

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

УДК: 616.61: 616-06-053.2

© Н.И. Ахмеджанова, И.А. Ахмеджанов, З.А. Исмаилова, Г.Н. Гаппарова



ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ РЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.И. Ахмеджанова¹, И.А. Ахмеджанов¹, З.А. Исмаилова², Г.Н. Гаппарова¹

¹Самаркандский государственный медицинский университет, ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан

²Ташкентская Медицинская академия, Ургенчский филиал, ул. Ал-Хоразмий, д. 28, г. Ургенч, 220100, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время нефрология борется с проблемой увеличения числа детей с острыми ренальными нарушениями, развившимися на фоне инфекционных заболеваний, в том числе после острой инфекции COVID-19, в структуре которых по частоте одно из первых мест занимает пиелонефрит. Недостаточность специфических признаков и явных клинических симптомов, их правильная интерпретация становятся причиной того, что острая ренальная патология на фоне COVID-19 впервые определяется в период стабильного ухудшения функционального состояния почек. Определение механизмов развития осложнений может оказаться сложной задачей из-за отсутствия в настоящее время точного неинвазивного диагностического теста и способствовать формированию необратимого повреждения функционального состояния почек. **Цель исследования** — определить и оценить особенности функционального состояния почек у детей с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19. **Методы.** Проведено обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 65 детей с острым пиелонефритом. Также в исследование в качестве группы контроля были включены 20 здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров. Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в отделении нефрологии. Лабораторный этап исследования выполнен на базе клиничко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и лаборатории клиники «Иннова» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Период проведения исследования: с января 2021 по декабрь 2022 года. Подбор участников в группы был осуществлен до начала лечения на основании наличия COVID-19 в анамнезе. Таким образом, были сформированы две группы: в 1-ю группу вошли 30 детей с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, а во 2-ю группу — 35 больных с острым пиелонефритом на фоне COVID-19. Исследовано функциональное состояние почек на основании изучения функционирования гломерул, проксимальных и дистальных канальцев. Исследованы показатели «мочевыводящего синдрома», определяли лейкоцитацию нейтрофильного генеза, микрогематурию, протеинурию, бактериурию. Полученные данные лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики и приведены в международной системе единиц СИ. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США). **Результаты.** Ренальные функции снижаются в остром периоде за счет снижения концентрационной функции и функции дистального канальца, более значимое поражение которых установлено у пациентов 2-й группы. В основе выявленных нарушений лежат воспалительные изменения ренальной ткани из-за токсического действия коронавирусной инфекции. Срок заболевания COVID-19 в анамнезе от даты поступления составил от 3 недель до 2 месяцев. Нарушения функции почек у детей, перенесших COVID-19, проявлялись вне зависимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения тубулярных структур (обратного всасывания, ацидо-аммиониогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за поражения клубочковой фильтрации. Для больных острым пиелонефритом на фоне COVID-19 было характерно статистически достоверное уменьшение ацидогенеза ($p = 0,001$). **Заключение.** Требуется применение мониторинга ренальных функций у детей с респираторными симптомами COVID-19 для ранней диагностики и лечения в случае поражения почек. Для определения скрытой почечной патологии больным с изолированным мочевым синдромом в острый период необходим длительный контроль.

Ключевые слова: COVID-19, острый пиелонефрит, функциональное состояние почек

Для цитирования: Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н. Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 25–33. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Ахмеджанова Н.И. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета (ул. А. Тимура, д. 18, г. Самарканд, Республика Узбекистан), протокол № 7 от 22 января 2021 г. Все законные представители пациентов, вошедших в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — разработка концепции и дизайна исследования; Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — сбор данных; Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А. — анализ и интерпретация результатов; Ахмеджанова Н. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна; e-mail: n_ismailovna@mail.ru; ул. Хаитова, д. 33а, г. Самарканд.

