

Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

А.В. Еремеева¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Features of the course of acute pyelonephritis in children with an experience of a new coronavirus infection (COVID-19)

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Определить клинико-лабораторные особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, и определить риск развития хронической болезни почек.

Материал и методы. Основная группа состоит из 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита после перенесенного ранее COVID-19, средний возраст 7,5 года. В группу сравнения вошли 47 пациентов с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, средний возраст 7,0 года. Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку уровней прокальцитонина, микроальбумина в моче, креатинина в моче, анализ мочи по Зимницкому, бактериологическое исследование мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, оценку параметров коагулограммы, определение липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче.

Результаты. Для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в отличие от детей группы сравнения, в дебюте острого пиелонефрита была характерна более высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, большая частота и высокий уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалась гиперфильтрация, гипостенурия, а также более выраженное повышение уровней фибриногена, С-реактивного белка, прокальцитонина и uNGAL/Cr. Показано, что почти у 50% детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, сохранялся мочевого синдром при обследовании через 3–4 мес от дебюта заболевания.

Заключение. Подтверждены долгосрочные эффекты воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей с бессимптомным течением заболевания. Высокий уровень uNGAL/Cr у детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, который почти в 8 раз был выше, чем в группе сравнения, отражает более выраженное повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек. Риск развития хронической болезни почек в этой группе был в 3,5 раза выше.

Ключевые слова: дети, острый пиелонефрит, SARS-CoV-2, COVID-19, uNGAL.

Для цитирования: Еремеева А.В., Длин В.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 100–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108

Purpose. To determine the clinical and laboratory features of the course of acute pyelonephritis in children with a history of COVID-19 and to determine the risk of developing chronic kidney disease.

Material and methods. The main cohort consisted of 36 patients with the debut of acute pyelonephritis, who had previously suffered COVID-19, the average age was 7,5 years. The comparison group included 47 patients with the onset of acute pyelonephritis and a normal level of IgG antibodies to SARS-CoV-2, the average age was 7,0 years. Laboratory tests included full blood count and urinalysis, blood biochemistry, procalcitonin, urine microalbumin, urine creatinine, Zimnitsky urine test, bacteriological urine test, glomerular filtration rate, coagulogram, and Lipocalin-2 associated with neutrophil gelatinase (NGAL) in the urine.

Results. Patients with a history of COVID-19, at the onset of acute pyelonephritis, demonstrated a higher incidence of apodematous pyelonephritis, a higher degree of damage to the tubulointerstitial kidney tissue, a high frequency and a higher level of hematuria, proteinuria, hyperfiltration, hypostenuria, as well as a more significant increase in fibrinogen, CRP, procalcitonin, and uNGAL/Cr levels than children of the comparison group. It was shown that almost half of the children with acute pyelonephritis who had had COVID-19 retained urinary syndrome during examination 3–4 months after the onset of the disease.

Conclusion. Thus, long-term effects of the SARS-CoV-2 virus on the renal parenchyma were confirmed, even in asymptomatic children. The high level of uNGAL/Cr in children with acute pyelonephritis who had had COVID-19, which was almost 8 times higher than in the comparison group, reflects more pronounced damage to the tubulointerstitial kidney tissue. The risk of developing chronic kidney disease in this group was 3,5 times higher.

Key words: Children, acute pyelonephritis, SARS-CoV-2, COVID-19, uNGAL.

For citation: Eremeeva A.V., Dlin V.V. Features of the course of acute pyelonephritis in children who have undergone a new coronavirus infection (COVID-19). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 100–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108

В конце 2019 г. отмечено появление новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), в 2020 г. масштабы распространения достигли пандемического уровня. У части пациентов отмечается тяже-

лое повреждение почек вплоть до развития острого повреждения, что повышает риск летального исхода [1, 2]. Для вируса SARS-CoV-2 характерна специфическая трехмерная структура белка, имеющая

сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ-2). Поэтому клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [3].

В настоящее время ученые считают, что клетки подоцитов и проксимальных канальцев почек, экспрессирующие ген *АПФ-2*, служат возможной мишенью для SARS-CoV-2. Почки экспрессируют АПФ-2 в большей степени, чем ткань легких, при этом максимальное их количество расположено в апикальной мембране щеточной каемки проксимальных канальцев и в меньшей степени в подоцитах [4].

Помимо того что ангиотензинпревращающий фермент II функционирует как вирусный рецептор, он может выступать в качестве линкера (синтетический олигонуклеотид, присоединяемый с помощью ДНК-лигазы к фрагменту ДНК, чтобы придать концам этого фрагмента структуру с заданными свойствами) между COVID-19 и ренин-ангиотензиновой системой, а также и калликреин-кининовой системой [5, 6]. X. Zou и соавт. (2020) [7] показали, что в уротелии мочевого пузыря АПФ-2-положительные клетки составляют 2,4%, а в проксимальных извитых канальцах — 4%. Следовательно, данные клетки могут быть подвержены высокому риску инвазии SARS-CoV-2.

