



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ COVID-19

Исмоилова З.А.

Ахмеджанова Н.И.

Тажиева З.Б.

Ассистент кафедры Педиатрии и ВСД Ургенчского филиала ТМА
д.м.н. доцент, заведующий кафедрой Педиатрии СамГМУ
к.м.н, PhD, заведующий кафедрой Педиатрии и ВСД Ургенчского
филиала ТМА

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7983867>

Аннотация. Показаны особенности течения острого пиелонефрита и острого тубулоинтерстициального нефрита на фоне Covid-19 у детей, проживающих в обл. Хорезма в современных условиях, составляющих общее эпидемиологическое положение, этиологию и клинические проявления почечной патологии у детей. Оценивали функционального состояния почек и сравнительная клинко-лабораторная характеристика ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19. При этом у детей с ОТИН и ОП на фоне Covid-19 мы наблюдали более глубокие изменения в отношении всех исследованных клинко-лабораторный показателей.

Ключевые слова. Covid-19, острый пиелонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулярная фильтрация, функциональное состояние почек

Актуальность. Коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) является новой проблемой здравоохранения во всем мире, потенциально поражающий все органы, включая почки. Большинство отчетов о почечных проявлениях были проведены в основном на взрослом и пожилом населении, а на детях - в ограниченном количестве.

В настоящее время предпринимаются все большие усилий для выяснения конкретных механизмов внутренней почечной патофизиологии после острой инфекции COVID-19. 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 [1,2].

Целью исследования явилось: определить клинко-лабораторные особенности ренальных нарушений и оценить парциальный функции почек у детей с острой почечной патологией (как ОТИН и ОП) развившейся на фоне Covid-19.

Объект и предмет исследования. Мы исследовали 132 больных детей, из них с ОП 65 детей, из которых 30 детей с ОП без наличия в анамнезе Covid-19 и 35 больных с ОП на фоне Covid-19, а также 67 больных с острым ТИН из которых 35 детей с ОТИН без наличия в анамнезе Covid-19 и 32 больных с ОТИН на фоне Covid-19, в возрасте от 4 до 18 лет.

Методы исследования. Общеклинические-анамнез, осмотр, анализы крови и мочи, инструментальные-экскреторная урография, УЗИ почек, нефросцинтиграфия,

измерение артериального давления, цитокиновый профиль – ИЛ –4, ФНО-а, у-ИНФ в сыворотке и в моче, биохимические – креатинин крови и мочи, АТ и аммиак мочи, ПЦР.

Результаты исследования. Поскольку больные дети с ОП имели различную степень активности процесса, у 12 (40%) больных без наличия в анамнезе Covid -19 и 35 (100%) пациентов с наличием в анамнезе Covid-19 имели III степень активности воспалительного процесса, а II степень активности отмечалась лишь у детей с ОП без наличия в анамнезе Covid -19.

В клинической картине у всех детей (65) доминировала лихорадка фебрильного характера; болевой синдром (жалобы на боль в животе, в боку, болезненность при пальпации почек, положительный симптом поколачивания), а у одиннадцати больных эти синдромы сочетались с дизурией.

Синдром интоксикации характеризовался бледностью кожных покровов, «мраморностью», наличием периорбитальных «теней», у 16 и 26 усугублялся снижением аппетита и цефалгией. Микрополилимфаденопатия выявлена у 9 пациентов.

Умеренную пастозность век, голеней имели 11 и 22 детей, которая сопровождалась кратковременным снижением диуреза (2-3 дня). Повышение артериального давления у пациентов зафиксировано у 10 (33%) больных 1 группы и у 28 (80%) больных 2 группы, а у 20 (67%) и 7(20%) детей соответственно артериальное давление оставалось без изменений.

При исследовании крови у всех обследованных детей изменялись неспецифические маркёры активности воспалительного процесса: отмечался выраженный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом ($17,52 \pm 1,33 \cdot 10^9/\text{л}$ и $21,51 \pm 1,45 \cdot 10^9/\text{л}$) и резкое ускорение СОЭ (25,0 мм/час и 45,2 мм/час соответственно).

Диспротеинемия с гиперглобулинемией (18-25%) встречалась реже - у 7 и 17 детей. Максимальная концентрация С-реактивного белка 19 мг/л и 26 мг/л, а минимальная - 10 мг/л и 15 мг/л соответственно (при норме до 6 мг/л).