Получена: 15.12.2022/ Получена после доработки: 10.04.2023/ Принята к публикации: 11.05.2023

EVALUATION OF KIDNEY FUNCTIONING IN CHILDREN WITH RENAL COMPLICATIONS DURING COVID-19 PANDEMIC: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT CLINICAL STUDY

Nargiza I. Axmedjanova¹, Ismail A. Axmedjanov¹, Ziyoda A. Ismailova², Guli N. Gapparova¹

¹Samarkand State Medical University, Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Uzbekistan

²Tashkent Medical Academy, Urgench branch, al-Khwarizmi str., 28, Urgench, 220100, Uzbekistan

ABSTRACT

Background. An increase in a quantity of children with acute renal insufficiency associated with infectious diseases, including COVID-19 is a growing problem in nephrology. Such insufficiency is often expressed in pyelonephritis. Due to a lack of specific signs or obvious clinical symptoms and their correct interpretation, acute renal insufficiency against the background of COVID-19 is first identified in the period of steady worsening of the kidney functioning. An accurate non-invasive diagnostic test is yet to be fully developed, therefore, determination of the mechanisms of complications is considered to be challenging and can contribute to the formation of irreversible renal injury. **Objective** — to determine and evaluate characteristics of the renal status in children with acute pyelonephritis against the background of COVID-19. **Methods.** A retrospective observational cohort clinical study of 65 children with acute pyelonephritis was carried out. The study also included a control group of 20 healthy children, who were observed during routine health checkup. The patients were observed at the Nephrology Unit, Samarkand Regional Pediatric Multidisciplinary Medical Center, Uzbekistan. Laboratory examination was carried out on the basis of Clinical Diagnostic Laboratory, Samarkand Regional Pediatric Multidisciplinary Medical Center, Uzbekistan, and Laboratory of Innova Clinic, Uzbekistan. The study was conducted from January 2021 to December 2022 and involved participants with the history of COVID-19 before treatment. Thus, two cohorts were formed: group 1 comprised 30 children with acute pyelonephritis and without a history of COVID-19; group 2 consisted of 35 patients with acute pyelonephritis against the background of COVID-19. In order to evaluate the renal status, examination of the glomeruli, proximal and distal tubules was carried out. The study included investigation of “urinary syndrome” indicators — leukocyturia of neutrophil origin, microhematuria, proteinuria, and bacteriuria. The obtained laboratory data were analyzed using variance and given in SI System — the International System of Units. The calculations were carried out using StatPlus 7 (AnalystSoft Inc., USA). **Results.** Renal function is decreased in an acute period due to reduced functionality of concentration and distal tubule, which were more significantly affected in group 2. Inflammatory changes in the renal tissue due to the toxic effects of coronavirus infection underlie the abnormalities detected. The history of COVID-19 is reckoned from the date of admission and ranges from 3 weeks to 2 months. Renal insufficiency in children with COVID-19 history is manifested irrespective of their clinical polymorphism, due to impairment of its tubular structures (reabsorption, acidogenesis and ammoniogenesis, osmotic concentration) and glomerular filtration. A statistically significant reduction in acidogenesis ($p = 0.001$) was recorded in patients with acute COVID-associated pyelonephritis. **Conclusion.** Children with COVID-19 respiratory symptoms require monitoring their renal functions for early diagnosis and treatment. Long-term monitoring of patients with isolated urinary syndrome in the acute period is needed to detect the underlying renal disease.

Keywords: COVID-19, acute pyelonephritis, renal status

For citation: Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. Evaluation of Kidney Functioning in Children with Renal Complications During COVID-19 Pandemic: A Retrospective Observational Cohort Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: one of the authors — N.I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Samarkand State Medical University (Amir Temur str., 18, Samarkand, Uzbekistan), Minutes No. 7 of January 22, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all legal representatives of the patients.

Author contributions: Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — research concept and design; Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — data collection; Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A. — analysis and interpretation of results; Axmedjanova N.I. — literature review, statistical analysis; Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A. — drafting the manuscript and preparing its final — version; Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed

responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Nargiza I. Axmedjanova; e-mail: n_ismailovna@mail.ru; Khaitova str., 33a, Samarkand.

Received: 15.12.2022/ **Received after revision:** 10.04.2023/ **Accepted:** 11.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время нефрология борется с проблемой увеличения числа детей с острыми ренальными нарушениями, развившимися на фоне инфекционных заболеваний [1–5]. В структуре почечной патологии у детей по частоте первое место занимает пиелонефрит [6].

