



## КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВСАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ И ПАРЦИАЛЬНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПЕРИОД COVID-19 У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Исмоилова З.А.

<sup>2</sup>Ахмеджанова Н.И.

<sup>3</sup>Тажиева З.Б.

<sup>1</sup>Ассистент кафедры Педиатрии и ВСД Ургенческого филиала ТМА

<sup>2</sup>д.м.н. доцент, заведующий кафедрой Госпитальной педиатрии  
СамГМУ

<sup>3</sup>к.м.н, PhD, заведующий кафедрой Педиатрии и ВСД Ургенческого  
филиала ТМА

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7984783>

### ARTICLE INFO

Received: 23<sup>th</sup> May 2023

Accepted: 29<sup>th</sup> May 2023

Online: 30<sup>th</sup> May 2023

### KEY WORDS

Цитокины, канальцевые  
клетки, корреляция, острый  
тубулоинтерстициальный  
нефрит, острый  
пиелонефрит.

### ABSTRACT

Поражение канальцевых клеток как ключевое событие в формировании тубуло-интерстициальных нарушений, стимулирует экскрецию этими клетками провоспалительных цитокинов и факторов роста и указывает на значимую роль последних как местных медиаторов. У всех детей имевших в анамнезе Covid-19 значительно повышались уровни ФНО-а, у-ИНФ, ИЛ-4 в сыворотке крови и моче. Отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между данными цитокинами и титруемой кислотностью, экскрецией аммиака, неспецифическими маркерами воспаления, эритроцитурией, лейкоцитурией, что указывает на необходимость исследования ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-4, как местных факторов стимуляции воспаления в почечной ткани.

**Введение.** В течение двух лет поражение органов мочевыделительной системы у детей при заболевании Covid-19 имеет прогрессирующий характер и на сегодняшний день является одной из колоссально актуальных проблем медицины [1, 2, 3]. Почечная патология имеет высокий риск развития у детей на разных стадиях Covid-19 по сравнению с общей популяцией [4, 5].

Ряд авторов установили, что частота смертельных исходов при сочетании почечной патологии и Covid-19 превышает параметры, связанные лишь с почечными причинами [6]. Необходимо подчеркнуть, что развитие ренальной патологии на фоне Covid-19 утяжеляет течение нефрологических нарушений, приводит к еще более выраженному ухудшению внутрпочечной гемодинамики и способствует развитию нефросклероза [7, 8].



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

**Объект и предмет исследования.** Всего нами было обследовано 132 больных страдающих тубулоинтерстициальным поражением почек, из них 65 больных составили 1 группу детей с острым пиелонефритом и 67 детей с ОТИН были включены во 2 группу. Мы в свою очередь первую группу разделили еще на 2 подгруппы: 1 подгруппа - 30 (46%) пациентов с ОП без Covid -19 и 2 подгруппа- 35 (54%) с ОП развившемся на фоне Covid -19. Так же как и первую группу, мы вторую разделили на 2 подгруппы: 1 подгруппа - 35 (52%) больных с ОТИН без Covid -19 и 2 подгруппа- 32 (48%) с ОТИН развившемся на фоне Covid -19.

**Методы исследования.** Общеклинические - анамнез, осмотр, анализы крови и мочи, инструментальные-экскреторная урография, УЗИ почек, нефросцинтиграфия, измерение артериального давления, цитокиновый профиль – ИЛ –4, ФНО-а, у-ИНФ в сыворотке и в моче, биохимические – креатинин крови и мочи, АТ и аммиак мочи, ПЦР, бактериологические – посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, статистические.