Мочевой синдром характеризовался лейкоцитурией нейтрофильного типа (20 и 28 и более клеток в п/з соответственно; при этом нейтрофилов более 50%), микрогематурией (до 10 и 16 эритроцитов в п/з). Лейкоцитурия была наиболее заметна по накопительной пробе: минимальное количество клеток 3750,0 и 6480,0 в 1 мл, а максимальное - 50400,0 и 8970,0.

Протеинурия не превышала 0,18 г/л и 0,76 в одноразовой порции и 567,0 мг/24 часа, а также не более 954 мг/24 часа. Эритроцитурия незначительна и характеризовалась значениями от 750 и 1100 до 1540 и 2000 клеток в 1 мл ($1223,86 \pm 121,51$). У всех обследованных детей степень бактериурии превышала 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи.

Проведённые исследования показателей функции клубочков у детей с ОП без наличия **Covid-19** продемонстрировали отсутствие нарушений гломерулярной фильтрации как в активную стадию так и в период формирования ремиссии, тогда как у детей с ОП на фоне **Covid-19** отмечено снижение СКФ, что мы связываем с патогенетическим воздействием токсинов вирусной инфекции (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гломерулярной фильтрации больных ОП в зависимости от наличия **Covid-19**

Показатель	У здоровых	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=35)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,6±7,8	88,34±11,81 p≤0,01	54,90±11,51 p≤0,001
Креатинин сыворотки, мг/дл	0,88±0,14	0,90±0,12 p≤0,01	1,53±0,08 p≤0,001

Примечание: p - между активной стадией ОП и показателем у здоровых.

Состояние тубулярного отдела нефрона в активную стадию ОП характеризовалось выраженным снижением реабсорбционной функции проксимальных канальцев в обеих группах, но более достоверное нарушение было характерно больным с ОП на фоне **Covid-19**. При нормальных показателях аминокислот в крови (6,5±0,61 мг/%), степень аминокислотурии у всех детей была максимальной.

Транзиторная глюкозурия зафиксирована только у 8 больных 2 группы, которая в 100% случаев была отрицательной у детей с формированием ремиссии (18). Отмечалось повышение суточной протеинурии (от 250,0 и 578,0 мг/24 до 525,0 и 980,0 мг/24 соответственно), что указывает на достоверное нарушение функции проксимальных канальцев (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функционального состояния проксимальных канальцев больных ОП в зависимости от наличия **Covid-19**

Показатель	У здоровых	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=35)
Протеинурия	50,8±9,8	387±10,7 p≤0,001	779±13,5 p≤0,001

Примечание: p - между активной стадией ОП и показателем у здоровых.

Состояние дистальных канальцев больных ОП на высоте воспаления характеризовалось нарушением функции осмотического концентрирования мочи (в одноразовых порциях и по пробе Зимницкого) нарушением ацидогенетической функции. Реакция мочи сохраняла нормальные средние значения (p>0,1), что при одновременном снижении показателей экскреции титруемых кислот и аммиака, свидетельствовало о большем нарушении секреции водородных ионов в проксимальных канальцах и сохранности этой функции в дистальных, что было более выраженным у детей 2 группы.

Оставалась сохранной приспособительная способность канальцев к концентрированию и разведению, так как разница между минимальной и максимальной плотностью мочи составила 6 и 8 единиц.

Состояние суммарной функции почек больных ОП характеризовалось отсутствием нарушений у детей 1 группы, которая оставалась сохранной при стихании процесса, тогда как у больных 2 группы отмечено нарушение изучаемой функции.

Острое течение тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) было диагностировано у 67 (51%) детей, из них 35 (52%) ребенка без наличия в анамнезе **Covid-19** составили 1 группу и 2 группу составили 32 (48%) детей с наличием в анамнезе **Covid-19**. Средний возраст составил 7,0 (3,44) года, от 4,96 до 9,32 лет.

Все больные характеризовались манифестным началом заболевания, которое проявлялось на 3-4, максимально пятой неделе от воздействия этиологического фактора. Это устанавливалось только при тщательном выяснении анамнеза заболевания. А в основном дети поступали в клинику на второй неделе от первых клинических проявлений острого процесса и только один ребёнок - на пятый день.