Некоторые сообщения об инфекции COVID-19 у детей уже имеются в связи с эпидемией в Китае в 2019 г. Недавний обзор 45 научных работ показал, что дети до настоящего времени составляли 1–5% диагностированных случаев COVID-19, причем большинство из них протекает бессимптомно, а 10% обычно имеют более легкую форму заболевания, чем у взрослых, а летальные исходы редки [7–14].

Недостаточность специфических признаков, явных клинических симптомов и не всегда правильная интерпретация мочевого синдрома и биохимических параметров крови становятся причиной того, что острая ренальная патология на фоне COVID-19 впервые определяется в период стабильного ухудшения функционального состояния почек, к сожалению, уже необратимого [9, 10, 15].

Предпринимается все больше усилий для выяснения конкретных механизмов внутренней почечной патофизиологии после острой инфекции COVID-19 [12]. Определение этих механизмов может оказаться сложной задачей из-за этических ограничений, связанных с проведением рутинной биопсии почки у детей, а также из-за отсутствия в настоящее время точного неинвазивного диагностического теста [4, 5].

Некоторые данные подчеркивают важность наблюдения за функцией почек у всех госпитализированных детей с COVID-19, одновременно избегая факторов, усугубляющих повреждение почек, таких как гиповолемия и использование нефротоксичных препаратов [13].

В Великобритании примерно половина госпитализированных детей с COVID-19 имеют признаки почечной дисфункции и более четверти соответствуют диагностическим критериям острого пиелонефрита (ОП). Из пациентов с острым повреждением почек 40% относились к наиболее тяжелой категории (т.е. уровень креатинина в сыворотке в 3 раза превышал норму) [7]. Диагностика, клиническое течение и лечение этих пациентов были схожи с таковыми у взрослых, хотя только 0,6% детей имели критическое состояние. Высокая распространенность тяжелой формы заболевания (около 50%) наблюдалась у младенцев.

Принимая во внимание имеющиеся на сегодня данные, можно предположить, что снижение резистентности к данной патологии у детей объясняется меньшей иммунной дисфункцией и незрелостью рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые являются местами связывания с вирусом SARS-CoV-2 [8].

Цель исследования — определить и оценить особенности функционального состояния почек у детей с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 65 детей с острым пиелонефритом. Также в исследование в качестве группы контроля были включены 20 здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

Условия проведения исследования

Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» (СОДММЦ) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (МЗРУз), в отделении нефрологии. Лабораторный этап исследования выполнен на базе клинико-диагностической лаборатории СОДММЦ и лаборатории клиники «Иннова» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Период проведения исследования: с января 2021 по декабрь 2022 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения в исследование для здоровых детей: добровольное информированное согласие родителей больного, возраст исследуемых детей от 4 до 18 лет, отсутствие соматических патологий в течение последних трех месяцев, состояние психического здоровья на момент обследования.

Критерии включения в исследование для основных групп: возраст исследуемых детей от 4 до 18 лет, верифицированный диагноз «острый пиелонефрит», наличие добровольного информированного согласия в письменном виде.

Критерии исключения

Возраст старше 18 или младше 4 лет; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, отказ родителей больного от включения в исследование.

Критерии исключения

Отказ родителей от дальнейшего наблюдения, отказ от прохождения реабилитационно-противорецидивного этапа лечения, за 30 дней до начала лечения использование иммуноактивных средств, отсутствие основного диагноза (ОП). **Описание критериев соответствия (диагностические критерии)**

Отбор испытуемых лиц включал установление диагноза «острый пиелонефрит» на основании