Второй механизм, посредством которого COVID-19 может влиять на почки, включает иммунную систему, которая может привести к повреждению почек. Этот механизм запускается при возникновении «цитокинового шторма», способный как прямо, так и косвенно влиять на почки, вызывая сепсис, шок, гипоксию и рабдомиолиз [8]. Еще одним обсуждаемым механизмом является образование микротромбов у пациента с COVID-19, которые могут привести к острой ишемии и острому повреждению почек [9].

До сих пор нет точной информации о влиянии воспаления, протеинурии и/или повреждения канальцев на проникновение вируса SARS-CoV-2 и экспрессию АПФ-2 в проксимальных канальцах. Теоретически репликация вируса в подоцитах и их дальнейшее повреждение могут приводить к протеинурии [4, 9]. Предполагается, что вирус проникает в артериолы и капилляры клубочков и первона-

чально инфицирует эндотелиальные клетки клубочков. Затем вирус попадает в канальцевую жидкость и связывается с АПФ-2 рецепторами в проксимальных канальцах [10].

Предполагается, что прямое воздействие вируса на почечные канальцы приводит к повреждению почек [11]. Это подтверждается наличием вирусных фрагментов в моче и указывает на возможность прямого взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками почечных канальцев, что проявляется патологическими изменениями в анализах мочи у госпитализированных пациентов с COVID-19 [12–15]. В недавнем исследовании, проведенном Y. Cheng и соавт. (2020) [9], у 44% из 710 госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдалась гематурия и протеинурия. В других исследованиях было включено значительно меньше больных, однако ученые также отмечали появление гематурии и протеинурии у пациентов как с легкой, так и с тяжелой степенью тяжести COVID-19 [16, 17]. Дополнительно гипоксия, вызванная COVID-19, увеличивает вязкость крови напрямую и через индуцируемый гипоксией сигнальный путь, зависящий от фактора транскрипции, стимулируя тромбоз, а в дальнейшем и возможную активацию процессов фиброза [18].

Таким образом, подтверждено возможное негативное влияние COVID-19 на почки в остром периоде заболевания, однако полностью отсутствуют данные об отсроченных влияниях перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции на течение различных заболеваний почек, в том числе при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы. У детей COVID-19 протекает чаще бессимптомно или в виде легкой формы [19–21]. Как протекают микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы у детей, перенесших ранее COVID-19, неизвестно. В связи с этим важно изучить особенности течения острого пиелонефрита и риск формирования хронической болезни почек (ХБП) у детей, ранее перенесших COVID-19.

Цель исследования: определить клинико-лабораторные особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, и определить риск развития хронической болезни почек.

Характеристика детей и методы исследования

С целью выявления особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, ранее перенесших COVID-19, проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям дебюта острого пиелонефрита, возраст от 1 года до 17 лет, наличие антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 раза и более превышающих референсные значения, отсутствие антител IgM к SARS-CoV-2, отрицательный результат полимеразной цеп-

© Еремеева А.В., Длин В.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-2892-4665 e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119435 Москва, Большая Пироговская ул., 19 стр. 1

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зам. гл. редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ной реакции (ПЦР) отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2, согласие родителей или законных представителей пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ родителей или иных законных представителей от участия в исследовании.

Условия выбывания пациентов: выявление аномалий или пороков развития органов мочевой системы.

В исследовании принимали участие 42 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, из них 6 детей выбыли из исследования в период его проведения. Причины выбывания из исследования: выявление патологии, свидетельствующей о вторичности микробно-воспалительных процесса в паренхиме почек у 6 детей, из них 3 ребенка с пиелоктазией, 2 ребенка с пузырно-мочеточниковым рефлюксом по данным ультразвукового исследования органов мочевой системы и 1 ребенок с мочекаменной болезнью. Завершили исследование 36 детей с острым пиелонефритом, в возрасте от 3 до 17 лет, из них 32 (88,9%) девочки и 4 (11,1%) мальчика. Исследование проведено в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач — д.м.н., проф. А.А. Корсунский) с ноября 2020 г. по июль 2021 г.

Основную группу составили 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита, с уровнем антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 раза и более превышающих референсные значения. Группа сравнения была представлена 47 пациентами с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, которые проходили обследование и лечение в тот же период в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Обследование детей носило комплексный характер и включало изучение анамнеза жизни, анамнеза заболевания, генеалогического анамнеза, факторов фетального программирования, сопутствующей патологии. Клиническое обследование включало полный осмотр пациента, оценку физического развития, измерение артериального давления, оценку признаков хронической интоксикации (бледность, суборбитальные тени, субфебрилитет), боли в области живота или поясницы, наличие положительного симптома поколачивания, пастозности, дизурических явлений.

