

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

УДК: 616.61-002.3-053.2



Динамика инновационных показателей при дифференциальной диагностике канальцевых повреждений при остром пиелонефрите у детей: наблюдательное поперечное исследование

Н.И. Ахмеджанова✉, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Пандемия COVID-19 выявила ранее неучтенные особенности клинического течения инфекционно-воспалительных заболеваний почек у педиатрических пациентов. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен оказывать прямое цитопатическое воздействие на почечную ткань, усиливая тяжесть пиелонефрита за счет развития тубулоинтерстициальных нарушений и дисрегуляции иммунного ответа. У детей, перенесших инфекцию COVID-19, пиелонефрит протекает с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями, нередко приобретая атипичный характер, что затрудняет своевременную диагностику и способствует прогрессированию хронического поражения почек. В связи с этим актуализируется необходимость в идентификации чувствительных диагностических биомаркеров и пересмотре терапевтических стратегий с учетом особенностей поствирусного состояния. **Цель исследования:** определить значимость биомаркеров тубулогломерулярных нарушений (γ -ГТ, β_2 M, NGAL, KIM-1) в клинико-лабораторной диагностике у детей с острым пиелонефритом после перенесенного COVID-19. **Методы.** В наблюдательное поперечное исследование были включены 63 ребенка с клинически и лабораторно подтвержденным острым пиелонефритом в возрасте 9–12 лет. Контрольную группу составили 14 практически здоровых детей такого же возраста: от 9 до 12 лет включительно, всего 77 пациентов. Объем выборки в группе 1 был 34 ребенка, в группе 2 — 29 больных и в группе 3 (контроль) — 14 пациентов. Клиническое обследование и лечение проводилось в нефрологическом отделении Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Лабораторно-диагностическая часть исследования выполнялась на базе клинико-диагностической лаборатории указанного центра, а также в лаборатории Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева (г. Самарканд). Обследование проводилось в период с января 2021 по декабрь 2022 года. Отбор пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с учетом наличия или отсутствия COVID-19 в анамнезе. Для оценки степени тубулярного повреждения проводилось исследование экскреции с мочой ключевых биомаркеров: молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), липокалина, ассоциированного с нейтрофилами (NGAL), β_2 -микроглобулина (β_2 M) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Excel (Microsoft Office 2016, США) и StatPlus, версия 7 (AnalystSoft Inc., США). **Результаты.** Результаты исследования показали статистически значимую повышенную концентрацию γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 -микроглобулина в моче по сравнению с контрольной группой. У пациентов первой группы уровень γ -ГТ превышал показатели контроля в 4,5 раза, KIM-1 — в 3,9 раза, NGAL — в 25,7 раза, а β_2 M — в 7,5 раза. У детей второй группы данные биомаркеры также имели значимые отличия, однако выраженность изменений была менее значительной: концентрации γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 M превышали контрольные значения в 1,4; 1,9; 10,9 и 3,5 раза соответственно. Выраженное повышение концентраций указанных биомаркеров, особенно NGAL и KIM-1, свидетельствует о повреждении проксимальных и дистальных канальцев, а также о развитии тубулоинтерстициального воспаления. Повышенные уровни NGAL и KIM-1 отражают активные процессы клеточного повреждения и воспаления в почечных канальцах, что, вероятно, связано с цитопатическим действием SARS-CoV-2 на эпителий проксимальных канальцев. **Заключение.** С целью мониторинга скрытых нарушений тубулярной функции у детей, перенесших COVID-19, целесообразно проводить скрининговую оценку уровней мочевых биомаркеров: γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 M. Определение концентрации этих показателей позволяет выявить ранние признаки тубулоинтерстициального повреждения, оценить активность патологического процесса в канальцевом аппарате почек и выделить группы риска по хронизации пиелонефрита. Результаты исследования обладают высокой практической значимостью, так как открывают возможности для ранней диагностики, динамического наблюдения и разработки индивидуально ориентированных лечебных стратегий у детей с постковидной дисфункцией почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидные осложнения, острый пиелонефрит, тубулоинтерстициальные поражения, KIM-1, NGAL, β_2 -микроглобулин, γ -ГТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмеджанова Н.И., Гаппарова Г.Н., Рахимова Д.Ж. Динамика инновационных показателей при дифференциальной диагностике канальцевых повреждений при остром пиелонефрите у детей: наблюдательное поперечное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):42–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — доцент, 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: исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Протокол одобрен Этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета (ул. Амира Темура,

© Ахмеджанова Н.И., Гаппарова Г.Н., Рахимова Д.Ж., 2026

д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан) протокол № 7 от 22.01.2021. Перед включением в исследование от законных представителей всех детей было получено письменное добровольное информированное согласие.

БЛАГОДАРНОСТИ: авторы выражают признательность за помощь в проведении лабораторных исследований Махмудовой Лоле Бахромовне, директору Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева Самаркандского государственного медицинского университета (ул. Ходжа Ахрори Вали, д. 2, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан).

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.И. Ахмеджанова, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — разработка концепции и дизайна исследования; Н.И. Ахмеджанова, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; Н.И. Ахмеджанова — проведение статистической обработки, обзор литературы; Н.И. Ахмеджанова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — 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 Исмоиловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры № 2 педиатрии Самаркандского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан. E-mail: n_axmedjanova29@mail.ru

Получена: 04.08.2025 / Получена после доработки: 29.01.2026 / Принята к публикации: 18.03.2026

Evaluating innovative metrics for the differential diagnosis of tubular injury in pediatric acute pyelonephritis: A cross-sectional observational study