клинико-лабораторной диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями¹. Клиническую основу ОП у детей в изучаемой группе составила лихорадка фебрильного характера (в сочетании с симптомами интоксикации). Эти проявления сочетались с нарушением ритма мочеиспускания (императивные позывы, паллакиурия, редкие микции), эквивалентами болезненного мочеиспускания.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществился до начала лечения на основании определения наличия COVID-19 в анамнезе. Таким образом были сформированы две группы: в 1-ю группу вошли 30 детей с ОП без наличия в анамнезе COVID-19, а во 2-ю группу — 35 больных с ОП на фоне COVID-19. Параллельно была набрана контрольная группа ($n = 20$) здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исследовано функциональное состояние почек на основании изучения функционирования гломерул, проксимальных и дистальных канальцев. В плазме крови определяли содержание креатинина, на основании которого вычисляли скорость клубочковой фильтрации. Состояние проксимальных канальцев определяли по уровню суточной протеинурии и осмотического концентрирования мочи. Функциональное состояние дистальных канальцев оценивалось по уровню экскреции титрационных кислот и аммиака в моче, которые, исходя из анализа литературных данных, нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния ренальных функций у больных с ОП.

Исследованы показатели «мочевого синдрома», определяли лейкоцитурию нейтрофильного генеза, микрогематурию, протеинурию, бактериурию.

Дополнительные показатели исследования

Определение чувствительности микроорганизмов к различным химиопрепаратам проводили согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» (утверждены Инструктивно-методическими указаниями № 3).

Методы измерения целевых показателей

Общеклинические: анамнез, осмотр, анализы крови и мочи, инструментальные: экскреторная урография, УЗИ почек, нефросцинтиграфия, измерение артериального давления, биохимические: креатинин крови и мочи, ПЦР, бактериологические: посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на уровень определяемых показателей в сыворотке или плазме крови, прежде всего являются заболевания соматического профиля (ревматическая лихорадка), органические поражения соединительной ткани. Данные фак-

торы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения. Также косвенным свидетельством отсутствия заметного влияния органических поражений соединительной ткани системы может быть низкий уровень классических периферических маркеров поражения соединительной ткани (показатели ревмапробы).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Полученные данные лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики и приведены в международной системе единиц СИ (Г. Липперт, 1980). Статистическую значимость полученных результатов оценивали параметрическими критериями Стьюдента — Фишера с вычислением средних показателей (M), среднеквадратического отклонения (SD), ошибки средней арифметической величины (m). Соответствие нормальному закону в выборках устанавливали с помощью критерия Шапиро — Уилка. По таблице критерия Стьюдента определялась вероятность (p) возможной ошибки. При этом результат считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристики выборки (групп) исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы. В основную группу (2-я группа) были включены 35 пациентов с ОП с наличием в анамнезе COVID-19, все больные были доведены до конца наблюдения. Срок заболевания COVID-19 в анамнезе от даты поступления составил от 3 недель до 2 месяцев. Параллельно была набрана группа сравнения (1-я группа, $n = 30$), которую составили пациенты, не имевшие в анамнезе COVID-19. Контрольную группу ($n = 20$) составили здоровые дети. Исследуемые дети, включенные в сравнительную, основную и контрольную группы, были сопоставимы по возрасту: в 1-й группе средний возраст ($M \pm SD$) был равен $12,13 \pm 4,33$ года; во 2-й группе — $11,35 \pm 4,25$ года; в группе контроля — $11,65 \pm 4,33$ года.

Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимого различия средних значений возраста среди пациентов трех сравниваемых групп ($p = 0,776$).

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Основные результаты исследования

Исследование ренальных функций показало, что в остром периоде за счет снижения концентрационной функции снижаются и функции дистального канальца, более значимое поражение которых установлено у пациентов 2 группы. В основе выявленных наруше-

¹ Союз педиатров России; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Инфекции мочевыводящих путей. Клинические рекомендации*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: 2021. Available: <https://diseases.medelement.com/disease/инфекция-мочевыводящих-путей-у-детей-кр-рф-2021/17052?ysclid=1hub05nlmr810450281>

ний лежат воспалительные изменения ренальной ткани из-за токсического действия коронавирусной инфекции (табл. 1).

Гломерулярная фильтрация в активной стадии болезни у детей с ОП без наличия COVID-19 оставалась сохранной, тогда как у детей с ОП на фоне COVID-19 отмечено снижение СКФ, что мы связываем с патогенетическим воздействием токсинов вирусной инфекции.

Показатели протеинурии в группе 2 с больными ОП, перенесшими COVID-19, превышали как показатели в контрольной группе, так и в группе больных ОП без COVID-19 (табл. 2).

