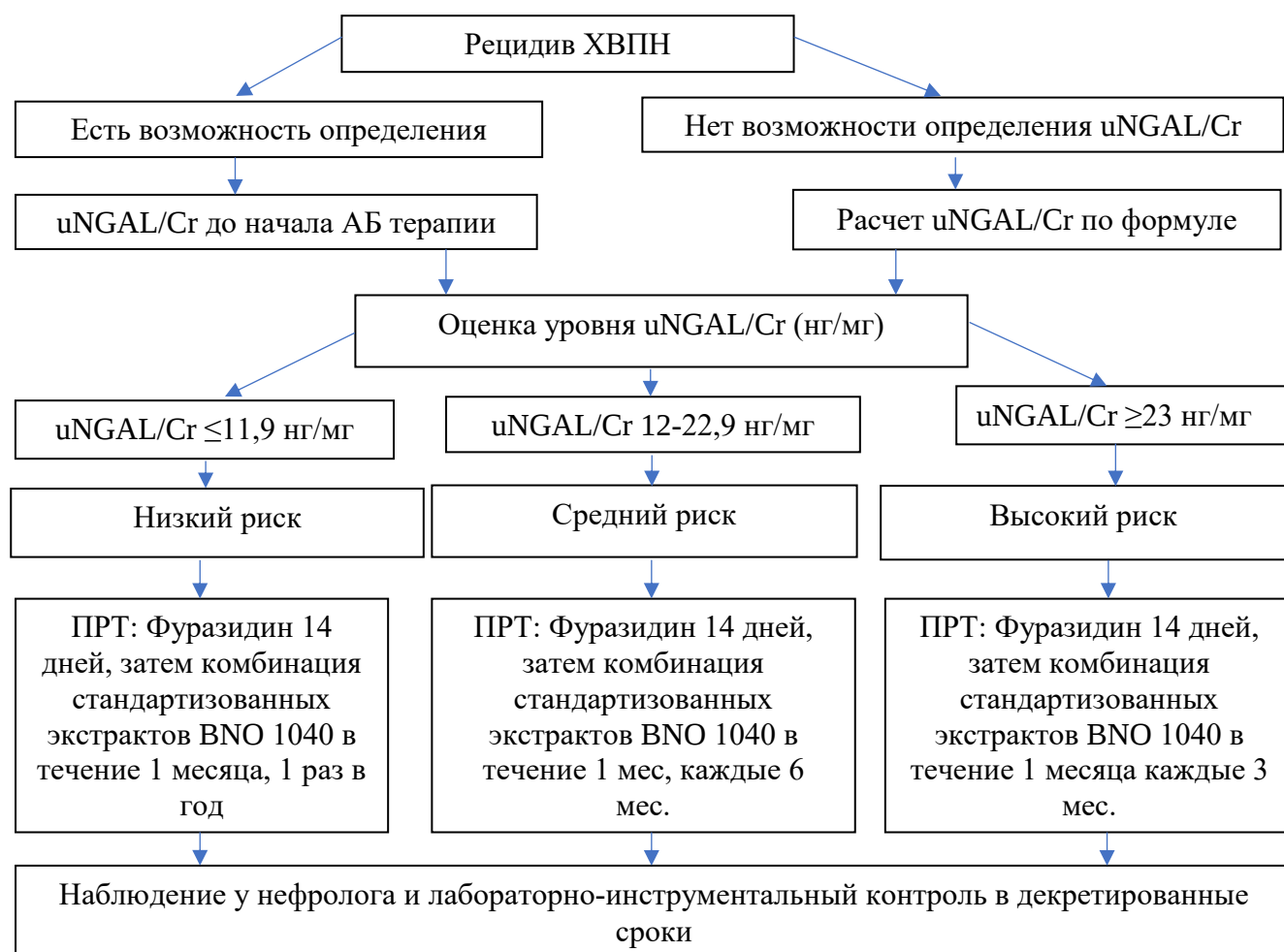


Рисунок 11 - Алгоритм прогнозирования частоты рецидивов ХВПН для выбора тактики противорецидивной терапии.

## Особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, ранее перенесших COVID-19

В соответствии с критериями отбора пациентов в наблюдаемые группы, у детей основной группы отмечался повышенный, не менее чем в 2 раза уровень IgG к SARS-CoV-2, тогда как ни у одного ребенка из группы сравнения он не был повышен.

Для пациентов, перенесших COVID-19, в клинической картине дебюта ПН ведущими симптомами являлся болевой и астенический синдромы на фоне фебрильной или субфебрильной лихорадки, примерно у трети пациентов отмечались дизурические жалобы.

У 22,2% пациентов, перенесших ранее 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 АБ терапии ( $p=0,001$ ), чем в группе сравнения (Таблица 10).

Таблица 10 – 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  |

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 ( $r=0,357$ ;  $p=0,03$ ).

Показатели маркеров воспаления (лейкоцитоз, СРБ, прокальцитонин) на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Лабораторные показатели на момент поступления в стационар у детей с острым ПН (n=83), Ме (Q1 – Q3)

| Лабораторные показатели       | Группы детей            |                          | p    |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|------|
|                               | Основная группа, (n=36) | Группа сравнения, (n=47) |      |
| Лейкоцитоз $10^9/\text{л}$    | 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/1,73м <sup>2</sup> | 92 (88-102)             | 99 (84-107)              | 0,06 |

У детей, перенесших COVID-19, были достоверно выше, чем в группе сравнения, уровни СРБ (p=0,03), прокальцитонина (p=0,01) и фибриногена (p=0,017).

Сравнение уровней uNGAL/Cr до АБ терапии и на 3-5 день проведения АБ терапии у детей в наблюдаемых группах представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Уровень uNGAL/Cr в динамике у детей (n=83), Ме (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 пациентов основной группы и группы сравнения до начала АБ терапии уровень uNGAL/Cr достоверно превышал нормальный уровень экскреции uNGAL/Cr у практически здоровых детей (p <0,001). На фоне проведения АБ терапии у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалось значимое снижение мочевого уровня uNGAL/Cr (p <0,001). У пациентов, перенесших COVID-19, был выявлен статистически значимо более высокий уровень uNGAL/Cr как до начала АБ терапии (p <0,001), так и на фоне ее проведения (p <0,001) при сопоставлении с группой сравнения и контрольной группой. В группе сравнения на 3-5 сутки АБ терапии уровень uNGAL/Cr оставался достоверно выше, чем в контрольной группе (p=0,011).

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 ( $r=0,687$ ;  $p=0,001$ ).

Следовательно, для пациентов с острым ПН, перенесших ранее 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 у детей, перенесших COVID-19.

Проведенное исследование позволило систематизировать и выявить новые медико-биологические факторы риска развития и течения различных форм ПН у детей. Были обнаружены особенности микробного спектра мочи и разработаны алгоритмы применения антибиотиков и уросептиков при ИМВП и 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- $\beta$ 1/Cr, позволяющая оценить уровень и тяжесть поражения почек у детей с микробно-воспалительными заболеваниями МС. На основании результатов исследования мочевых уровней NGAL/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr разработаны алгоритмы оценки тяжести течения и прогнозирования вероятности рецидивирования ПН для дифференцированного подхода к применению различных схем ПРТ и тактики диспансерного наблюдения у детей с различными формами ПН. Выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого ПН 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  $\beta$ -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 цефалоспорином 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 мочевого 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- $\beta$ 1/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  $\beta$ -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- $\beta$ 1/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- $\beta$ 1/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- $\beta$ 1/Cr рекомендуется использовать разработанные прогностические модели, отражающие зависимость uAngII/Cr и uTGF- $\beta$ 1/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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Еремеева, А.В.** Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, С.Б. Орехова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** - 2015. - Т. 60, №6. - С. 60-65.
2. **Еремеева, А.В.** Состояние внутривисцеральной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, А. Караман, А.А. Корсунский, А.В. Еремеева, Л.В. Синицына, Н.Е. Ревенко // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2017. - Т. 96, №5. - С. 32-38.