Диагноз острого пиелонефрита у обследованных детей устанавливали на основании результатов проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2016, 2018 гг., утвержденными Минздравом РФ.

Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, мочевины, креатинин, цистатин С), оценку уровней прокальцитонина, микроальбумина в моче, креатинина в моче, анализ мочи по Зимницкому, бактериологическое

исследование мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, оценку коагулограммы (международное нормализованное отношение — МНО, фибриноген).

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря выполняли на ультразвуковом аппарате экспертного уровня Acuson NX 3 Elite («Siemens», Германия). Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby (ABBOT Laboratories, США). Клинический анализ мочи проводили на автоматическом анализаторе Siemens AUW Clinitek Atlas (США). Клеточный состав осадка мочи определяли на автоматическом анализаторе Sysmex UF 1000i (Япония). Биохимические параметры крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT c16000sr (ABBOT Laboratories, США). Пробу Зимницкого проводили на автоматическом анализаторе мочи AUTION MAX (Arkray, Япония) определение уровня креатинина в сыворотке крови и моче — с помощью ион-селективного метода на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr («ABBOT» Laboratories, США). Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществляли по формуле Шварца (модификация bedside), согласно которой скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) = [36,2 · рост (см)]/креатинин плазмы крови (мкмоль/л). Определение цистатина С выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr («ABBOT» Laboratories, США).

Микробиологическое исследование мочи проводят с определением степени бактериурии, чувствительности к антибактериальным и антимикробным препаратам. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) диагностически значимой бактериурией для пациентов с пиелонефритом при культуральном исследовании свободно выпущенной средней порции мочи считали >10³ КОЕ/мл [22]. Пробы мочи доставляли в лабораторию в течение 1 ч после забора. В случае невозможности выполнить это условие мочу хранили в холодильнике в закрытой стерильной посуде не более 24 ч. Микробиологическое исследование мочи проводили на бактериологическом анализаторе VITEK-2 bioMerieux (Франция), для постановки проб на чувствительность к антибактериальным препаратам дополнительно использовали масс-спектрометр Microflex («Bruker Daltonik Inc.», США).

Определение липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа набора BioVendor Laboratory Medicine в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводили на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr (ABBOT Laboratories, США). Уровни NGAL в моче выражали в нанограммах на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли

уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина (Cr).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, не имевших заболеваний почек на момент обследования и в анамнезе, стратифицированных по возрасту и полу с группами наблюдения. В контрольной группе уровень uNGAL/Cr составил 0,3 [0,06; 0,9] нг/мг Cr.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12,0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2,2,0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова—Смирнова (при числе исследуемых более 50). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [*Q1*; *Q3*].

Результаты и обсуждение

В основной группе пациентов средний возраст детей составил 7,5 [5,0; 12,8] года, в группе сравнения — 7,0 [3,5; 9,0] года. Как в основной группе (32 ребенка, 88,9%), так и в группе сравнения (41 ребенок, 83,7%) преобладали девочки ($p=0,001$). Сравнимые группы детей с острым пиелонефритом были сопоставимы по возрасту ($p=0,16$) и гендерному составу ($p=0,8$).

В 1-е сутки госпитализации у всех пациентов был исследован уровень иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови; референсные значения для IgM <2, для IgG <10 ед/мл. В основной группе пациентов медиана IgM к SARS-CoV-2 составила 0,3 ед/мл (диапазон 0,1–0,5 ед/мл), группе сравнения — 0,2 ед/мл (диапазон 0,1–0,4 ед/мл), статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,8$). Медиана уровня IgG к SARS-CoV-2 в основной группе детей составила 76,92 ед/мл (диапазон 27,6–171,7 ед/мл), в группе сравнения — IgG 2,3 ед/мл (диапазон 1,5–4,0 ед/мл). В соответствии с критериями отбора пациентов в наблюдаемые группы у детей основной группы отмечался диагностически значимый уровень IgG к SARS-CoV-2, который достоверно превышал таковой в группе сравнения ($p<0,001$). Выявлена слабая отрицательная недостоверная связь уровня IgG к SARS-CoV-2 с возрастом ребенка ($r=-0,252$; $p=0,1$).

По данным анамнеза, среди детей основной группы у 35 (97,2%) отмечалось бессимптомное течение COVID-19, легкая степень тяжести COVID-19 наблюдалась только у 1 (2,8%) ребенка. Таким образом, статистически значимо чаще ($p=0,001$) у большинства детей отмечалось бессимптомное течение COVID-19.