Выявили нарушение функции осмотического концентрирования мочи (по пробе Зимницкого и в одноразовых порциях) на высоте воспаления дистальных канальцев больных ОП, которое указывало на нарушение ацидогенетической функции (табл. 3).

У больных 2 группы наблюдалось нарушение суммарной функции почек больных ОП, тогда как у детей 1 группы данная функция отличалась отсутствием нарушений (рис. 2).

Отмечено выраженное снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев в обеих группах, но больше было характерно для больных с ОП развившимся на фоне COVID-19. Несмотря на нормальные показатели аминокислот в крови ($6,5 \pm 0,61$ мг/%), уровень аминокислотурии у всех больных был максимальным.

Отмечено, что реакция мочи оставалась в пределах нормы, тогда как уровень титруемых кислот и аммиака значительно снижался, что указывало на большее повреждение выделения водородных ионов в проксимальных тубулах и сохранности его в дистальных, что было наиболее выраженным у больных 2-й группы (табл. 3).

Оставалось в пределах нормы адаптационное свойство тубул к концентрированию и разведению, потому что разница между минимальной и максимальной плотностью мочи была равна 6 и 8 единицам.

Таблица 1. Средние значения ($M \pm SD$) показателей гломерулярной фильтрации больных ОП в группах сравнения.

Table 1. Mean values ($M \pm SD$) of glomerular filtration in acute pyelonephritis (AP) patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,40 ± 17,85	88,66 ± 21,19 $P_{\text{контроль}} = 0,097$	54,90 ± 11,51 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Креатинин сыворотки, мг/л	0,88 ± 0,36	0,90 ± 0,42 $P_{\text{контроль}} = 0,860$	1,53 ± 0,31 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.



Рисунок 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Статистически значимо не отличалось pH мочи у пациентов обеих групп, но было более щелочным у больных с ОП (табл. 3).

Более выраженное нарушение выделения титруемых кислот определили у пациентов с ОП на фоне COVID-19 по сравнению с больными без его наличия. Показатели аммониегенеза имели тенденцию к снижению у детей обеих групп, но были более выраженными у детей 2-й группы.

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) показателя функционального состояния проксимальных канальцев больных ОП в группах сравнения

Table 2. Mean values of ($M \pm SD$) of proximal tubule function of AP patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
Протеинурия, мг/л	50,56 $\pm$ 5,16	387,14 $\pm$ 38,49 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	779,14 $\pm$ 46,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) — показателей функционального состояния дистальных канальцев больных ОП в группах сравнения

Table 3. Mean values of ($M \pm SD$) of distal tubule function of AP patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
Относительный удельный вес мочи (разовая порция), г/л	1020,3 $\pm$ 13,5	1011,2 $\pm$ 12,8 $P_{\text{контроль}} = 0,020^*$	1003,4 $\pm$ 11,7 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,012^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Относительный удельный вес мочи (пр. Зимницкого) Min, г/л Max, г/л	1017,9 $\pm$ 10,3 1023,4 $\pm$ 9,4	1010,3 $\pm$ 16,4 $P_{\text{контроль}} = 0,049^*$ 1016,7 $\pm$ 13,1 $P_{\text{контроль}} = 0,047^*$	1002,6 $\pm$ 17,7 $P_{\text{контроль}} = 0,009^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,023^*$ 1010,7 $\pm$ 14,2 $P_{\text{контроль}} = 0,009^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,048^*$
pH мочи	5,76 $\pm$ 0,94	6,12 $\pm$ 1,13 $P_{\text{контроль}} = 0,247$	6,18 $\pm$ 0,75 $P_{\text{контроль}} = 0,074$ $P_{\text{группа 1}} = 0,792$ $P_{\text{дисперсионный}} = 0,264$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	51,33 $\pm$ 5,95	17,89 $\pm$ 6,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	15,31 $\pm$ 1,91 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,039^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	46,8 $\pm$ 1,2	25,23 $\pm$ 10,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	20,20 $\pm$ 7,09 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,048^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.