3. **Еремеева, А.В.** Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой у детей с острым почечным повреждением / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко, Е.В. Кондрикова // **Клиническая нефрология.** - 2017. - № 3. - С. 40-45.
4. **Еремеева, А.В.** Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко // **Нефрология.** - 2018. - Т. 22, №4. - С. 50-56.
5. **Еремеева, А.В.** Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко, И.Е. Турина // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2018. - Т. 97, №5. - С. 27-35.
6. **Еремеева, А.В.** Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, **А.В. Еремеева**, Л.В. Сеницына, Н.Е. Ревенко, А.А. Корсунский, Ю.В. Юдина // **Нефрология.** - 2018. - Т. 22, №3. - С. 33-42.
7. **Еремеева, А.В.** Ранние маркеры развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, А.В. Еремеева, Л.В. Сеницына, А.А. Корсунский, Н.Е. Ревенко // **Клиническая нефрология.** - 2018. - № 2. - С. 55-63.
8. **Еремеева, А.В.** Клинико-диагностическое значение молекулы повреждения почек 1 в моче у детей с острым пиелонефритом / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко, Н.В. Авдеенко // **Доктор.Ру.** - 2018. - № 5 (Т. 149). - С. 23-27.
9. **Еремеева, А.В.** Современные проблемы диагностики и ведения детей раннего возраста с инфекцией мочевой системы на педиатрическом участке / В.Д. Коноплев, А.В. Еремеева, Н.В. Авдеенко, М.А. Косырева, И.Е. Турина, А.А. Корсунский // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. – 98, №5. – С. 47-51.
10. **Еремеева, А.В.** Анализ эффективности различных схем противорецидивной терапии у детей, больных вторичным хроническим пиелонефритом / Е.И. Слободян, А.В. Еремеева // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2019. – Т.25, №1. – С. 72-77.
11. **Еремеева, А.В.** Влияние рецидивирующего пиелонефрита и нейрогенного мочевого пузыря на качество жизни детей с миелодисплазией / М.А. Косырева, Н.Б. Гусева, А.А. Корсунский, А.В. Еремеева, Н.В. Авдеенко // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2020. Т. 99, №1. – С. 221-225.
12. **Еремеева, А.В.** Оценка клинической эффективности различных схем противорецидивной терапии у детей с пиелонефритом / А.В. Еремеева // **Педиатрия. CONSILIUM MEDICUM.** – 2020. - №2. – С. 62-66.
13. **Еремеева, А.В.** Проблемы диагностики рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Н.Б. Гусева, А.В. Еремеева, А.А. Корсунский // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2020. Т. 99, №3. – С. 259-264.

14. **Еремеева, А.В.** Неинвазивные маркеры фиброгенеза у детей с острым и хроническим вторичным пиелонефритом / А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева, И.В. Шестакова. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. – Т. 100, №3. – С. 88-96.
15. **Еремеева, А.В.** Микробиологическая характеристика патогенной флоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом / А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. – Т.100, №5. – С. 131-137.
16. **Еремеева, А.В.** Способ контроля эффективности проводимой антибиотикотерапии при лечении острого пиелонефрита у детей грудного возраста / А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский, Н.Б. Гусева // **Патент на изобретение 2759469** от 26.04.2021 года.
17. **Еремеева, А.В.** Способ отбора детей с дебютом острого пиелонефрита для проведения курса противорецидивной терапии пиелонефрита / А.В. Еремеева, В.В. Длин, Д.А. Кудлай, А.А. Корсунский // **Патент на изобретение № 2761738** от 07.06.21 года.
18. **Eremeeva, A.V.** Study of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinases (UNGAL) in the urine in children with the microbial inflammatory diseases of kidneys and urinary tract / E.D. Bondarenko, V.V. Dlin, A.V. Eremeeva, A.A. Korsunsky, S.B. Orekhova, S. Gurbanova // *Journal of Biosciences and Medicines.* – 2015. – V. 3. – P. 19-25.
19. **Eremeeva, A.** Specifics of course of pyelonephritis in children infected with herpes viruses / A. Eremeeva, A. Korsunsky // *Pediatric Nephrology.* - 2014. - V.29. - P.1813.
20. **Eremeeva, A.** Diagnostic significance rate of NGAL in urine in acute pyelonephritis and urinary tract infections in children / / A. Eremeeva, A. Korsunsky, O. Vorobyeva // *Pediatric Nephrology.* – 2015. V.30. - P.1586.
21. **Еремеева, А.В.** Особенности течения пиелонефрита у детей, инфицированных герпесвирусами / А.В. Еремеева, С.Б. Орехова // *Материалы конгресса XII Конгресс детских инфекционистов России. Москва 11-13 декабря 2013 г. – Москва.* - С.53.
22. **Еремеева, А.В.** Роль цитомегаловирусной инфекции в течении пиелонефрита у детей / Еремеева А.В., Орехова С.Б. // *VIII Ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному.» Москва 22-23 ноября 2013г. - Сборник тезисов. – Москва.* - С.46-47.
23. **Еремеева, А.В.** Диагностическая значимость уровня NGAL в моче при острых пиелонефритах и инфекциях мочевыводящих путей у детей / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* - 2015. - Т. 60. (4). - С. 203.
24. **Еремеева, А.В.** Диагностическое значение использования тест-полосок для анализа мочи в приемном инфекционном отделении детского многопрофильного стационара / А.М. Бичучер, А.В. Еремеева // *Детская медицина Северо-Запада.* - 2018. - Т. 7. №1. - С. 42.
25. **Еремеева, А.В.** Информативность исследования уровня NGAL в моче при острых пиелонефритах у детей / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* - 2018. - Т. 60. № 4. - С. 203.
26. **Еремеева, А.В.** Диагностические маркеры развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Сеницына, А.В. Еремеева, А.А. Корсунский, Н.Е. Ревенко // *Детская медицина Северо-Запада.* - 2018. - Т. 7. №1. - С. 367.

