



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ COVID-19

¹Исмоилова З.А.

²Ахмеджанова Н.И.

¹Ассистент кафедры Педиатрии и ВСД Ургенчского филиала ТМА

²д.м.н. доцент, заведующий кафедрой Педиатрии СамГМУ

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10349831>

ARTICLE INFO

Received: 05th December 2023

Accepted: 10th December 2023

Online: 11th December 2023

KEY WORDS

ФНО-а, у - ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-6 в моче и крови, острый пиелонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит, COVID-19, дети.

ABSTRACT

Мы определили, что нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных имевших в анамнезе Covid-19, что связано с наличием цитокинового шторма при острой почечной патологии возникающего из-за воспаления почек, повышенной проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока. Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-а и у – ИНФ в моче. Так, результаты анализа указывают на значительную роль ИЛ-6 как агрессивного фактора в развитии тубулоинтерстициального поражения, его уровень в моче был повышен в 31,2 раза у детей 1 подгруппы и в 38,5 раза у пациентов 2 подгруппы. Более значимый уровень ИЛ-6 при менее выраженных поражениях ТИТ и снижение его параметров по мере возрастания тубулоинтерстициального поражения, указывает на повышенную экскрецию цитокина с мочой при повреждении канальцевых функций, из-за наличия вируса SARS-COV-2, который приводит к повреждению проксимальных тубул. Анализ результатов исследования показал, что в моче концентрации изучаемых цитокинов у пациентов с ОТИН имели статистически наиболее достоверное значение в отличие от сывороточных, не только по ФНО-а, но и по ИЛ-6, ИЛ-4, в отличие с таковыми при ОП у больных обеих подгрупп, что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития ОТИН, где более выраженные нарушения были характерны детям 2 подгруппы, что было обусловлено патологическим воздействием



токсинах короновиральной инфекции. Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-α и у-ИНФ в моче.

Актуальность. 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. Почечная патология имеет высокий риск развития у детей на разных стадиях Covid-19 по сравнению с общей популяцией. Необходимо подчеркнуть, что развитие ренальной патологии на фоне Covid-19 утяжеляет течение нефрологических нарушений, приводит к еще более выраженному ухудшению внутривисцеральной гемодинамики и способствует развитию нефросклероза. Установление его патогенеза является трудно разрешимой проблемой в связи с этическим ограничением, а также из-за отсутствия на сегодняшний день необходимого неинвазивного метода диагностики [85, 92]. Douglas J. Stewart, John C. Hartley указывают на необходимость контроля функции почек у всех больных детей с COVID-19, одномоментно предотвращая факторы, утяжеляющие ренальные нарушения, как применение нефротоксичных средств и гиповолемия [98, 154].

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

Целью исследования явилось: Исследовать уровень и определить значение цитокинового профиля у детей с острыми заболеваниями органов мочевой системы на фоне Covid-19 как интегрального показателя деятельности почек.

Объект и предмет исследования. Нами исследованы 132 больных детей в возрасте от 4 до 18 лет, из них с острым пиелонефритом 65 детей, из которых 30 детей с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе Covid-19 и 35 больных с острым пиелонефритом на фоне Covid-19, а также 67 больных с острым тубулоинтерстициальным нефритом, из которых 35 детей с острым тубулоинтерстициальным нефритом без наличия в анамнезе Covid-19 и 32 больных с острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19.

Методы исследования. Общеклинические - анамнез, осмотр, анализы крови и мочи, УЗИ почек, нефросцинтиграфия, измерение артериального давления, цитокиновый профиль – ИЛ - 6, ИЛ -4, ФНО-α, у-ИНФ в сыворотке и в моче, NGAL в моче, биохимические – креатинин крови и мочи, ТК и аммиак мочи, ПЦР.

Результаты исследования. При клинически тяжелом проявлении COVID-19 отмечено значительное повышение С-реактивного белка (CRP) и снижение количество тромбоцитов в группе, которые способствуют развитию процесса цитокинового шторма. Это состояние приводит к увеличению провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некротизации опухоли-α (TNF- α), у-ИНФ и



противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), что приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу.

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

Мы определили повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4у больных 1 подгруппы более чем в пять раз ($28,90 \pm 1,27$ пг/мл, ($p \leq 0,001$)), по сравнению со значениями у здоровых ($5,73 \pm 2,48$ пг/мл), что сочеталось с увеличением уровня ФНО-а и у-ИНФ (почти в девять и семь раз). Тогда как, у больных 2 подгруппы ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен в более чем шесть раз, ФНО-а в более чем одиннадцать раз и у-ИНФ в восемь раз соответственно (табл.11). Средние значения ИЛ-6 повышались в 7 раз ($p \leq 0,001$). Самые высокие уровни ИЛ-6 в крови были зарегистрированы при ОП на фоне **Covid-19** в 39,9 раз ($p \leq 0,001$).