**Результаты исследования.** Полученные данные исследования функционального состояния почек и цитокинового профиля подтверждают известные результаты о том, что причиной повышенной восприимчивости к почечному поражению в период пандемии Covid-19 может быть нефротропность токсинов короновиральной инфекции. Воспаление и раздражение слизистой ткани коронавирусами и их токсинами приводит к нарушению их проницаемости, распаду внутриклеточных структур, нарушению функциональной способности почки (Утегенов Н.У., 2011). Выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между суточной протеинурией и индексом резистентности внутрипочечных сосудов по данным УЗД ( $r=0,79$ ;  $p=0,034$  и  $r=0,79$ ;  $p=0,034$ ) у пациентов обеих групп с ОП. Сильная обратная взаимосвязь у пациентов 2 подгруппы определена между уровнем лейкоцитурии по пробе Нечипоренко и титруемой кислотностью ( $r=-0,821$ ;  $r=-0,830$ ;  $p=0,023$ ).

Параметры СОЭ обратнo коррелировали с титруемой кислотностью ( $r=-0,667$ ;  $r=-0,675$ ;  $p=0,025$ ), аммиаком ( $r=-0,679$ ;  $r=-0,688$ ;  $p=0,022$ ), показателем удельного веса мочи ( $r=-0,603$ ;  $r=-0,619$ ;  $p=0,049$ ) у 30 детей с ОП. Удлинение периода воспаления указывает на большее повреждение дистальных канальцев, которое подтверждает зависимость рН мочи от периода болезни ( $r=0,614$ ;  $r=0,620$ ;  $p=0,044$ ).

Нами определена сильная прямая корреляционная взаимосвязь параметра ФНО-а крови с показателями тубулярных функций (суточной протеинурией  $r=0,893$ ;  $r=0,973$ ;  $p=0,007$ ). Затруднение кровотока по данным УЗД почек сильно коррелировало с увеличением ФНО-а в крови ( $r=0,791$ ;  $r=0,805$ ;  $p=0,034$ ). В моче этот цитокин имел положительную сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем лейкоцитурии по пробе Нечипоренко ( $r=0,795$ ;  $r=0,805$ ;  $p=0,032$ ) и обратную сильную корреляцию с С-реактивным белком в крови ( $r=-0,778$ ;  $r=-0,786$ ;  $r=0,039$ ), что указывает на наличие местного воспаления несмотря на ликвидацию системного.



Нами выявлена сильная связь между сывороточным ИЛ-4 и с максимальным удельным весом ( $r=-0,818$ ;  $r=-0,858$ ;  $p=0,024$ ). Между мочевыми уровнями ИЛ-4 достоверных корреляций не установлено. Поражения почечной гемодинамики (по данным УЗД) способствуют увеличению у-ИНФ в моче ( $r=0,791$ ;  $r=0,810$ ;  $p=0,05$ ), а так же и повышению суточной протеинурии ( $r=0,786$ ;  $r=0,797$ ;  $p=0,036$ ).

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

С нижеперечисленными параметрами ( $r=-0,733$ ;  $r=-0,776$ ;  $p=0,01$  для титруемой кислотности,  $r=-0,70$ ;  $r=-0,75$ ;  $p=0,016$  для аммиака,  $r=0,626$ ;  $r=0,633$ ;  $p=0,039$  для рН) ИЛ-4 имел сильную корреляционную взаимосвязь (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатели функционального состояния почек	Показатели цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь	
		ОП	ОП на фоне Covid-19
Суточная протеинурия	ФНО-а (сыворот.)	0,893	0,973
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,795	0,805
Экскреция титруемых кислот с мочой	ИЛ-4	-0,733	-0,776
Экскреция аммиака с мочой	ИЛ-4	-0,70	-0,75
рН-мочи	ИЛ-4	0,626	0,633
Удельный вес мочи	ИЛ-4	-0,818	-0,858
Экскреция титруемых кислот с мочой	у-ИНФ	0,646	0,676
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ	0,642	0,682
Эритроцитурия	у-ИНФ	-0,666	-0,695

Концентрации ФНО-а в сыворотке и моче прямо сильно взаимосвязаны с лейкоцитозом ( $r=0,815$ ;  $p=0,002$  и  $r=0,788$ ;  $p=0,004$ , соответственно) с лейкоцитурией по пробе Нечипоренко ( $r=0,633$ ;  $r=0,693$ ;  $p=0,037$  для ФНО-а крови). Мочевые концентрации ФНО-а имеют сильную корреляцию с рН мочи ( $r=0,620$ ;  $r=0,650$ ;  $p=0,042$ ) (табл. 1).