Nargiza I. Axmedjanova✉, Guli N. Gapparova, Durdon J. Raximova

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

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic has revealed previously overlooked clinical features of infectious and inflammatory kidney diseases in pediatric patients. The SARS-CoV-2 virus was found to have a direct cytopathic effect on renal tissue, exacerbating pyelonephritis through the development of tubulointerstitial abnormalities and dysregulation of the immune response. In post-COVID-19 pediatric patients, pyelonephritis presents with more pronounced clinical and laboratory manifestations, often taking an atypical course, which hinders timely diagnosis and contributes to the progression of chronic kidney disease. In this connection, it is essential to identify sensitive diagnostic biomarkers and revise therapeutic strategies, taking the post-viral condition into account. **Objective:** To assess the diagnostic value of biomarkers of tubuloglomerular dysfunction (γ -glutamyltransferase, beta-2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and kidney injury molecule 1) in children with post-COVID-19 acute pyelonephritis. **Methods.** A cross-sectional observational study was conducted involving 63 children aged 9–12 years with clinically- and laboratory-confirmed acute pyelonephritis. The pediatric patients were divided into Group 1 ($n = 34$) and Group 2 ($n = 29$). The control group (Group 3) comprised 14 age-matched, apparently healthy children (9–12 years old, inclusive), resulting in a total of 77 participants. Clinical evaluation and treatment were conducted in the Nephrology Department of the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). Laboratory and diagnostic procedures were performed at the clinical diagnostic laboratory of the above-mentioned center and the L. M. Isaev Research Institute of Microbiology, Virology, Infectious and Parasitic Diseases (Samarkand). The evaluation was conducted from January 2021 to December 2022. The participants were enrolled upon hospital admission, taking the presence or absence of a history of COVID-19 into account. In order to assess the extent of tubular injury, the urinary excretion of key biomarkers was analyzed: kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, β_2 -microglobulin, and γ -glutamyltransferase. Statistical analysis of the data was performed using Excel (Microsoft Office 2016, USA) and StatPlus software (version 7, AnalystSoft Inc., USA). **Results.** The study results revealed statistically significant increases in the urine concentrations of all studied biomarkers compared to the control group. In Group 1, γ -glutamyltransferase levels were 4.5 times higher than those of the control group; kidney injury molecule-1 levels, 3.9 times higher; the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, 25.7 times higher; β_2 -microglobulin levels, 7.5 times higher. Group 2 also showed significant differences in these biomarkers, although the changes were less pronounced: the concentrations of γ -glutamyltransferase, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and β_2 -microglobulin exceeded control values by 1.4, 1.9, 10.9, and 3.5 times, respectively. The marked increase in these biomarkers, especially neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1, indicates proximal and distal tubular injury along with tubulointerstitial inflammation. The elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 reflect active processes of cellular injury and inflammation in the renal tubules, which can probably be attributed to the cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the epithelium of proximal tubules. **Conclusion.** In order to monitor latent tubular dysfunction in post-COVID-19 pediatric patients, it is recommended to conduct a screening assessment of urinary biomarker levels: γ -glutamyltransferase, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and β_2 -microglobulin. Assessing these concentrations enables the identification of early signs of tubulointerstitial injury, evaluation of pathological activity in renal tubules, and risk stratification for chronic pyelonephritis progression. These findings offer significant clinical utility, providing a basis for early diagnosis, longitudinal monitoring, and development of individualized treatment strategies for children with post-COVID renal dysfunction.

KEYWORDS: post-COVID complications, acute pyelonephritis, tubulointerstitial injury, KIM-1, NGAL, β_2 -microglobulin, γ -GT

FOR CITATION: Axmedjanova N.I., Gapparova G.N., Raximova D.J. Evaluating innovative metrics for the differential diagnosis of tubular injury in pediatric acute pyelonephritis: A cross-sectional observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):42–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Nargiza I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.) is a member of the Editorial Board of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors declare no other potential conflicts of interest related to this manuscript.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Ethics Committee (Minutes No. 7 as of January 22, 2021) of the Samarkand State Medical University (Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan). Written informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all legal representatives of the pediatric patients.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to express their gratitude to Lola B. Makhmudova, Director of the L. M. Isaev Research Institute of Microbiology, Virology, Infectious and Parasitic Diseases of the Samarkand State Medical University (Khoja Ahror Vali str., 2, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.I. Axmedjanova, G.N. Gapparova, D.J. Raximova — concept formulation and study design; N.I. Axmedjanova, G.N. Gapparova, D.J. Raximova — clinical sample collection, analysis and interpretation of the obtained results; N.I. Axmedjanova — statistical processing, literature review; N.I. Axmedjanova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; G.N. Gapparova, D.J. Raximova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Nargiza I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor at the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University. Address: Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan. E-mail: n_axmedjanova29@mail.ru

Received: 04.08.2025 / **Received after revision:** 29.01.2026 / **Accepted:** 18.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать различные структуры почек, включая гломерулярные клетки и эпителий проксимальных извитых канальцев [1–3]. Морфологические изменения при этом чаще всего проявляются в виде признаков фокального сегментарного гломерулосклероза и/или острого некроза канальцев [4–8].

Однако проведение инвазивных методов, таких как пункционная биопсия почек, особенно у детей, сопряжено с высоким риском осложнений, включая тяжелые геморрагические реакции. Это существенно ограничивает возможности морфологического анализа и требует внедрения альтернативных, безопасных методов диагностики [9, 10].

Одним из наиболее перспективных направлений в неинвазивной диагностике тубулоинтерстициальных нарушений считается анализ активности мочевых ферментов. Данный метод позволяет оценить состояние канальцевого аппарата нефрона на ранних этапах патологического процесса, когда изменения еще обратимы. Энзимурия рассматривается как чувствительный маркер, обеспечивающий более раннее выявление функциональных нарушений по сравнению с традиционными биохимическими показателями [11].

γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТ) локализуется преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев и нисходящей части петли Генле [12]. Повышение ее активности в моче указывает на повреждение канальцевого эпителия, поскольку фермент экспрессируется на поверхности клеток и быстро высвобождается при их сублетальной или летальной деструкции [11, 12].

Современные подходы к диагностике воспалительно-деструктивных изменений в тубулоинтерстициальной зоне включают использование биомаркеров, основанных на биологически активных молекулах. Наиболее клинически значимыми считаются липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек 1 типа (KIM-1), а также β_2 -микроглобулин

(β_2 M). Эти показатели не только отражают уровень активности воспалительного процесса, но и позволяют реализовать концепцию ранней, высокоспецифичной и неинвазивной диагностики [13, 14].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1 типа, минимально экспрессируемый в интактной ткани почек. При ишемическом или токсическом повреждении эпителия проксимальных канальцев наблюдается значительное повышение уровней KIM-1 в моче, что отражает степень поражения паренхимы [13, 15]. Установлена достоверная корреляция между концентрациями этого маркера в моче и уровнем его тканевой экспрессии.

NGAL также рассматривается как важный индикатор острого повреждения почек. В клинических исследованиях показано, что его уровни в моче и сыворотке крови существенно возрастают при как преренальных, так и ренальных формах почечной недостаточности. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью, а также может быть использован для мониторинга эффективности терапии [15–17].

β_2 -микроглобулин демонстрирует более высокую точность в оценке функции почек по сравнению с уровнем креатинина. Он активно исследуется как потенциальный маркер нарушения клубочковой фильтрации, особенно в условиях трансплантации почек [9, 18–20].

Согласно данным, представленным Е.О. Богдановой и соавторами, концентрация β_2 -микроглобулина может также отражать степень фиброзных изменений в клубочковом аппарате, тубулоинтерстициальной ткани и сосудистой стенке [21].

Повышение активности γ -ГТ в моче статистически связано с выраженностью тубулярного повреждения и нарушением антиоксидантного статуса, что подтверждает патогенетическую роль данного фермента в процессах окислительного стресса и клеточной дисфункции [22, 23]. γ -ГТ локализуется преимущественно в проксимальных канальцах и участвует в ресинтезе глутатиона — основного внутриклеточного антиоксиданта, обеспечивающего

защиту нефроцитов от свободнорадикального повреждения. Повышенная экскреция γ -ГТ с мочой отражает дестабилизацию мембранных структур и активацию процессов апоптоза эпителиальных клеток в условиях ишемии и воспаления [24].

В последние годы ключевое диагностическое значение при оценке воспалительных процессов приобрели маркеры, отражающие активность ферментов, продуцируемых тканью почек и экскретируемых с мочой. Определение концентрации биомолекул γ -ГТ, KIM-1, β_2 M, NGAL в моче представляет собой неинвазивный, клинически удобный подход, позволяющий проводить раннюю диагностику патологических изменений на клеточном уровне. Применение таких методов способствует более точному прогнозированию течения и исхода заболевания.