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

Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-а и у - ИНФ в моче. У больных 1 подгруппы показатели ФНО-а повысились в четыре, а у - ИНФ в одиннадцать раз по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у детей 2 подгруппы данные показатели превышали в 7 и в 15 раз и составили $83,4 \pm 2,66$ и $205,25 \pm 3,32$ пг/мл ($p \leq 0,001$) соответственно. На этом фоне превышение ИЛ-4 составило более чем в шесть раз ($38,8 \pm 1,33$ пг/мл ($p \leq 0,001$)).

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

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

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 группа, (n=30)	2 группа, (n=35)
ИЛ-6	$3,5 \pm 0,75$	$109,2 \pm 2,32$ $p \leq 0,001$	$135,0 \pm 1,77$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$
ИЛ-4	$6,35 \pm 2,35$	$32,7 \pm 1,33$ $p \leq 0,001$	$38,8 \pm 1,33$ $p \leq 0,001$



			$p1 \leq 0,01$
ФНО-а	$11,8 \pm 2,50$	$48,4 \pm 1,39$ $p \leq 0,001$	$83,4 \pm 2,66$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$
у-ИНФ	$13,35 \pm 3,27$	$147,5 \pm 2,56$ $p \leq 0,001$	$205,25 \pm 3,32$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$

Примечание: р – достоверность различий между показателями цитокинового профиля в моче больных ОП до лечения и здоровыми детьми. р1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

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

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

До лечения	Показатели			
	ИЛ-6	ИЛ-4	ФНО-а	у-ИНФ
1 группа (n=35)	$29,2 \pm 0,6$ $p \leq 0,001$	$17,7 \pm 0,7$ $p \leq 0,001$	$73,40 \pm 1,26$ $p \leq 0,001$	$110,7 \pm 1,36$ $p \leq 0,001$
2 группа (n=32)	$115,6 \pm 4,3$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$	$29,0 \pm 1,08$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$	$109,2 \pm 1,89$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$	$165,7 \pm 6,44$ $p \leq 0,001$ $p1 \leq 0,001$
У здоровых (n=20)	$2,4 \pm 0,25$	$5,73 \pm 2,48$	$7,26 \pm 1,80$	$27,48 \pm 2,55$

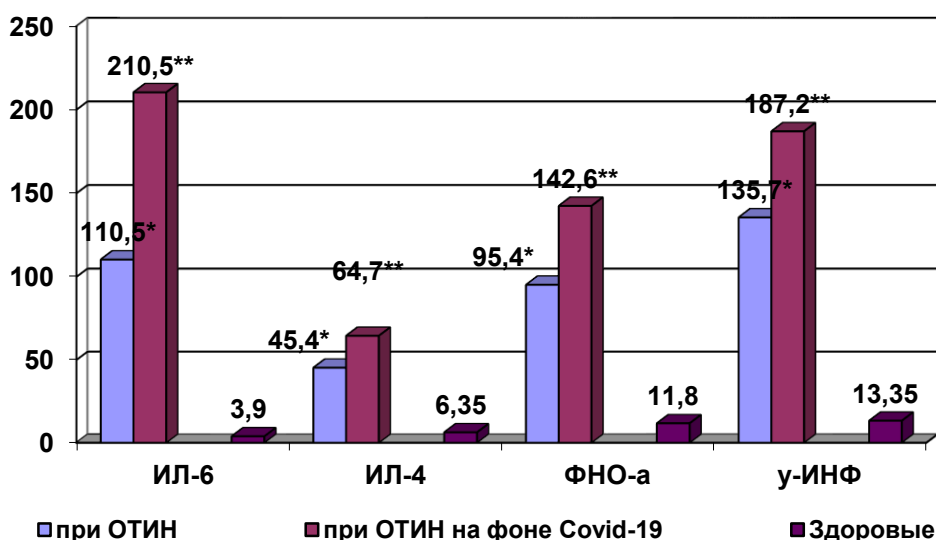
Примечание: р - статистическая разница между показателями цитокинового профиля в сыворотке крови больных ОТИН до лечения и здоровыми детьми. р1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

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

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

Необходимо подчеркнуть, что концентрация ИЛ-4 почти в семь раз была выше у детей 1 подгруппы по сравнению с контрольными значениями (при ОП почти в три раза), тогда как у детей 2 подгруппы в 10 раз. Мочевые концентрации ИЛ-6 были

повышены в 60 раз у больных на фоне **Covid-19** ($P < 0,001$). Это объясняется особенностями исследуемого цитокина в качестве значимого фактора хемотаксиса лимфоцитов, потому что они - это важные клетки, скапливающиеся в ренальной интерстиции при развитии ОТИН на фоне **Covid-19**.