Для сопоставления клинических вариантов течения, степени тяжести и особенностей тече-

ния острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, была проведена сравнительная оценка с пациентами с острым пиелонефритом, но не имевших IgG к SARS-CoV-2, следующих показателей: сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб, частоты развития болевого синдрома, дизурических явлений и длительности лихорадки на фоне антибактериальной терапии.

При оценке сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб в основной группе пациентов прослеживалась тенденция ($p=0,07$) к более поздней госпитализации. Медиана времени госпитализации составила 3,0 сут (диапазон 2,0–5,0 сут), что, возможно, связано с появлением дополнительных жалоб у ребенка, имеющего проявления синдрома хронической интоксикации или астенического синдрома, в отличие от детей из группы сравнения, у которых медиана госпитализации составила 2,0 сут (диапазон 2,0–3,5 сут), когда симптоматика появлялась на фоне «полного здоровья», что вызывало большее беспокойство родителей и медицинских работников.

В клинической картине острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, с большей частотой отмечался болевой синдром ($p=0,04$) и проявления астенического синдрома. Не выявлено различий по частоте развития субфебрильной и фебрильной лихорадок у пациентов наблюдаемых групп ($p=0,3$). Дизурические явления с одинаковой частотой ($p=0,6$) отмечались в изучаемых группах пациентов. Таким образом, для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в клинической картине дебюта пиелонефрита ведущими симптомами служили болевой и астенический синдромы на фоне фебрильной или субфебрильной лихорадки, более чем у 30% пациентов основной группы и группы сравнения отмечались дизурические проявления.

На фоне стартовой антибактериальной терапии защищенными аминопенициллинами или цефалоспоридами третьего поколения парентерально длительность лихорадочного периода у детей основной группы ($Me=3,0$, диапазон 2,0–3,2 сут), перенесших COVID-19, была статистически значимо больше, чем у пациентов из группы сравнения ($Me=1,0$, диапазон 1,0–2,0 сут; $p=0,001$). Значительное увеличение длительности лихорадочного периода в основной группе детей была обусловлена несколькими составляющими. У 22,2% пациентов (8 из 36 детей) потребовалась смена стартовой антибактериальной терапии. Из них у 6 (16,7%) детей диагностирован апостематозный пиелонефрит (количество апостем от 1 до 7 по данным компьютерной томографии почек). Уропатогены были верифицированы у 2 детей с апостематозным пиелонефритом, был получен рост *Escherichia coli ESBL* у ребенка с 5 апостемами и *Klebsiella pneumoniae* у пациента с 1 апостемой. У 1 (2,8%) пациента смена антибактериальной терапии была осуществ-

влена в связи сохранением фебрильной лихорадки и высевам *Enterococcus faecalis* по результатам микробиологического исследования мочи. Еще у 1 пациента без явной положительной динамики на фоне стартовой антибактериальной терапии и отсутствия высева по результатам микробиологического исследования мочи также потребовалась смена антибактериальной терапии. У пациентов основной группы выявлена умеренная корреляция между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и длительностью лихорадки на фоне антибактериальной терапии ($r=0,397$; $p=0,01$). В группе сравнения только у 1 (2,1%) ребенка был выявлен апостематозный пиелонефрит (3 апостемы по данным компьютерной томографии почек), что потребовало смены стартовой антибактериальной терапии. У данного пациента получен рост *E. coli ESBL*. В группе сравнения еще 1 (2,1%) пациенту потребовалась смена антибактериальной терапии на фоне недостаточного улучшения клинической картины и с учетом результатов микробиологического исследования мочи (*Pseudomonas aeruginosa*). Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено более тяжелое течение дебюта острого пиелонефрита с достоверно ($p=0,001$) более высокой частотой выявления апостематозной формы пиелонефрита.

При поступлении в стационар уровень лейкоцитурii в изучаемых группах не имел статистически значимых различий (табл. 1). Однако в основной группе детей статистически значимо выше был уровень эритроцитурii, а при морфологической оценке

эритроцитов был выявлен смешанный характер эритроцитурii у 73% (22 пациента из 30 с эритроцитурией). В группе сравнения у 60% (9 пациентов из 15 с эритроцитурией) пациентов эритроцитурия была представлена неизменными эритроцитами. Необходимо отметить более высокий уровень протеинурии у детей, перенесших COVID-19, чем в группе сравнения (см. табл. 1).

У пациентов основной группы выявлена умеренная корреляция между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и эритроцитурией ($r=0,373$; $p=0,001$), а также протеинурией ($r=0,332$; $p=0,042$). Связи между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и лейкоцитурией не установлено.