Средняя продолжительность заболевания на момент поступления составила 0,30 месяца. Вероятно, поздняя диагностика ОТИН связана с неспецифичностью клиники нефропатии и это определяет трудность своевременной постановки диагноза.

Все дети с ОТИН имели разную активность заболевания. Только пятеро больных характеризовались минимальной степенью активности (мочевой синдром в сочетании с симптомами интоксикации). У пяти больных кроме мочевого синдрома и признаков эндогенной интоксикации, имела место кратковременная лихорадка субфебрильного типа. Выраженная пастозность лица, голеней наблюдалась у двоих. Выше перечисленные проявления сочетались с рецидивирующими абдоминальными болями у всех (5) больных. Эти клинические проявления соответствовали II степени активности.

Клиника ОТИН у 23 и 30 детей соответственно характеризовалась максимальной степенью активности - III. Наряду с признаками эндогенной интоксикации, болями в области поясницы (100%) и мочевым синдромом (9и 14 детей с макрогематурией), имелись экстраренальные проявления, которые были более выраженными у детей 2 группы.

У 6 (17%) и 27 (84%) больных в виде неполного нефротического синдрома (общие отёки без гипоальбуминемии и дислипидемии, суточная протеинурия не более 1000,0 мг/24), у 2 (5,7%) и 14 (43,7%) - отёки в области нижних отделов туловища с олигурией в первые трое суток заболевания. У этих детей отмечалось повышение креатинина сыворотки до 1,19 и 1,43 мг/дл, мочевины до 26,0 и 40,0мг/дл. О функциональном характере острой почечной недостаточности свидетельствовало снижение значений этих показателей на шестой и 11 день от момента заболевания и последующее развитие полиурии на момент обследования.

Микрополилимфаденопатия была характерна для объективного статуса больше половины детей с ОТИН (8 (23%) и 19 (59%)). Повышения системного давления не выявлено, а у 19 (54%) и 2 (6%) установлена гипотония.

При исследовании неспецифических маркёров активности процесса (n=67) средние значения СОЭ составили 12,96 и 19,8 мм/час (лейкоцитоза $13,37 \cdot 10^9/$ и $21,40 \cdot 10^9/л$) соответственно.

Диспротеинемия установлена только у одного и 13 больных соответственно с III степенью активности (а-глобулины 19%). Концентрация С - реактивного белка (при норме до 6 мг/л) не превышала диагностические значения и составила - 2,0 мг/л у детей 1 подгруппы, тогда как у детей 2 подгруппы этот показатель превышал

уровень у здоровых детей и составил 7,0-8,0 мг/л. Нормохромная анемия средней степени выявлена у всех детей.

Мочевой синдром характеризовался лейкоцитурией (до 10-12 и 17-28 клеток в п/з), микрогематурией (до 25 и 36 и более эритроцитов в п/з). Незначительное количество лейкоцитов в урочитограмме не позволило нам установить преобладающий тип лейкоцитурии. Цилиндрuria была незначительна (не более 4-5 в п/з) и представлена гиалиновыми цилиндрами (n=7 и 18).

Протеинурия не превышала 0,9 и 1,25 г/л в одноразовой порции и 600 и 700мг/24 часа.

По накопительной пробе среднее значение лейкоцитурии 3403,64 и 4780,10 клеток в 1 мл.

Эритроцитурия характеризовалась в выборке минимальными значениями от 540,0 и 31500,0 клеток в 1 мл. У всех обследованных детей бактериурия в одноразовых порциях и трёхкратный бактериологический посев мочи были отрицательными.

Исследование показателей функции клубочков больных ОТИН продемонстрировали отсутствие нарушений гломерулярной фильтрации у детей 1 группы, тогда как у детей 2 группы отмечено снижение СКФ(табл. 3).

Таблица 3

Показатели гломерулярной фильтрации больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

До лечения	Показатель	
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	ККреатинин сыворотки, мг/дл
1 группа (n=35)	88,34±11,81 p≤0,01	0,90±0,12 p≤0,01
2 группа (n=32)	54,90±11,51 p≤0,001	1,53±0,08 p≤0,001
У здоровых	98,6±7,8	0,88±0,14

Примечание: * - p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми.

Статистически значимые отличия исследуемых показателей установлены между детьми с ОП и ОТИН во 2 группе (для СКФ p=0,06, для креатинина p=0,92).