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

Таблица 2

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



Показатели функционального состояния почек	Показатели цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь	
		ОТИН	ОТИН на фоне Covid-19
Лейкоцитурия	ФНО-а (сыворот.)	0,633	0,693
pH мочи	ФНО-а (мочи)	0,620	0,650
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,695	0,702
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,666	-0,698
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,666	-0,698
Эритроцитурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,733	-0,757
Эритроцитурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,701	-0,720
Удельный вес мочи	у-ИНФ (сыворот.)	-0,700	-0,730
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ (мочи)	-0,870	-0,895
Суточная протеинурия	у-ИНФ (мочи)	-0,784	-0,794
pH мочи	у-ИНФ(мочи)	0,763	0,788

Чем меньше продолжительность болезни, тем больше уровень у-ИНФ в моче ( $r=-0,787$ ;  $r=-0,795$ ;  $p=0,004$ ). Сывороточные показатели этого цитокина имели сильную прямую корреляционную взаимосвязь с pH мочи ( $r=0,763$ ;  $r=0,788$ ;  $p=0,006$ ) и обратную с удельным весом ( $r=-0,700$ ;  $r=-0,730$ ;  $p=0,017$ ). Его мочевые параметры были сильно взаимосвязаны с экскрецией аммиака ( $r=-0,870$ ;  $r=-0,895$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 2).

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

Сопровождалось увеличением уровня ИЛ-4 как в крови, так и в моче снижение эритроцитурии по пробе Нечипоренко ( $r=-0,733$ ;  $r=-0,757$ ;  $p=0,010$ ) и снижение уровня суточной протеинурии ( $r=-0,666$ ;  $r=-0,698$ ;  $p=0,023$ ; для эритроцитурии  $r=-0,701$ ;  $r=-0,720$ ;  $p=0,015$ ) (табл. 2).

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

**Выводы.** Нарушения функции почек у детей перенесших Covid-19 проявлялись в независимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения её тубулярных структур (обратного всасывания, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования), а так же поражением клубочковой фильтрации. Статистически достоверное уменьшение ацидогенеза было характерно больным острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19.



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

## References:

1. Basiratnia M., Derakhshan D., Yeganeh B.S., Derakhshan A. Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: Report of two pediatric cases. *Pediatr. Nephrol.* 2021, 36, 1019–1023.
2. Batlle D., Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // *J Am SocNephrol.* 2020.V-31. №7. P.1380–3.
3. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006; 129:1441–1452.
4. Chin J. Expert consensus on diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019 – nCoV) infection with acute kidney injury. *Nephrol.* 2020;3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200222-00035>.
5. Cueto-Manzano A.M., Martínez-Ramírez H.R., Cortes-Sanabria L., Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* 2017.p. 329-335. London: Elsevier, Inc.
6. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe // *Biol Sex Differ.* 2020 May; 11(1):29.
7. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M.E., Conklin L., Abrams J., Roguski K., Wallace B., Prezzato E., Koumans E.H. et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020-V.69-№32.P. 1074–1080.
8. Gonzalez-Quiroz M., Nitsch D., Hamilton S., O’Callaghan Gordo C., Saran R., Glaser J., Correa-Rotter R., Jakobsson K., Singh A., Gunawardena N., Levin A., Remuzzi G., Caplin B., Pearce N. DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open.* 2019; 9: 031169.
9. Sukalo A.V. Dismetabolic nephropathy in children // *Health protection.* – 2012. – № 8. – P. 35–41.