Проведена оценка частоты выявления гематурии и протеинурии в наблюдаемых группах до начала антибактериальной терапии и на 7–8-е сутки проведения антибактериальной терапии (табл. 2). До начала антибактериальной терапии частота гематурии была достоверно выше у пациентов, перенесших COVID-19, чем у детей в группе сравнения. На 7–8-е сутки антибактериальной терапии во всех группах наблюдения отмечено снижение частоты выявления гематурии, однако в основной группе пациентов гематурия сохранялась почти у 25% детей, что достоверно чаще, чем в группе сравнения.

По частоте выявления протеинурии до начала антибактериальной терапии статистически значимой разницы между основной группой и группой сравнения не выявлено. На фоне антибактериальной терапии у пациентов основной группы и группы сравнения отмечено статистически значимое снижение

Таблица 1. Показатели (*Me*) клинического анализа мочи в период дебюта острого пиелонефрита на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей ($n=83$)

Table 1. Indicators of clinical urine analysis during the onset of acute pyelonephritis at the time of inclusion in the study in the observed groups of children ($n=83$)

Лабораторный показатель	Группа детей				p
	основная (n=36)		сравнения (n=47)		
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
Лейкоцитурия, в поле зрения	162,6	[49,0; 386,2]	111,1	[85,6; 177,3]	0,5
Эритроцитурия, в поле зрения	7,5	[5,0; 27,5]	4,4	[1,8; 7,8]	0,002
Протеинурия, г/л	0,6	[0,2; 0,9]	0,2	[0,1; 0,5]	0,03

Таблица 2. Частота (*q*) выявления эритроцитурii и протеинурии в наблюдаемых группах детей ($n=83$) до начала и на 7–8-е сутки проведения антибактериальной терапии

Table 2. Frequency (*q*) of detection of erythrocyturia and proteinuria in the observed groups of children ($n=83$) before and on the 7–8 day of antibacterial therapy

Группа детей	Частота гематурии		Частота протеинурии	
	до АБ терапии	на 7–8-е сутки АБ терапии	до АБ терапии	на 7–8-е сутки АБ терапии
Основная ($n=36$)	0,83	0,22	0,77	0,47
Сравнения ($n=47$)	0,32	0,02	0,78	0,10
<i>p</i>	0,03	0,004	0,9	0,001

Примечание: *q* — частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0; АБ — антибактериальная терапия.

частоты выявления протеинурии ($p=0,008$ и $p=0,001$ соответственно). Однако на 7–8-е сутки антибактериальной терапии почти у 50% пациентов, перенесших COVID-19, сохранялась протеинурия, что достоверно чаще, чем в группе сравнения.

По данным ряда исследователей была выявлена эритроцитурия и протеинурия у 40–44% взрослых пациентов с клинической картиной COVID-19 [9, 23]. М.А. Martinez-Rojas и соавт. (2020) [24] объясняют наличие гематурии и протеинурии нарушениями фильтрационного барьера, которые происходят в результате эндотелиита у взрослых пациентов с COVID-19. По данным других исследователей, протеинурия имеет преимущественно тубулярный характер и связана с поражением эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев, что обусловлено значительно большей экспрессией, чем в подоцитах, SARS-CoV-2 [25, 26].

В диагностически значимом титре ($>10^3$ КОЕ/мл) бактериурия определялась у 11 (30,5%) детей основной группы и 15 (31,9%) пациентов группы сравнения. Структура уропатогенов, выделенных от детей наблюдаемых групп, представлена в табл. 3. В большинстве проб получен рост грамотрицательной

флоры как у детей основной группы (90,9%, $n=10$), так и в группе сравнения (100%, $n=15$). Статистически значимых различий по спектру уропатогенов в наблюдаемых группах не выявлено.

Проведено изучение показателей маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок, прокальцитонин) на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей (табл. 4). Не выявлено статистически значимых различий по уровню лейкоцитов в клиническом анализе крови между основной группой и группой сравнения. Однако получены статистически значимые различия по уровню С-реактивного белка и прокальцитонина в изучаемых группах; у детей, перенесших COVID-19, значения этих показателей были достоверно выше. Следовательно, для детей, перенесших ранее COVID-19, в дебюте острого пиелонефрита был характерен более высокий уровень маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

У пациентов наблюдаемых групп проведены оценка уровня креатинина, цистатина С и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (модификация Bedside; см. табл. 4). При оценке уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Шварца (модификация Bedside) на момент поступления в стационар, статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено. Медиана уровня креатинина была статистически значимо выше у детей, перенесших COVID-19. У пациентов основной группы не выявлено корреляций между уровнями IgG к SARS-CoV-2, с одной стороны, и креатинина, цистатина С, а также скоростью клубочковой фильтрации, с другой.