При исследовании мочевого синдрома определили лейкоцитурию нейтрофильного генеза (20–28 и более клеток в п/з соответственно, из них нейтрофилов более 50%), микрогематурию (до 10–16 эритроцитов в п/з). Лейкоцитурия была наиболее заметна по накопительной пробе: мини-

мальное количество клеток составляло 3750 и 6480 в 1 мл, а максимальное — 50 400 и 8970. Протеинурия не превышала 0,18 и 0,76 г/л в одноразовой порции и 567,0 мг/24 часа, а также не более 954 мг/24 часа. Незначительная эритроцитурия — от 860 и 1250 до 1620 и 2300 клеток в 1 мл

(1243,75 ± 125,33). У всех обследованных детей определена положительная бактериурия.

Дополнительные результаты исследования

По результатам определения чувствительности микроорганизмов к различным химиопрепаратам в ходе исследования зафиксирована высокая чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефотаксим (цефалоспорины III поколения) обладает высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры (кишечная палочка, клебсиелла, протей), менее чувствительны к нему стафилококки. Для цефотаксима характерны благоприятные фармакокинетические свойства и хорошее проникновение в ткани; хорошие фармакокинетические свойства: высокая биодоступность и длительный период полужизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У больных, перенесших COVID-19, наблюдался высокий процент тубулоинтерстициальных поражений почек (острый пиелонефрит — 49%). У 100% больных ОП на фоне COVID-19 и у 40% детей с ОП без наличия в анамнезе COVID-19 (различие долей в группах статистически значимо по точному критерию Фишера, $P < 0,05$) отмечена третья степень активности воспалительного процесса.

Нарушения функции почек у детей, перенесших COVID-19, проявлялись вне зависимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения тубулярных структур почки (обратного всасывания, ацидо-амmoniогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за поражения клубочковой фильтрации. Для больных острым пиелонефритом на фоне COVID-19 было характерно статистически значимое уменьшение ацидогенеза ($p < 0,001$).

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью и возможным разделением основной группы на подгруппы в зависимости от длительности и активности COVID-19.

Интерпретация результатов исследования

У детей с ОП на фоне COVID-19 происходит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является результатом патогенетического воздействия токсинов вирусной инфекции. Инфекция SARS-CoV-2 имеет тенденцию поражать почки при тяжелом течении болезни, что проявляется снижением СКФ до 49,59 мл/мин/1,73 м² по сравнению с не тяжелым (113 мл/мин/1,73 м²). Снижение резистентности к данной патологии у детей объясняется меньшей иммунной дисфункцией и незрелостью рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые являются местами связывания SARS-CoV-2 [8, 9]. Патофизиология дисфункции почек у пациентов с COVID-19 недавно была предположена как вторичная по отношению к перекрестному взаимодействию

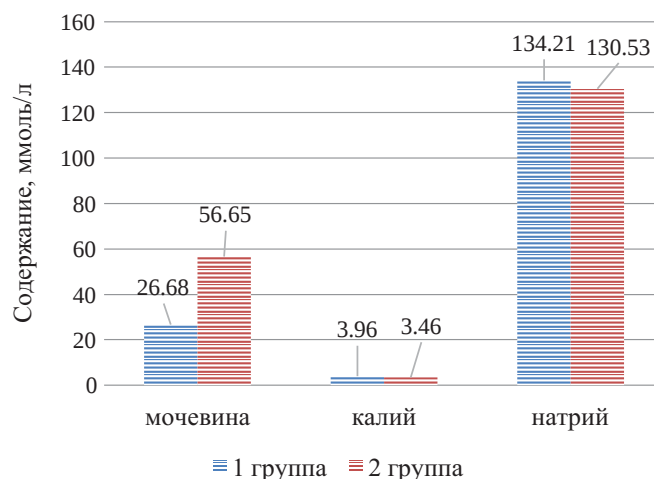


Рис 2. Значения показателей суммарной функции почек больных ОП в сравниваемых группах.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Values of total kidney function of AP patients in comparison groups.

Note: performed by the authors.

органов, системным эффектам и прямому тубулогломерулярному повреждению [14, 16, 17].