Цель исследования — определить значимость биомаркеров тубуло-гломерулярных нарушений (γ -ГТ, β_2 M, NGAL, KIM-1) в клинико-лабораторной диагностике у детей с острым пиелонефритом после перенесенного COVID-19 в возрасте 9–12 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В наблюдательном поперечном исследовании приняли участие 77 детей в возрасте 9–12 лет, страдавших острым пиелонефритом, распределенных на 2 группы исследования в зависимости от наличия в анамнезе инфекции COVID-19. Контрольную выборку составили 14 практически здоровых детей того же возрастного диапазона.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено в нефрологическом отделении Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Диагностические процедуры проводились в клинико-диагностической лаборатории указанного центра, а также в лаборатории Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева Самаркандского государственного медицинского университета. Период включения пациентов и проведения обследований охватывал интервал с января 2021 по декабрь 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование последовательно включались дети, поступающие в нефрологическое отделение Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра в возрасте от 9 до 12 лет включительно с верифицированным сотрудниками медицинского центра диагнозом «острый пиелонефрит», при наличии подписанного информированного согласия законных представителей. Для формирования контрольной группы при профилактических осмотрах отбирались клинически здоровые дети аналогичного возрастного диапазона (9–12 лет) также при наличии письменного согласия их законных представителей.

Критерии исключения

Пациенты с любыми острыми или хроническими заболеваниями в активной фазе, не связанными с исследуемой патологией (например, декомпенсированные заболевания гепатобилиарной системы, выраженные кардиоваскулярные нарушения, патология системы крови, ревматическая лихорадка), а также с диагностированными психическими расстройствами не допускались к участию в исследовании.

Критерии исключения

Пациенты исключались из исследования в случаях отказа родителей или законных представителей от дальнейшего наблюдения.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В соответствии с утвержденными клиническими протоколами диагностики в исследование были включены дети, у которых на основании клинико-лабораторных данных был подтвержден диагноз острого пиелонефрита. Критериями для распределения пациентов по исследуемым группам послужили результаты комплексной оценки: жалоб и данных осмотра, а также лабораторных тестов — включая общий анализ мочи, количественную оценку по методу Нечипоренко, микробиологическое исследование мочи с выделением возбудителя и определение уровня лейкоцитурii. В качестве ведущих клинических проявлений, свидетельствующих о развитии ОП, рассматривалось сочетание фебрильной температуры тела с признаками интоксикации и функциональными расстройствами мочеиспускания — такими, как учащенные и неотложные позывы, редкое мочеиспускание или симптоматика, указывающая на дискомфорт при выведении мочи. Для ретроспективного подтверждения перенесенной COVID-19-инфекции у пациентов с острым пиелонефритом применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА), направленный на выявление специфических IgG в сыворотке крови. Повышенный уровень этих антител (г/л) свидетельствовал о перенесенной коронавирусной инфекции и указывал на ее переход в фазу реконвалесценции.

Подбор участников в группы

В группу 1 вошли 34 больных с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19, группу 2 составили 29 детей с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, а группу 3 составили 14 здоровых детей, возраст детей в группах 9–12 лет.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Для оценки состояния тубулоинтерстициального аппарата почек проведен анализ биомаркеров мочи, включающий определение активности γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ, ед/л), концентрации β_2 -микроглобулина (β_2 M, мг/л), уровня липокалина, ассоциированного с гелатиназой нейтрофилов (NGAL, нг/мл), кроме того, в исследование был включен анализ молекулы повреждения почек 1 (KIM-1, нг/мл), которая, согласно данным литературы, рассматривается как один из наиболее информативных биомаркеров для лабораторной оценки состояния пациентов с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19.

Дополнительные показатели исследования

Функциональное состояние почек оценивалось с учетом различий в работе проксимальных и дистальных отделов нефрона. Диагностическая значимость проксимальной канальцевой функции определялась по показателям суточной экскреции белка (мг/сут) и способности почек к концентрации мочи (усл. ед.). Для характеристики активности дистальных канальцев анализировались показатели экскреции титруемых кислот и аммиака (ммоль/сут), которые, согласно данным литературы [19, 25], рассматриваются как основные критерии лабораторной оценки тубулярной функции при остром пиелонефрите.

Методы измерения целевых показателей

Оценка мочевого синдрома включала протеинурию (мг/сут), лейкоцитурию (кл/п. зр.), бактериурию (КОЕ/мл), показатели по методу Нечипоренко (кл/мл) и бактериологическое исследование мочи с клинически значимым ростом ($>10^5$ КОЕ/мл). Функция проксимальных канальцев оценивалась по суточной экскреции белка (мг/л), дистальных — по пробе Зимницкого, уровню титруемых кислот и экскреции аммиака (ммоль/сут).

Кровь брали натощак из локтевой вены; сыворотку отделяли центрифугированием (3000 об/мин, 15 мин) и хранили при $-20\text{ }^\circ\text{C} \leq 3$ мес. Суточный диурез собирали в общий контейнер, из которого выделяли 15 мл проб, замораживаемых при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ до анализа.

В рамках исследования определяли уровни γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ, ед/л), NGAL (нг/мл), β_2 -микроглобулина (β_2 М, мг/л) и KIM-1 (нг/мл) в моче.

Активность γ -ГТ (ед/л) определяли с использованием колориметрического ферментативного метода на автоматическом биохимическом анализаторе. Метод основан на способности γ -ГТ катализировать перенос γ -глутамильной группы с субстрата на акцептор, в результате чего образуется окрашенное соединение. Измерение интенсивности окрашивания производили спектрофотометрически при длине волны 405 нм. Для повышения информативности результата показатель нормировали на уровень креатинина в моче и выражали в ед/ммоль креатинина.

Концентрации NGAL (нг/мл), β_2 М (мг/л) и KIM-1 (нг/мл) в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов на основе принципа «сэндвич»-метода (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). В основе метода лежит специфическое связывание анализируемого антигена с иммобилизованными на планшете моноклональными антителами, после чего к комплексу добавляли вторичные антитела, конъюгированные с ферментом. После инкубации с хромогенным субстратом (3,3',5,5'-тетраметилбензидин, ТМБ) происходила ферментативная реакция с образованием окрашенного продукта. Изменение оптической плотности регистрировали с помощью планшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм. Концентрации биомаркеров рассчитывали по калибровочным кривым, построенным на основе стандартных растворов.

Перед проведением анализа все образцы мочи центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, супер-

натант использовали для исследования. Для исключения влияния кислотности мочи на уровень β_2 М образцы с pH < 6 предварительно нейтрализовали до физиологического уровня.

Исследование содержания почечных биомаркеров в моче (γ -ГТ, NGAL, β_2 М, KIM-1) проводили при поступлении детей в стационар.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

К числу потенциальных факторов, способных модифицировать концентрации исследуемых маркеров в сыворотке и плазме крови, традиционно относят соматическую патологию, включая ревматическую лихорадку, а также органические поражения соединительной ткани. Для минимизации влияния этих состояний они были отнесены к критериям невключения при формировании выборок. Дополнительным подтверждением отсутствия выраженного воздействия патологии соединительной ткани на результаты является сниженный уровень типичных периферических маркеров ее повреждения (ревматологические пробы).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Для расчета объема выборок использовали электронный ресурс программы StatTech (<https://stattech.ru/calculators>). Предварительные расчеты значений показателей указывали на ожидание очень большого различия показателей между группами больных и группой контроля (показатель Коэна $d \geq 1,0$). Исходя из этого при мощности 70% и уровне значимости $p = 0,05$ объем группы 3 контроля составил $n = 14$. Для выявления меньшего эффекта при мощности исследования 80% и уровне значимости $p = 0,05$ расчет объема выборок показал не менее 29 членов в каждой группе.

Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакетов Microsoft Excel (версия 2016, США) и StatPlus v.7 (AnalystSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону осуществлялась с применением критерия Колмогорова — Смирнова. При анализе различий между двумя группами использовали параметрический t -критерий Стьюдента, а при сравнении трех групп — однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Фишера, если выборки соответствовали нормальному закону распределения. Для этого варианта количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Если по критерию Колмогорова — Смирнова количественные показатели не соответствовали нормальному закону распределения, то для описания применяли медиану и межквартильный интервал $Me (Q_1; Q_3)$. При сравнении показателей для двух выборок применяли непараметрический критерий Манна — Уитни, учитывая при множественных сравнениях поправку Бонферрони (статистическая значимость считалась при $p < 0,017$). В случае сравнения

показателей для трех выборок применяли критерий Краскела — Уоллиса.

Для анализа категориальных переменных и сравнения долей с помощью четырехпольной таблицы использовался критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона) или точный критерий Фишера, если абсолютные частоты были менее 5. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В данном исследовании клинично-лабораторное наблюдение пациентов 1-й и 2-й групп проводилось на этапе госпитализации, до начала терапии. Для сравнительного анализа были выделены две основные группы. В первую (основную) группу вошли 34 ребенка с диагнозом острого пиелонефрита (ОП), перенесших ранее COVID-19. Группу сравнения (2-я группа, $n = 29$) составили пациенты с ОП, не имевшие коронавирусной инфекции в анамнезе. Интервал между перенесенным COVID-19 и госпитализацией варьировал от 3 недель до 2,5 месяца. Контрольная группа включала 14 практически здоровых детей (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В первой группе ($n = 34$) число мальчиков составило 7/34 (20,6%), девочек — 27/34 (79,4%); во второй группе ($n = 29$) — 6/29 (20,7%) и 23/29 (79,3%) соответственно; в контрольной группе ($n = 14$) — 4/14 (28,6%) и 10/14 (71,4%). По результатам χ^2 -критерия Пирсона с помощью кросс-табуляции произвольных таблиц различия долей по полу между тремя группами не достигли статистической значимости ($p = 0,811$) (табл. 1).

Проверка количественных параметров на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для возраста, роста и ИМТ гипотеза о нормальности распределения отклонена, а для массы тела пациентов во всех группах распределение соответствовало нормальному закону.

Медианное значение возраста $Me (Q_1; Q_3)$ в первой группе составило 10,0 (10,0; 12,0) лет, во второй — 11,0 (10,0; 12,0) лет, в контрольной группе — 10,0 (9,0; 11,0) лет. Ранговый однофакторный анализ Краскела — Уоллиса показал отсутствие статистически значимых различий по воз-

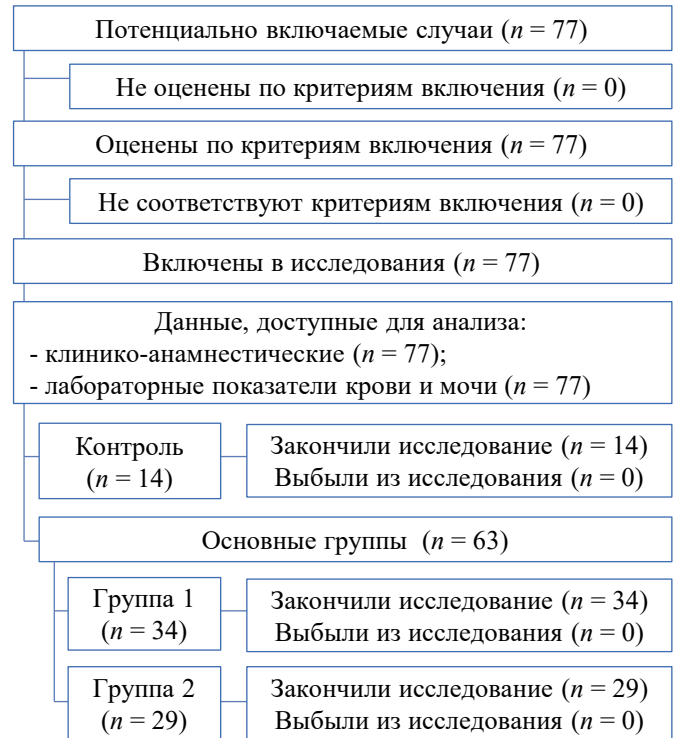


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Figure 1. Block diagram of the study design
Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

расту между группами ($p = 0,258$) (табл. 1). Аналогично не было выявлено статистически значимых различий между тремя исследуемыми группами с помощью критерия Краскела — Уоллиса по медианной величине роста ($p = 0,943$) и по медианным значениям ИМТ ($p = 0,561$). Однофакторный дисперсионный анализ установил для средних значений массы тела ($M \pm SD$) отсутствие статистически значимых различий между группами по параметрическому критерию Фишера ($p = 0,566$) (табл. 1).

Сравнение демографических и антропометрических характеристик детей в исследуемых группах свидетельствует об их сопоставимости для последующего анализа, т.е.

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики детей в исследуемых группах ($M \pm SD$, или $Me (Q_1; Q_3)$, или $n / \%$)

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of children in the study groups ($M \pm SD$, or $Me (Q_1; Q_3)$, or $n / \%$)

Параметр	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 29)	Контроль (n = 14)	Уровень значимости (p)
Возраст, лет	10,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,0)	0,258*
Рост, см	144,0 (139,3; 149,8)	144,0 (140,0; 147,0)	143,5 (136,3; 150,4)	0,943*
Масса тела, кг	39,9 ± 4,7	38,4 ± 4,9	37,7 ± 4,9	0,566^
ИМТ, кг/м²	19,8 (16,3; 20,5)	18,8 (17,5; 19,8)	17,5 (17,1; 19,7)	0,561*
Девочки, n (%)	27 (79,4%)	23 (79,3%)	10 (71,4%)	0,811#

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса, ^ — по критерию Фишера для дисперсионного анализа, # — по критерию хи-квадрат Пирсона. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Notes: the table is compiled by the authors; * — Kruskal—Wallis test, ^ — Fisher's ANOVA test, # — Pearson's chi-square test. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) и медианные значения $Me (Q_1; Q_3)$ отдельных клинико-лабораторных параметров у больных детей в сравниваемых группах

Table 2. Clinical and laboratory parameters in the groups of pediatric patients: mean ($M \pm SD$) and median ($Q_1; Q_3$) values

Параметр	Группа 1 ($n = 34$)	Группа 2 ($n = 29$)	Уровень значимости (p)
Общий белок, г/л	$55,3 \pm 5,3$	$55,5 \pm 4,3$	0,848*
Температура, °C	38,2 (38,0; 38,4)	38,1 (38,0; 38,2)	0,491^
Лейкоциты, $10^9/л$	$24,5 \pm 3,5$	$12,3 \pm 3,2$	<0,001*
СОЭ, мм/ч	$38,4 \pm 4,2$	$25,3 \pm 4,5$	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,5 (60,3; 62,1)	82,1 (80,4; 84,6)	<0,001^

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Стьюдента независимых выборок, ^ — по критерию Манна — Уитни. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Notes: The table is compiled by the authors; * — Student's *t*-test for independent samples, ^ — Mann—Whitney *U* test. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; СКФ — glomerular filtration rate.