Состояние тубулярного отдела нефрона больных 2 группы характеризовалось более выраженным снижением реабсорбционной функции проксимальных канальцев по сравнению с пациентами 1 группы.

При нормальных показателях аминокислот в крови (6,03±0,43 мг/%), степень аминокислотурии была максимальной. Транзиторная глюкозурия зафиксирована у четверых больных 2 группы.

О нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах свидетельствуют статистически значимое превышение нормальных значений суточной протеинурии.

При сравнении значений показателей функции проксимальных канальцев между больными обеих групп, статистически значимые отличия установлены у детей 2 группы (для суточной протеинурии $p=0,069$).

Состояние дистальных канальцев у больных ОТИН 2 группы характеризовалось более выраженным нарушением функции осмотического концентрирования мочи (как в разовых порциях, так и по пробе Зимницкого), нарушением ацидогенетической функции по сравнению с 1 группой (табл. 21), что мы связываем с патогенетическим воздействием коронавирусной инфекции.

Концентрационная функция дистальных канальцев у пациентов 2 группы с ОТИН статистически не имела значимых различий с показателями пациентов с ОП, но достоверно отличалась от данного показателя у детей 1 группы.

Реакция мочи у детей обеих групп сохраняла пределы нормальных значений и статистически значимо не отличалась от показателей пациентов с ОП, но клинически отклонялась в более щелочную сторону.

Нарушение экскреции титруемых кислот у больных с ОТИН на фоне **Covid-19** достоверно хуже по сравнению с показателями у пациентов с ОТИН без наличия **Covid-19**. Функция аммониегенеза имела тенденцию к снижению у детей обеих групп, но было более выраженным у детей 2 группы. Показатели суммарной функции статистически имели более значимые различия у детей 2 группы, кроме калия сыворотки ($3,01 \pm 0,74; 3,44 \pm 0,66$ ммоль/л ($p \geq 0,1$)), который не имел достоверных различий у больных обеих групп по сравнению с данным показателем у здоровых детей ($5,53 \pm 1,18$ ммоль/л).

Выводы. По данным наших наблюдений видно, что при поступлении детей с ОТИН и ОП с наличием в анамнезе Covid-19 и 1 группой достигимо значимых различий в сравнении с контролем достигают все проанализированные параметры, что является отражением нарушения иммунологической реактивности ребёнка при развитии ОТИН и ОП, при этом у детей с ОТИН и ОП на фоне Covid-19 мы наблюдали более глубокие изменения в отношении всех исследованных клинико-лабораторных показателей.

По нашему мнению, это связано с большей агрессией самих патогенных микроорганизмов, вызывающих Covid-19, что является причиной более выраженной интоксикации.

References:

1. Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 453–454. [CrossRef]
2. Alshami, A.; Roshan, A.; Catapang, M.; Jöbsis, J.J.; Kwok, T.; Polderman, N.; Sibley, J.; Sibley, M.; Mammen, C.; Matsell, D.G. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2017, 32, 1897–1905. [CrossRef]

- 3.Jeyalan, V.; Storrar, J.; Wu, H.H.L.; Ponnusamy, A.; Sinha, S.; Kalra, P.A.; Chinnadurai, R. Native and transplant kidney histopathological manifestations in association with COVID-19 infection: A systematic review. *World J. Transpl.* 2021, 11, 480–502.[CrossRef] [PubMed]
- 4.Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088–95.
- 5.Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z,et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):
- 6.Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–5.
7. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y,et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502–5
- 8.Godfred-Cato, S.; Bryant, B.; Leung, J.; Oster, M.E.; Conklin, L.; Abrams, J.; Roguski, K.; Wallace, B.; Prezzato, E.; Koumans, E.H.;et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *MMWR Morb.Mortal. Wkly. Rep.* 2020, 69, 1074–1080. [CrossRef] [PubMed]
- 9.González-Dambrauskas, S.; Vásquez-Hoyos, P.; Camporesi, A.; Díaz-Rubio, F.; Piñeres-Olave, B.E.; Fernández-Sarmiento, J.; Gertz, S.; Harwayne-Gidansky, I.; Pietroboni, P.; Shein, S.L.; et al. Pediatric critical care and COVID-19. *Pediatrics* 2020, 146, e20201766. [CrossRef] [PubMed]