Выраженное снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев частично связано с обезвоживанием, которое является вторичным из-за снижения потребления жидкости, рвоты, диареи и чрезмерного использования мочегонных средств для поддержания легких «сухими». Все это предрасполагает к нарушению уровня аминоацидурии [18, 19]. Увеличение суточной протеинурии непосредственно связано с системным побочным эффектом вируса, подтвержденным гистопатологическими результатами, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать проксимальные канальцы, что подтверждает значимое поражение функции проксимальных канальцев [20, 21].

Нарушение функции осмотического концентрирования мочи и суммарной функции почек на высоте воспаления происходит из-за нарушения ацидогенетической функции, которая является результатом взаимодействия между различными органами — интенсивной вентилиацией при тяжелой гипоксемии, что связано с изменением функции почек как компонентом перекрестного взаимодействия органов [22, 23].

Снижение уровня титруемых кислот и аммиака на фоне неизменной реакции мочи указывает на большее повреждение выделения водородных ионов в проксимальных тубулах и сохранность ее в дистальных, что было связано с гемодинамической нестабильностью (в дополнение к проблемам вентилиации может включать кардиомиопатию или миокардит), усугубляемой агрессивным замещением объема, положительным балансом жидкости и коинфекцией бактериальными патогенами с последующим осложнением воспалительного процесса в почечной ткани [24].

Наиболее высокий уровень лейкоцитурii нейтрофильного генеза, микрогематурии у детей с наличием

COVID-19 в анамнезе объясняется более выраженным воспалением почек, повышенной проницаемостью сосудов, потерей жидкости, внутрибрюшной гипертензией, гиповолемией и является ведущим патобиохимическим механизмом формирования мочевого синдрома [25].