при дальнейшем анализе влияние возраста, роста, массы тела, ИМТ и пола можно не учитывать как мешающие факторы (confounders).

Сравнительный анализ отдельных клинико-лабораторных показателей, включая уровень общего белка, температуру тела при госпитализации, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), проводился только между двумя группами больных пациентов. Для оценки статистической значимости различий средних значений параметра применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, если гипотеза о нормальности распределения не отклонялась по критерию Колмогорова — Смирнова в выборках групп. В случае отклонения от нормальности распределения хотя бы в выборке одной из двух групп для оценки статистической значимости различий медианных значений применяли непараметрический критерий Манна — Уитни.

Для таких параметров, как общий белок, лейкоциты и СОЭ, проверка нормальности выборочных распределений показала соответствие нормальному закону. Описательная статистика для этих параметров представлена в виде ($M \pm SD$) (табл. 2). Для таких параметров, как температура и СКФ, нормальность выборочного распределения не подтвердилась и описательная статистика представлена в виде $Me (Q_1; Q_3)$ (табл. 2).

Согласно полученным результатам средние значения общего белка в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах значимо не различались ($p = 0,848$) (табл. 2). Температура тела на момент поступления в стационар у детей групп сравнения была практически одинакова ($p = 0,491$). Однако отмечены статистически значимые различия по уровню лейкоцитов, показателям СОЭ и СКФ между группами ($p < 0,001$ по всем трем параметрам в случае лейкоцитов и СОЭ по критерию Стьюдента для независимых выборок и в случае СКФ по критерию Манна — Уитни), что отражает различия в степени выраженности воспалительного процесса и функционального состояния почек у больных (табл. 2).

Основные результаты исследования

Анализ показателей γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) показал значимое увеличение уровня концентрации γ -ГТ

у детей с острым пиелонефритом. В частности, в группе 1 медианное значение составило 35,4 (34,4; 36,3) ед/л, что превышало аналогичный показатель у детей 2-й группы, равный 11,3 (11,2; 11,6) ед/л, и контрольной группы (7,9 (7,5; 8,0)). Установлено, что по сравнению со здоровыми детьми уровень γ -ГТ у пациентов 1-й группы был больше в 4,5 раза, а во 2-й группе — больше в 1,5 раза, чем уровень в группе 3 (рис. 2). Различия значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{\text{кв}} < 0,001$), и для попарного сравнения по критерию Манна — Уитни с поправкой Бонферрони (табл. 3).

В рамках проведенного исследования была изучена экспрессия молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) у детей с острым пиелонефритом и детей с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19, и проведено сравнение с показателем для здоровых детей.

Результаты лабораторного анализа показали статистически значимую повышенную концентрацию KIM-1 в моче у пациентов 1-й группы: 5,8 (5,7; 5,8) нг/мл по сравнению с группой 2 (2,9 (2,9; 3,0) нг/мл; $p_{12} < 0,001$), а также с показателями у здоровых детей (1,5 (1,5; 1,6) нг/мл, $p_{13} < 0,001$). Эти данные подтверждают наличие выраженного канальцевого повреждения у детей, перенесших COVID-19, с развитием воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной зоне почек. Различия значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{\text{кв}} < 0,001$) (табл. 3). Медианные значения KIM-1 в группе 1 больше в 3,8 раза, чем аналогичные значения в контрольной группе, а в группе 2 медиана больше в 1,9 раза, чем в группе 3 (рис. 2).

Уровень β_2 -микроглобулина был проанализирован как один из биомаркеров функционального состояния почек у включенных в исследование детей.

В группе 1 уровень средней концентрации β_2 -микроглобулина в моче оказался значимо больше по сравнению со здоровыми детьми — в 7,5 раза ($2,3 \pm 0,6$ против $0,3 \pm 0,1$ мг/л; $p_{13} < 0,001$). У пациентов 2-й группы отмечалось увеличение этого показателя в 3,5 раза по сравнению со здоровыми детьми ($1,1 \pm 0,1$ против $0,3 \pm 0,1$ мг/л; $p_{23} < 0,001$) (табл. 3) по сравнению с контролем (рис. 2). Параметрический однофакторный дисперсионный анализ (фактор группы) указал на значимость различий средних для всех трех групп ($p_{\text{ф}} < 0,001$).

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) и медианные значения $Me (Q_1; Q_3)$ показателей у детей исследуемых групп
 Table 3. Study group parameters: mean ($M \pm SD$) and median ($Q_1; Q_3$) values

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 29)	Контроль (n = 14)	Уровень значимости (p)
γ -ГТ, ед/л	35,4 (34,4; 36,3)	11,3 (11,2; 11,6)	7,9 (7,5; 8,0)	$p_{KY} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
KIM-1, нг/мл	5,8 (5,7; 5,8)	2,9 (2,9; 3,0)	1,5 (1,5; 1,6)	$p_{KY} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
β_2 М, мг/л	$2,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$p_{\Phi} < 0,001$ $p_{12} < 0,001^*$ $p_{13} < 0,001^*$ $p_{23} < 0,001^*$
NGAL, нг/мл	111,3 (110,5; 112,9)	47,7 (47,1; 48,9)	4,4 (4,2; 4,5)	$p_{KY} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{KY} — уровень значимости различий показателей для всех групп сравнения по критерию Краскела — Уоллиса, p_{12} — уровень значимости различий между группами 1 и 2 по критерию Манна — Уитни, p_{13} — уровень значимости различий между группами 1 и 3 по критерию Манна — Уитни, p_{23} — уровень значимости различий между группами 2 и 3 по критерию Манна — Уитни, p_{Φ} — уровень значимости различий для всех групп сравнения по критерию Фишера, * — уровень значимости различий по критерию Стьюдента, поправка Бонферрони учитывалась при попарном сравнении. Сокращения: γ -ГТ — γ -глутамилтрансфераза; KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула повреждения почек 1; β_2 М — бета-2-микроглобулин; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

Notes: the table is compiled by the authors; p_{KY} — significance of parameter differences for all comparison groups determined via the Kruskal—Wallis test; p_{12} — significance of differences between Groups 1 and 2 determined via the Mann—Whitney U test; p_{13} — significance of differences between Groups 1 and 3 determined via the Mann—Whitney U test; p_{23} — significance of differences between Groups 2 and 3 determined via the Mann—Whitney U test; p_{Φ} — significance of differences for all comparison groups determined via Fisher's test, * — significance of differences determined via Student's t-test; the Bonferroni correction was used for pairwise comparisons. Abbreviations: γ -ГТ — γ -glutamyl-transferase; KIM-1 — kidney injury molecule 1; β_2 М — beta-2-microglobulin; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Также исследованы уровни липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалина. Установлено статистически значимое повышенное значение уровня NGAL (нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин) в моче у пациентов 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы. Медианное значение концентрации NGAL у пациентов 1-й группы составило 111,3 (110,5; 112,9) нг/мл, что статистически значимо превышает показатели группы сравнения 47,7 (47,1; 48,9) нг/мл ($p_{12} < 0,001$) и группы контроля: 4,4 (4,2; 4,5) нг/мл ($p_{13} < 0,001$) (табл. 3).