Состояние концентрационной функции почек оценивали на основании показателей пробы Зимницкого на 7–10-е сутки антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей. Частота детей с гипостенурией была значительно выше в основной группе, чем в группе сравнения ($q=0,67$ и $0,17$ соответственно; $p=0,001$), что отражает более тяжелое повреждение

Таблица 3. Структура уропатогенов у детей наблюдаемых групп ($n=26$)

Table 3. Structure of uropathogens in children of the observed groups ($n=26$)

Вид микроорганизмов	Группа детей, n (%)		p
	основная ($n=11$)	сравнения ($n=15$)	
<i>Escherichia coli</i>	6 (54,5)	9 (60)	0,07
<i>Escherichia coli ESBL</i>	2 (18,2)	1 (6,7)	0,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (18,2)	4 (26,6)	0,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	1 (6,7)	0,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (9,1)	—	0,3

Таблица 4. Уровни (Ме) маркеров воспаления, креатинина, цистатина С и расчетной скорости клубочковой фильтрации на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей ($n=83$)

Table 4. Levels (Me) of markers of inflammation, creatinine, cystatin C and estimated glomerular filtration rate at the time of admission to the hospital in the observed groups of children ($n=83$)

Лабораторный показатель	Группа детей				p
	основная (n=36)		сравнения (n=47)		
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
Лейкоцитоз, · 10 ⁹ /л	14,3	[11,3; 17,4]	14,2	[11,2; 16,7]	0,8
СРБ, мг/л	63,2	[22,1; 132,0]	32,6	[28,3; 40,5]	0,03
Прокальцитонин, нг/мл	2,1	[0,18; 5,12]	0,53	[0,04; 2,52]	0,01
Креатинин крови, мкмоль/л	57,0	[43,7; 65,1]	49,1	[35,5; 53,3]	0,01
Цистатин С, мг/л	0,81	[0,75; 0,90]	0,78	[0,72; 0,84]	0,14
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	92	[88; 102]	99	[84; 107]	0,06

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

тубулоинтерстициальной ткани почек, вероятно, связанное с большей активностью микробно-воспалительного процесса у детей, перенесших COVID-19.

Проведена оценка уровня IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от наличия гипостенурии у детей основной группы наблюдения (см. рисунок). У пациентов основной группы с гипостенурией выявлены статистически значимо более высокие уровни IgG к SARS-CoV-2 ($p=0,03$).

В качестве дополнительного маркера степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек была проведена оценка уровня uNGAL с пересчетом на уровень креатинина (Cr) в моче (нг/мг Cr) в изучаемых группах детей до начала антибактериальной терапии и на 3–5-й день от начала антибактериальной терапии. Сравнение уровней uNGAL/Cr до антибактериальной терапии и на 3–5-й день проведения антибактериальной терапии у детей в наблюдаемых группах представлено в табл. 5.

У всех пациентов основной группы и группы сравнения до начала антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr достоверно превышал нормальный уровень экскреции uNGAL/Cr у практически здоровых детей. На фоне антибактериальной терапии у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалось статистически значимое снижение уровня uNGAL/Cr в моче. У пациентов, перенесших COVID-19, выявлен статистически значимо более высокий уровень uNGAL/Cr как до начала антибактериальной терапии, так и на фоне ее при сопоставлении с группой сравнения и контрольной группой. В группе сравнения на 3–5-е сутки антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr оставался достоверно выше, чем в контрольной группе. Была выявлена заметная корреляция между уровнем uNGAL/Cr до антибактериальной терапии и IgG к SARS-CoV-2 ($r=0,631$; $p=0,001$), а также с длительностью лихорадки ($r=0,687$; $p=0,001$).

Проведена оценка частоты повышенного уровня uNGAL/Cr, определенного на 3–5-е сутки антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей. Для частотного анализа определены отсекающие значения, соответствующие 95-му перцентилю у детей контрольной группы (более

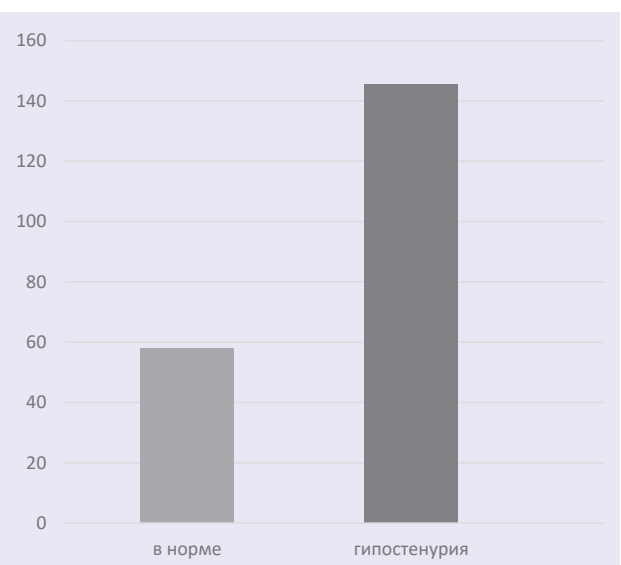


Рисунок. Уровень IgG к SARS-CoV-2 (Me) в зависимости от наличия гипостенурии у детей основной группы наблюдения ($n=36$).