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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Параметры функционального состояния почек	Параметры цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь		Достоверность различий
		ОП	ОП на фоне Covid-19	
Суточная протеинурия	ФНО-а (сыворот.)	0,893	0,973	$p\leq 0,007$
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,795	0,805	$p\leq 0,032$
Экскреция титруемых кислот с мочой	ИЛ-4 (сывор.)	-0,733	-0,776	$p\leq 0,01$
Экскреция аммиака с мочой	ИЛ-4 (сывор.)	-0,70	-0,75	$p\leq 0,016$
рН-мочи	ИЛ-4 (сывор.)	0,626	0,633	$p\leq 0,039$



Удельный вес мочи	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,818	-0,858	$p \leq 0,024$
Экскреция титруемых кислот с мочой	у-ИНФ (сыворот.)	0,646	0,676	$p \leq 0,032$
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ (сыворот.)	0,642	0,682	$p \leq 0,033$
Эритроцитурия	у-ИНФ (сыворот.)	-0,666	-0,695	$p \leq 0,025$

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

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

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

Показатели функционального состояния почек	Показатели цитокинового профиля	Корреляционная взаимосвязь		Достоверность различий
		ОТИН	ОТИН на фоне Covid-19	
Лейкоцитурия	ФНО-а (сыворот.)	0,633	0,693	$p \leq 0,037$
рН мочи	ФНО-а (мочи)	0,620	0,650	$p \leq 0,042$
Лейкоцитурия	ФНО-а (мочи)	0,695	0,702	$p \leq 0,018$
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,666	-0,698	$p \leq 0,023$
Суточная протеинурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,666	-0,698	$p \leq 0,023$
Эритроцитурия	ИЛ-4 (сыворот.)	-0,733	-0,757	$p \leq 0,01$
Эритроцитурия	ИЛ-4 (мочи)	-0,701	-0,720	$p \leq 0,01$
Удельный вес мочи	у-ИНФ (сыворот.)	-0,700	-0,730	$p \leq 0,017$
Экскреция аммиака с мочой	у-ИНФ (мочи)	-0,870	-0,895	$p \leq 0,001$
Суточная протеинурия	у-ИНФ (мочи)	-0,784	-0,794	$p \leq 0,004$



pH мочи	у-ИНФ(мочи)	0,763	0,788	$p \leq 0,006$
---------	-------------	-------	-------	----------------

Чем меньше продолжительность болезни, тем больше уровень у-ИНФ в моче ($r = -0,787$; $r = -0,795$; $p \leq 0,004$). Сывороточные показатели этого цитокина имели сильную прямую корреляционную взаимосвязь с pH мочи ($r = 0,763$; $r = 0,788$; $p \leq 0,006$) и обратную с удельным весом мочи ($r = -0,700$; $r = -0,730$; $p \leq 0,017$). Его мочевые параметры были сильно взаимосвязаны с экскрецией аммиака ($r = -0,870$; $r = -0,895$; $p \leq 0,001$). у-ИНФ в моче - наиболее ранний маркер активности ОТИН, на что указывают наличие обратной корреляционной взаимосвязи со значениями суточной протеинурии ($r = -0,784$; $r = -0,794$; $p \leq 0,004$) и с продолжительностью болезни. Тогда как, лабораторная картина пораженных канальцевых функций проявляется в более поздний период от начала процесса.

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

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

Выводы. Нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных имевших в анамнезе **Covid-19**, что связано с наличием цитокинового шторма при острой почечной патологии возникающего из-за воспаления почек, повышенной проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока. Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-а и у – ИНФ в моче. Установленные нами корреляционные взаимосвязи определяют важность совершенствования способов эффективного лечения ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 у детей, для оптимального восстановления иммунологических показателей и ренальных функций почек, а также предотвращения частых рецидивов заболевания.

References:

1. Вялкова А.А. Оптимизация диагностики вторичного тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатр. – 2011. – Т. II. – № 1. – С. 8.
2. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., и др. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №2. С. 52-57
3. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т 7. № 4. С. 901-904.



4. Karavanaki K., Haliotis F.A., Haliotis F.A. DMSA scintigraphy in febrile urinary tract infections could be omitted in children with low procalcitonin levels. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2007; 15: 6: e377–381.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):
6. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5.
7. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502–5
8. 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**, 69, 1074–1080. [CrossRef] [PubMed]
9. González-Dambraskas, S.; Vásquez-Hoyos, P.; Camporesi, A.; Díaz-Rubio, F.; Piñeres-Olave, B.E.; Fernández-Sarmiento, J.; Gertz, S.; Harwayne-Gidansky, I.; Pietroboni, P.; Shein, S.L.; et al. Pediatric critical care and COVID-19. *Pediatric s***2020**, 146, e20201766. [CrossRef] [PubMed]
10. Bantis A. Can Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Be Used as Prognostic Markers of Infection following Ureteroscopic Lithotripsy? // *ISRN urology*. – 2014. – V. 2014. – P. 1–6.
11. Коровина Н.А. Пилонефрит. Диагностика и лечение нефропатий у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, Н.А. Коровиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164–199. (Korovina N.A. Pyelonephritis. Diagnosis and treatment of nephropathy in children. M.S. Ignatova, N.A. Korovina (eds). M: GJEOTAR-Media 2007; 164–199.)
12. 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>.
13. Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Unluguzel G., Dede F., Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar // *Pediatr Nephrol.* – 2010. № 25. P.905–912.
14. Douglas J Stewart, John C Hartley and JelenaStojanovic. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 //Elsevier. Published Online 2020. V-4. P.28-29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4)
15. Harris D.C., Dupuis S., Couser W.G., Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2(3): 275–278.
16. Henry H.L., Mohan Shenoy, Philip A., Kalra. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review // *Children J* 2022.V-9. №3. P.1-14.