Различия медиан NGAL значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{KY} < 0,001$), и для попарного сравнения по критерию Манна — Уитни с поправкой Бонферрони (табл. 3).

Используя в виде наглядного показателя медианные или средние значения параметров, которые определяли в контрольной группе здоровых детей, можно визуально-графически выделить те параметры групп 1 и 2, которые в наибольшей степени отличаются от параметров контрольной группы.

С целью наглядного представления результатов сравнения применили нормированный относительный пока-

затель. Принимая на единицу значения параметров контрольной группы, выражали в относительных единицах числовые значения параметров групп 1 и 2 (числовые значения параметров групп 1 и 2 делили на числовые значения соответствующих параметров группы 1). Для всех параметров получили одинаковые нормированные единицы (рис. 2).

В наибольшей степени отличались от значений параметров для группы здоровых детей такие параметры, как концентрация NGAL, β_2 М, лейкоцитов, γ -ГТ и KIM-1. Причем значимые отличия для параметров NGAL, β_2 М, лейкоцитов, γ -ГТ и KIM-1 наблюдали также и между исследуемой группой детей (перенесших инфекцию SARS-CoV-2) и сравниваемой группой детей (без заболевания SARS-CoV-2).

Для показателя NGAL отличия медианных значений от медианных значений для группы 3 через нормированный относительный показатель получились наибольшими. Так, от группы контроля значение в группе 1 отличается в большую сторону в 25,7 раза, а в группе 2 — в 10,9 раза. Кроме этого, в группе 1 значения медианы больше в 2,3 раза по сравнению с медианой группы 2 (рис. 2).

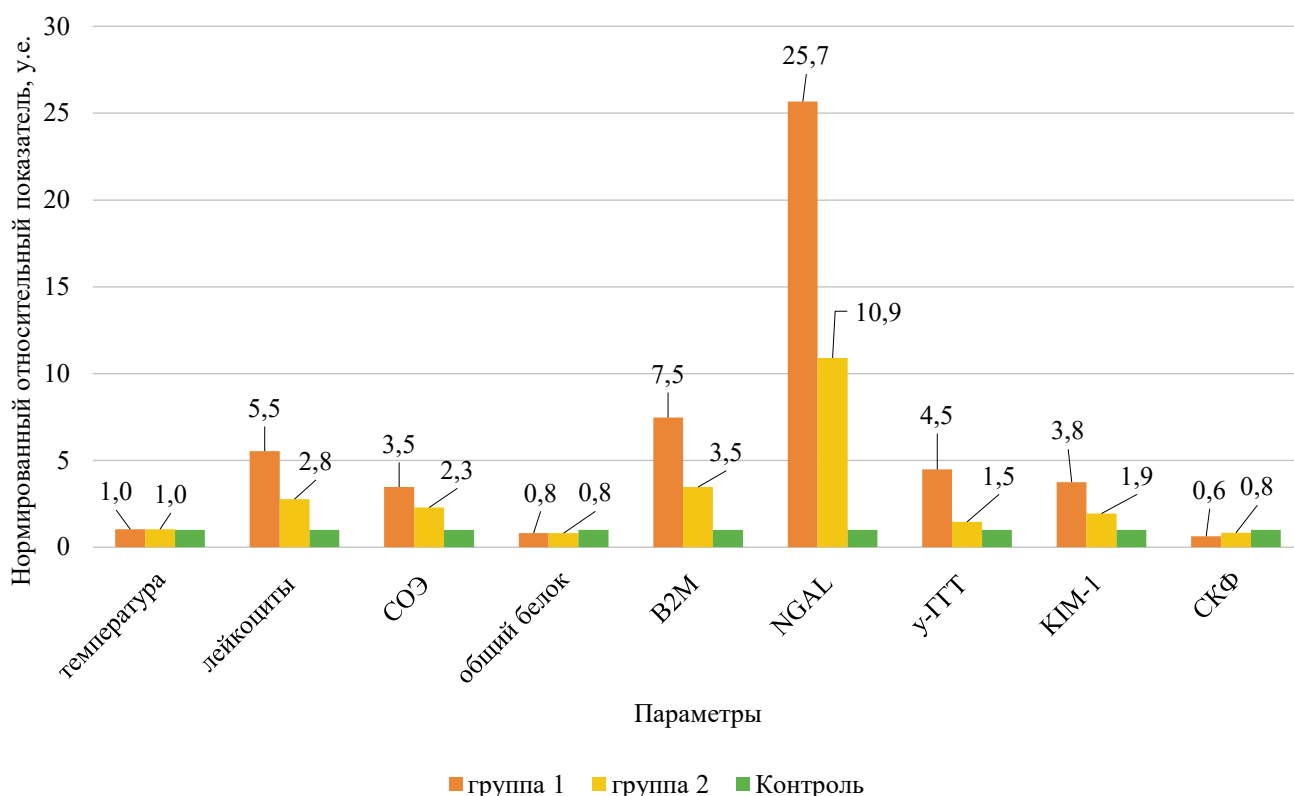


Рис. 2. Значения нормированного относительного показателя в условных единицах для всех измеренных параметров. За условную единицу каждого параметра принято значение параметра в контрольной группе

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; γ-GT — γ-глутамилтрансфераза; KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула повреждения почек 1; В₂М — бета-2-микрोगлобулин; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Fig. 2. Normalized relative values of the measured parameters. All parameters were normalized to the control group
Notes: The figure was created by the authors. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; γ-GT — γ-glutamyltransferase; KIM-1 — kidney injury molecule 1; В₂М — beta-2-microglobulin; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin; СКФ — glomerular filtration rate.

Дополнительные результаты исследования

По данным лабораторного анализа мочи у пациентов с пиелонефритом отмечалась мутность мочи, что указывает на выраженные воспалительные изменения.

Установлены различные степени протеинурии: в первой группе — $404,1 \pm 18,2$ мг/сут, тогда как во второй группе — $264,1 \pm 12,0$ мг/сут. При проведении анализа мочи по пробе Нечипоренко во всех исследуемых группах выявлялись характерные изменения. В 1-й группе уровень лейкоцитурии составил $6850,0 \pm 165,0$ клеток/мл, во 2-й группе — $4350,0 \pm 168,0$ клеток/мл, тогда как у детей контрольной группы данный показатель не превышал $1900 \pm 55,0$ клеток/мл. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Микрогематурия регистрировалась у 90% пациентов основной группы (2650 ± 132 эритроцитов/мл) и у 12% детей группы сравнения (1390 ± 130 эритроцитов/мл), что указывает на более выраженный воспалительный процесс у пациентов, перенесших COVID-19. В контрольной группе уровень эритроцитурии не превышал $980 \pm 50,0$ клеток/мл. Установленные различия также

были статистически значимы ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Кроме того, у всех детей с острым пиелонефритом выявлено снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев, наиболее выраженное у пациентов 1-й группы.