Figure. The level of IgG to SARS-CoV-2 depending on the presence of hypostenuria in children of the main observation group ($n=36$).

0,98 нг/мг Cr) [27]. В группе пациентов, перенесших COVID-19, число детей с повышенным уровнем uNGAL/Cr на 3–5-е сутки антибактериальной терапии ($q=0,8$) было статистически значимо больше ($p=0,001$), чем в группе сравнения ($q=0,34$). Следовательно, степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов, перенесших COVID-19, была значительно выше, чем обусловлено сохранение у большинства детей признаков поражения тубулоинтерстициальной ткани почек на 3–5-е сутки антибактериальной терапии, в отличие от группы сравнения, в которой признаки поражения почечной ткани сохранялись только у 30% пациентов.

АПФ-2 служит рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, что приводит к активному высвобождению активатора плазминогена. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 вызывает экспрессию тканевого тромбопластина и подавляет систему протеина С. Прокоагуляционная активность приводит к повышению концентрации фибриногена крови,

Таблица 5. Уровень (Me) uNGAL/Cr в динамике у детей в наблюдаемых группах ($n=83$)

Table 5. The level (Me) of uNGAL/Cr in dynamics in children in the observed groups ($n=83$)

Группа наблюдения	uNGAL/Cr, нг/мг Cr				p
	до АБ терапии		на 3–5-е сутки АБ терапии		
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
1. Основная (n=36)	19,4	[9,4; 29,7]	1,58	[0,9; 3,1]	<0,001
2. Сравнения (n=47)	2,6	[2,1; 2,9]	0,8	[0,2; 1,9]	<0,001
3. Контрольная (n=30)	0,4	[0,08; 0,9]	0,3	[0,06; 0,9]	—
p	1–2 <0,001		1–2 <0,001		—
	1–3 <0,001		1–3 <0,001		
	2–3 <0,001		2–3 =0,011		

образованию фибрина, активации тромбоцитов [28]. Указанные особенности течения COVID-19 обосновали необходимость оценки уровня фибриногена у пациентов исследуемых групп. Так как повышение уровня фибриногена характерно для пациентов с острыми воспалительными процессами, то ожидаемо отмечался повышенный уровень данного показателя относительно нормы как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения. Однако у детей, перенесших COVID-19, повышение уровня фибриногена Me 6,80 г/л (диапазон 5,70–8,12 г/л) в крови было достоверно выше ($p=0,017$), чем в группе сравнения Me 5,84 г/л (диапазон 4,93–7,00 г/л). Это может свидетельствовать как о большей активности/степени микробно-воспалительных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов основной группы, так и об особенностях коагуляционной активности у детей, перенесших ранее COVID-19.

Следовательно, для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в отличие от детей группы сравнения, в дебюте острого пиелонефрита были характерны более высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, высокая частота и больший уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалась гиперфильтрация, гипостенурия, а также более выраженное повышение уровней фибриногена, С-реактивного белка, прокальцитонина и uNGAL/Cr.

У 15 пациентов основной группы и 18 группы сравнения проведена повторная оценка функционального состояния почек и мочевого синдрома через 12–18 нед от дебюта заболевания. В результате были выявлены признаки формирования хронической болезни почек в наблюдаемых группах на основании оценки частоты обнаружения мочевого синдрома и повышенного уровня uNGAL/Cr (более 2,1 нг/мг Cr).

В группе сравнения не выявлено пациентов с протеинурией и повышением альбумин/креатининового коэффициента. Гематурия и повышенный уровень uNGAL/Cr определялись у 2 детей ($q=0,11$). В отличие от этого у 7 детей ($q=0,47$), ранее перенесших COVID-19, через 12–18 нед от дебюта острого пиелонефрита статистически значимо чаще выявлялись мочевой синдром и повышенный уровень uNGAL/Cr ($p<0,001$), в том числе протеинурия у 3 детей ($q=0,20$;

$p=0,02$), повышение альбумин/креатининового коэффициента — в 5 случаях ($q=0,33$; $p=0,004$) и повышенный уровень uNGAL/Cr — у 4 пациентов ($q=0,26$; $p=0,04$); у 1 ребенка одновременно могли выявляться повышенными 2–3 показателя. Частота выявления эритроцитурии у детей основной группы и группы сравнения не различалась ($p=0,2$).