Также полученные данные подтверждают, что даже после полноценного реабилитационного курса после COVID-19 сохраняется высокий риск формирования ОП, обусловленный относительно высокой вирулентностью коронавирусной инфекции, который указывает на тропизм почечной ткани, особенно у тех, у кого поражено более двух систем органов. Вирусная нагрузка обнаруживается во всех отделах почек с очевидным сродством к клубочкам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kellum J.A., Romagnani P., Ashuntantang G., Ronco C., Zarbock A., Anders H.J. Acute kidney injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021; 7(1): 52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z
- Cleto-Yamane T.L., Gomes C.L.R., Suassuna J.H.R., Nogueira P.K. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J. Bras. Nefrol*. 2019; 41(2): 275–283. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127
- Pleniceanu O., Twig G., Tzur D., Sherman G., Afek A., Erlich T., Keinan-Boker L., Skorecki K., Vivante A., Calderon-Margalit R. Acute pyelonephritis in children and the risk of end-stage kidney disease. *J. Nephrol*. 2021; 34(5): 1757–1765. DOI: 10.1007/s40620-020-00841-x
- Millner R., Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr. Clin. North Am*. 2019; 66(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.002
- Sigurjonsdottir V.K., Chaturvedi S., Mammen C., Sutherland S.M. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr. Nephrol*. 2018; 33(11): 2047–2055. DOI: 10.1007/s00467-017-3870-6
- Uber A.M., Sutherland S.M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr. Nephrol*. 2020; 35(2): 213–220. DOI: 10.1007/s00467-018-4128-7
- Basu R.K., Bjornstad E.C., Gist K.M., Starr M., Khandhar P., Chanchlani R., Krallman K.A., Zappitelli M., Askenazi D., Goldstein S.L.; SPARC Investigators. Acute kidney injury in critically ill children and young adults with suspected SARS-CoV2 infection. *Pediatr. Res*. 2022; 91(7): 1787–1796. DOI: 10.1038/s41390-021-01667-4
- May R.M., Cassol C., Hannoudi A., Larsen C.P., Lerma E.V., Haun R.S., Braga J.R., Hassen S.I., Wilson J., VanBeek C., Vankalakunti M., Barnum L., Walker P.D., Bourne T.D., Messias N.C., Ambruzs J.M., Boils C.L., Sharma S.S., Cossey L.N., Baxi P.V., Palmer M., Zuckerman J.E., Walavalkar V., Urisman A., Gallan A.J., Al-Rabadi L.F., Rodby R., Luyckx V., Espino G., Santhana-Krishnan S., Alper B., Lam S.G., Hannoudi G.N., Matthew D., Belz M., Singer G., Kunaparaju S., Price D., Chawla S., Rondla C., Abdalla M.A., Britton M.L., Paul S., Ranjit U., Bichu P., Williamson S.R., Sharma Y., Gaspert A., Grosse P., Meyer I., Vasudev B., El Kassem M., Velez J.C.Q., Caza T.N. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int*. 2021; 100(6): 1303–1315. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.015
- Wu H.H.L., Shenoy M., Kalra P.A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021; 9(1): 3. DOI: 10.3390/children9010003
- Mittal A., Nadig P., Singh K. Renal manifestations of COVID 19 in children. *J. Family. Med. Prim. Care*. 2022; 11(6): 2302–2310. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc.1777_21
- Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. *Нефрология*. 2019; 23(4): 112–118. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
- Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23(4): 112–118 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
- Киселева А. В., Лескова А. В., Скворцов В. В. Патология почек у пациентов с COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022; 9 (25): 19–23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003
- Kiseleva A. V., Leskova A. V., Skvortsov V. V. Kidney pathology in COVID-19 patients. *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 19–23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003
- 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(4): 1019–1023. DOI: 10.1007/s00467-021-04944-w
- Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittol M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
- Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020; 4(8): e28–e29. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30178-4
- Larkins N.G., Teixeira-Pinto A., Craig J.C. A narrative review of proteinuria and albuminuria as clinical biomarkers in children. *J. Paediatr. Child Health*. 2019; 55(2): 136–142. DOI: 10.1111/jpc.14293
- Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20(8): 453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5
- Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
- Kang S.H., Kim S.W., Kim A.Y., Cho K.H., Park J.W., Do J.Y. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J. Korean Med. Sci*. 2020; 35(50): e434. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e434
- Shen Q., Wang M., Che R., Li Q., Zhou J., Wang F., Shen Y., Ding J., Huang S., Yap H.K., Warady B.A., Xu H., Zhang A.; Chinese Society of Pediatric Nephrology and Chinese Medical Doctor Association of Pediatric Nephrology. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr. Nephrol*. 2020; 35(7): 1351–1357. DOI: 10.1007/s00467-020-04555-x
- Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat. Rev. Nephrol*. 2020; 16(6): 308–310. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7
- Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- Widiasta A., Sribudiani Y., Nugrahapraja H., Hilanto D., Sekarwana N., Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy. *Noncoding RNA Res*. 2020; 5(4): 153–166. DOI: 10.1016/j.ncrna.2020.09.001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Требуется применение мониторинга ренальных функций у детей с респираторными симптомами COVID-19 для ранней диагностики и лечения в случае их поражения. Для определения скрытой почечной патологии больным с изолированным мочевым синдромом в острый период необходим длительный контроль.

Мы провели оценку состояния «мочевого синдрома» у детей с острым пиелонефритом и определили более выраженные нарушения всех лабораторных показателей у детей, имевших в анамнезе COVID-19. Следовательно, эти параметры меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

24. Xiao G., Hu H., Wu F., Sha T., Zeng Z., Huang Q., Li H., Han J., Song W., Chen Z., Cai S. [Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021; 41(2): 157–163. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.02.01
25. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой педиатрии № 2 государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of Pediatrics Department No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan

<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>

Ахмеджанов Исмаил Ахмеджанович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии № 2 государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Ismail A. Axmedjanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0002-9477-1636>

Исмаилова Зиёда Актамовна — ассистент кафедры педиатрии и высшего сестринского дела государственного образовательного учреждения высшего образования «Ургенчский филиал Ташкентский медицинский академии» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Ziyoda A. Ismailova — Assistant, Department of Pediatrics and Higher Nursing, Tashkent Medical Academy, Urgench branch, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0009-0000-5021-2800>

Гаппарова Гули Нурмуниновна — ассистент кафедры общей гигиены и экологии государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Guli N. Gapparova — Assistant, Department of General Hygiene and Ecology, Samarkand State Medical University, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0009-0008-5765-0588>