У пациентов, включенных в исследование, зафиксировано статистически значимое снижение экскреции титруемой кислоты: $23,2 \pm 0,6$ ммоль/24 ч в группе 1 и $32,0 \pm 0,2$ ммоль/24 ч в группе 2, тогда как у здоровых данный показатель был равен $49,0 \pm 1,8$ ммоль/24 ч ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Аналогично для аммиака $30,1 \pm 1,2$ и $35,1 \pm 1,1$ ммоль/24 ч соответственно для групп 1 и 2, тогда как у здоровых детей данный показатель был равен $44,3 \pm 1,1$ ммоль/24 ч ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Это указывает на выраженное нарушение транспорта водородных и аммониевых ионов в дистальных канальцах. При этом pH мочи у пациентов оставалась в пределах нормы ($p = 0,1$), что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, сохраняющих кислотно-щелочной баланс на фоне тубулярной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Повышенные уровни γ -глутамилтрансферазы, зафиксированные у пациентов первой группы, вероятно, отражают развитие патофизиологических процессов, включая гипоксическое повреждение почечной ткани, эндотелиальную дисфункцию и нарушения в системе глутатионового обмена, индуцированные перенесенной коронавирусной инфекцией. У пациентов первой группы было зафиксировано статистически значимое повышенное значение уровня КИМ-1 по сравнению со второй группой, что, вероятно, связано с более выраженными ишемическими и токсическими повреждениями проксимальных канальцев, а также с активацией механизмов тубулоинтерстициального ремоделирования, отражающих степень поражения почечной ткани. Благодаря способности связывать и транспортировать железо NGAL участвует в поддержании редокс-гомеостаза и ограничении прооксидантных эффектов, что свидетельствует о его антиоксидантной и цитопротективной функции. В условиях вирус-индуцированной гипоксии и эндотелиальной дисфункции усиленная экспрессия NGAL может рассматриваться как элемент адаптационного ответа, направленного на стабилизацию клеточных мембран, снижение апоптоза и стимуляцию репаративных процессов.

Полученные результаты позволяют предположить, что повышенная концентрация β_2 М у пациентов связано с нарушением гломерулярного барьера под воздействием инфекции SARS-CoV-2, снижением реабсорбционной способности клеток проксимальных канальцев, а также с развитием васкулопатии и нарушениями метаболизма белков и электролитов. Кроме того полученные результаты демонстрируют связь между уровнем NGAL в моче и тяжестью поражения почечной паренхимы, что подтверждает факт значительного повреждения почечной ткани у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

Ограничения исследования

Настоящее исследование ограничено относительно небольшим числом наблюдений, что может сдерживать обобщение полученных данных. Для верификации и расширения выводов требуется проведение дальнейших проспективных исследований с увеличенной выборкой, расширенным временным горизонтом наблюдения, а также стратификацией пациентов по степени тяжести и продолжительности течения перенесенной коронавирусной инфекции.

Интерпретация результатов исследования

У детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, при развитии острого пиелонефрита зафиксировано статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это снижение является результатом комплексного патогенетического воздействия коронавируса, включающего гипоксически-ишемическое поражение почечной ткани, активацию цитокинового каскада и повреждение эндотелия клубочков. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с рецепторами ангиотензин-прев-

ращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются в проксимальных канальцах и подоцитах, что делает почки мишенью для прямого вирусного цитопатического эффекта [3, 5, 6]. У детей выраженность поражения может быть обусловлена незрелостью иммунного ответа и сниженной экспрессией ACE2, что, с одной стороны, ограничивает вирусную инвазию, а с другой — способствует более тяжелому воспалительному повреждению на фоне гиперцитокинемии. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при тяжелом течении COVID-19 скорость клубочковой фильтрации может снижаться до критических значений (≤ 50 мл/мин/1,73 м²), тогда как при более легких формах заболевания данный показатель, как правило, сохраняется в пределах возрастной нормы (>90 мл/мин/1,73 м²) [11, 12].

Связь между повышенной концентрацией КИМ-1 в моче и повышенными показателями протеинурии и сниженной скоростью клубочковой фильтрации подтверждает участие данного биомаркера в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. Повышенный уровень КИМ-1 отражает выраженные структурные изменения в проксимальных канальцах, обусловленные воспалительным или ишемическим воздействием на ткани почки [10, 20, 25]. Такие изменения могут носить как острый, так и субклинический характер, свидетельствуя о продолжающемся повреждении нефрона.

Полученные данные позволяют рассматривать NGAL не только как маркер повреждения тубулярного эпителия, но и как активного участника сложных компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в условиях поствирусного тубулоинтерстициального стресса. Повышение концентрации NGAL в моче у детей, перенесших SARS-CoV-2, отражает не изолированное повреждение нефроцитов, а совокупное влияние ишемических, воспалительных и оксидативных механизмов, затрагивающих как эпителиальные, так и эндотелиальные структуры нефрона [26–28]. Его повышенная экскреция с мочой отражает острое повреждение канальцев и сопровождается нарушением транспортной функции тубул. Эти данные подтверждают, что NGAL может служить маркером активности воспаления и повреждения почечной паренхимы.

Повышение концентрации β_2 -микроглобулина в моче, сопровождающееся снижением его реабсорбции в проксимальных канальцах, статистически связано с нарушением тубулярной функции и сосудистой проницаемости [9]. Обратная связь между уровнем β_2 М и величиной клубочковой фильтрации подтверждает патогенетическую значимость этого маркера при повреждении тубулоинтерстициального аппарата. Эти изменения наиболее выражены у пациентов с анамнезом COVID-19, что указывает на сохраняющееся поствирусное влияние на канальцевый аппарат.

Повышение активности γ -глутамилтрансферазы в моче у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, отражает субклиническое структурно-функциональное напряжение проксимальных канальцев почек. γ -ГТ, являясь ключевым компонентом антиоксидантной системы клетки, участвует

в глутатион-опосредованной детоксикации и поддержании редокс-гомеостаза [9, 26]. Усиленная экскреция фермента с мочой свидетельствует о развивающихся нарушениях тубулоинтерстициального аппарата, предшествующих явным морфофункциональным повреждениям нефрона. Высокая активность γ -ГТ ассоциируется с нарушениями транспортной функции проксимальных канальцев и повышением протеинурии, что отражает участие фермента в патогенетических механизмах поствирусного тубулоинтерстициального синдрома. Эти изменения обусловлены сочетанным воздействием вирус-индуцированного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, которые приводят к нарушению мембранной полярности клеток, повышению трансэпителиальной проницаемости и снижению детоксикационной способности эпителия [29, 30].