27. **Еремеева, А.В.** Вакцинопрофилактика у детей и подростков с хроническими заболеваниями почек / А.Н. Васильева, А.В. Еремеева // Сборник тезисов XX конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 16–18 февраля 2018 г. – Москва. – 2018. - С.53.
28. **Еремеева, А.В.** Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у детей с острым пиелонефритом в 2007 и 2017 годах / В.А. Соболева, А.В. Еремеева // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Медицинская весна – 2018. Москва. 2018. - С.309.
29. **Еремеева, А.В.** Сравнение эффективности нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и традиционных маркёров воспаления в диагностике острого пиелонефрита у детей старше года / Е.В. Лигская, А.В. Еремеева // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием МЕДИЦИНСКАЯ ВЕСНА – 2018. - Москва. - 2018. - С.287.
30. **Eremeeva, A.** Clinical effectiveness of various anti-relapse therapy regimens in children with pyelonephritis / E. Bondarenko, A. Eremeeva, V. Dlin, N. Avdeenko, N. Zaikova // Kidney International Reports. – 2021. - V.6. – P. 189-190. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2021.03.460>
31. **Еремеева, А.В.** Особенности клинических проявлений дебюта острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / А.В. Еремеева // Детские инфекции. - 2021. - Т.20. - С. 33-34.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                |                                                            |      |                                   |
|----------------|------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------|
| AngII          | ангиотензин II                                             | ИИЗ  | индекс интегрального захвата      |
| COVID-19       | новая коронавирусная инфекция вызванная вирусом SARS-CoV-2 | МС   | мочевая система                   |
| Cr             | креатинин                                                  | ОМС  | органы мочевой системы            |
| CP             | карбопенемазы                                              | ПКТ  | прокальцитонин                    |
| ESBL           | $\beta$ - лактамазы расширенного спектра                   | ПМР  | пузырно-мочеточниковый рефлюкс    |
| KIM-1          | молекула повреждения почек -1                              | ПН   | пиелонефрит                       |
| NGAL           | липокалин 2 ассоциированный с нейтрофильной желатиназой    | ПРТ  | противорецидивная терапия         |
| TGF- $\beta$ 1 | трансформирующий фактор роста - $\beta$ 1                  | СКФ  | скорость клубочковой фильтрации   |
| АБ             | антибактериальная                                          | СРБ  | С-реактивный белок                |
| АПФ-2          | ангиотензинпревращающий фермент 2                          | УЗИ  | ультразвуковое исследование       |
| ДМСА           | 99 мТс димеркаптосукциновая кислота                        | ХБП  | хроническая болезнь почек         |
| ИМВП           | инфекция мочевыводящих путей                               | ХВПН | хронический вторичный пиелонефрит |