Таким образом, определение активности γ -ГТ в моче может рассматриваться как чувствительный ранний маркер субклинического повреждения проксимальных канальцев и нарушения редокс-гомеостаза, обладающий высокой диагностической и прогностической значимостью для оценки поствирусных тубулоинтерстициальных нарушений у детей [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, наблюдается склонность к более глубоким нарушениям функции

и структуры почек, в частности в тубулоинтерстициальном компоненте. Обострение поствирусных иммуновоспалительных реакций, наряду с сосудистой дисфункцией, гиповолемией и нарушениями водно-электролитного баланса, способствует развитию острого повреждения почек. Накопленные данные свидетельствуют о повышенном риске формирования латентной или прогрессирующей тубулопатии у детей, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами без соответствующего анамнеза. С целью раннего выявления латентных поражений тубулярного аппарата почек и стратификации пациентов по степени риска хронизации процесса необходимо проводить мониторинг состояния проксимальных и дистальных канальцев. Наиболее информативными в данном случае являются неинвазивные биомаркеры почечного повреждения, такие как KIM-1, NGAL, β 2-микроглобулин и γ -глутамилтрансфераза, концентрации которых в моче позволяют судить о степени выраженности тубулопатии. Рекомендуется проведение динамического контроля указанных маркеров у пациентов с перенесенной COVID-19-инфекцией, даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики, для своевременного выявления субклинических нарушений тубулоинтерстициальной структуры почек и предотвращения перехода в хроническую форму заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yau AA, Murugapandian S, Rizvi AW, Gaddy A. Viral Nephropathies: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(6):767–779. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.06.014>
2. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2151–2157. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab107>
3. Azukaitis K, Besusparis J, Laurinavicius A, Jankauskiene A. Case Report: SARS-CoV-2 Associated Acute Interstitial Nephritis in an Adolescent. *Front Pediatr.* 2022;10:861539. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.861539>
4. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, Sumba J, Orta N. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):205–207. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04724-y>
5. Horino T, Sawamura D, Inotani S, Ishihara M, Komori M, Ichii O. Newly diagnosed IgA nephropathy with gross haematuria following COVID-19 vaccination. *QJM.* 2022;115(1):28–29. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab305>
6. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, Silva R, Rodrigues CIS. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):551–571. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>
7. Kang SH, Kim SW, Kim AY, Cho KH, Park JW, Do JY. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(50):e434. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
8. Kapp ME, Fogo AB, Roufouse C, Najafian B, Radhakrishnan J, Mohan S, Miller SE, D'Agati VD, Silberzweig J, Barbar T, Gopalan T, Srivatsana V, Mokrzycki MH, Benstein JA, Ng YH, Lentine KL, Aggarwal V, Perl J, Salenger P, Koynier JL, Josephson MA, Heung M, Velez JC, Ikizler A, Vijayan A, William P, Thajudeen B, Slepian MJ. Renal Considerations in COVID-19: Biology, Pathology, and Pathophysiology. *ASAIO J.* 2021;67(10):1087–1096. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001530>
9. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гапарова Г.Н. Клинико-лабораторная оценка ренальных осложнений у детей в период пандемии COVID-19. *Doktor axborotnomasi.* 2023;2(110):13–16. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20231102-13-16>
10. Akhmedzhanova NI, Akhmedzhanov IA, Ismailova ZA, Gapparova GN. Clinical and laboratory evaluation of renal complications in children during the COVID-19 pandemic. *Doktor axborotnomasi.* 2023;2(110):13–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20231102-13-16>
10. Fan J, Zhang B, Yu Y, Yang X, Zhao W, Yuan H, Huang Y, Yu A, Ouyang G. A lactate capture-sensing platform for facilitating early differential diagnosis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in renal diseases. *Biomaterials.* 2026;328:123839. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123839>
11. Baek HS, Cho MH. Kidney complications associated with COVID-19 infection and vaccination in children and adolescents: a brief review. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(10):424–431. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00738>
12. Li Z, Shen C, Wang Y, Wang W, Zhao Q, Liu Z, Wang Y, Zhao C. Circulating kidney injury molecule-1 is a novel diagnostic biomarker for renal dysfunction during long-term adefovir therapy in chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5264. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005264>
13. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738–742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
14. Yiğit D, Taşkınlar H, Avlan D. Can serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2021;17(1):71.e1–71.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.10.013>
15. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
16. Zhang Y, Chen C, Mitsnefes M, Huang B, Devarajan P. Evaluation of diagnostic accuracy of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with symptoms of urinary tract infections: a meta-analysis. *Front Pediatr.* 2024;12:1368583. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1368583>
17. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>

18. Zhang X, Bao X, Wu C, Li B, Li M. Clinical Values of Combined Detection of Serum Cystatin C, β_2 -Microglobulin, and Urine Transferin in Diagnosing Early Primary Glomerulonephritis. *Ann Lab Med*. 2025;45(3):329–333. <https://doi.org/10.3343/alm.2024.0489>
19. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Роль бета-2-микрोगлобулина при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2023;27(3):76–85. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85>
20. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):87–104. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.171>
21. Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Добронравов В.А. Протеины мочи и фибропластические изменения компартментов почки при иммунных гломерулопатиях. *Нефрология*. 2017;21(6):54–59. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59>
22. Bollick YS, de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Moresco RN. Reference limits of the urinary gamma-glutamyltransferase in a healthy population and effects of short-term storage on the enzyme activity. *Clin Chim Acta*. 2018;482:46–49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.026>
23. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, Kanthimathinathan HK, Johnson M, Riphagen S, Dwarakanathan B, Raf-faj D, Sundararajan S, Davies P, Mohammad Z, Shetty N, Playfor S, Jardine M, Ross O, Levin R, Waters G, Sinha R, Scholefield BR, Boot E, Koul A, Freire-Gomez X, Ramnarayan P. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporal-ly Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1809–1818. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004662>
24. Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю., Шоломова В.И., Лощкарева О.А., Таранова М.В., Козловская Л.В. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита. *Терапевтической архив*. 2016;88(6):51–57. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688651-57>
25. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179–184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
26. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02389-9>
27. Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S, Jain NG, Lin F, Uy NS. AKI in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney360*. 2021;2(4):611–618. <https://doi.org/10.34067/KID.0005372020>
28. Shyamkrishnan R, Saharia GK, Panda S, Mangaraj M. Evaluation of Homocysteine and Gamma-Glutamyl Transferase Concentrations As Markers of Chronic Kidney Disease: An Indian Perspective. *Cureus*. 2022;14(3):e22959. <https://doi.org/10.7759/cureus.22959>
29. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail*. 2016;38(10):1567–1573. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>
30. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(11):2181–2189. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2845-0>
31. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, Lhopitallier L, Sadallah S, Fakhouri F. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020;98(1):228–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
32. Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, Kapoor K, Brijwal M, Kumar M, Sharma S, Swarnim S, Gained R, Khandelwal P, Hari P, Sinha A, Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(4):849–857. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05218-1>
33. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114–1116. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмеджанова Наргиза Исмоиловна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры № 2 педиатрии Самаркандского государственного медицинского университета.

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

Гаппарова Гули Нурмуниновна — PhD, ассистент кафедры общей гигиены и экологии Самаркандского государственного медицинского университета.

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor at the Department of Pediatrics No.2, Samarkand State Medical University.

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

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

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

Рахимова Дурдона Журакуловна — PhD, стажер-преподаватель кафедры общей гигиены и экологии Самаркандского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0009-0002-4908-1289>

Durdona J. Raximova — PhD, Junior Lecturer, Department of General Hygiene and Ecology, Samarkand State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0002-4908-1289>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author