В основной группе одновременное выявление протеинурии, гематурии, повышенных уровней альбуминурии и uNGAL/Cr имелось только у 1 пациента, сочетание протеинурии и повышенного уровня альбуминурии — у 2 детей, повышенный уровень uNGAL Cr в сочетании с гематурией — у 2, изолированно повышенный уровень uNGAL/Cr — у 1 и только гематурия — у 1. Следовательно, сочетанные нарушения отмечались у 5 (33%) детей основной группы, изолированные — у 2 пациентов. В группе сравнения сочетанные изменения не выявлены, у 2 детей определялись изолированные нарушения. Таким образом, риск развития хронической болезни почек у детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, в 3,5 раза выше, чем в группе сравнения.

Оценка уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (модификация Bedside) приведена в табл. 6. Статистически значимых различий по расчетным уровням скорости клубочковой фильтрации у пациентов в наблюдаемых группах не выявлено.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о долгосрочных эффектах воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей с бессимптомным течением заболевания. Это может объяснять выявленные особенности дебюта острого пиелонефрита у детей, перенесших ранее COVID-19.

Таким образом, диспансерное наблюдение пациентов с острым пиелонефритом, перенесших ранее COVID-19, должно включать следующие показатели: исследование креатинина (цистатина C) в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи, исследование в моче уровней альбумина и NGAL (с перерасчетом на креатинин) через 3 мес от дебюта заболевания, с целью своевременной оценки риска формирования хронической болезни почек.

Таблица 6. Уровни (Me) креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) через 12–18 нед в наблюдаемых группах детей ($n=33$)

Table 6. Creatinine and estimated glomerular filtration rate levels after 12–18 weeks in the observed groups of children ($n=33$)

Лабораторный показатель	Группа детей				p
	основная (n=15)		сравнения (n=18)		
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
Креатинин крови, мкмоль/л	40,5	[29,6; 51,8]	37,1	[25,0; 62,5]	0,3
рСКФ, мл/мин 1,73 м²	102	[95; 111]	118	[110; 126]	0,07

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Chen J., Wang W., Tang Y., Huang X.R., Yu X., Lan H.Y. Inflammatory stress in SARS-CoV-2 associated Acute Kidney Injury. *Int J Biol Sci* 2021; 17(6): 1497–1506. DOI: 10.7150/ijbs.58791
- Perico N., Perico L., Ronco C., Remuzzi G. COVID-19 and the Kidney: Should Nephrologists Care about COVID-19 rather than Maintaining Their Focus on Renal Patients? *Contrib Nephrol* 2021; 199: 229–243. DOI: 10.1159/000517752
- Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
- Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526:135–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
- Malha L., Mueller F.B., Pecker M.S., Mann S.J., August P., Feig P.U. COVID 19 and the renin angiotensin system. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 563–565. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.03.024
- Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S., Tolouian A., Ardalan M. COVID 19 interactions with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev* 2020; 9(2): e19. DOI: 10.34172/jrip.2020.19
- 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. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Buonaguro F.M., Ascierto P.A., Morse G.D., Buonaguro L., Puzanov I., Tornesello M.L. et al. Covid-19: Time for a paradigm change. *Rev Med Virol* 2020; 30(5): e2134. DOI: 10.1002/rmv.2134
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. et al. Kidney disease is associated with in hospital death of patients with COVID 19. *Kidney Int* 2020; 97: 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
- Yin W., Zhang P.L. Infectious pathways of SARS CoV 2 in renal tissue. *J Nephropathol* 2020; 9(4): e37. DOI: 10.34172/jnp.2020.37
- Soleimani M. Acute kidney injury in SARS CoV 2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3275. DOI: 10.3390/ijms21093275
- Chu K.H., Tsang W.K., Tang C.S., Lam M.F., Lai F.M., To K.F. et al. Acute renal impairment in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 698–705. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
- Diao B., Wen K., Chen J., Liu Y., Yuan Z., Han C. et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524
- Reich H.N., Oudit G.Y., Penninger J.M., Scholey J.W., Herzenberg A.M. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 1610–1616. DOI: 10.1038/ki.2008.497
- Soler M.J., Wysocki J., Batlle D. ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 2687–2697. DOI: 10.1093/ndt/gft320
- Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестник ВГМУ* 2021; 1: 7–23. [Vykhristenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I., Sidorenko E.V., Muzyka O.G. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik VGMU* 2021; 1: 7–23. (in Russ.)]
- Barros Camargo L., Quintero Marzola I.D., Cárdenas Gómez J.C., Mendoza Daza L.T., Quintana Pájaro L. Acute kidney injury associated with COVID-19: another extrapulmonary manifestation. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(7): 1403–1404. DOI: 10.1007/s11255-020-02507-w
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747
- Yazıcıoğlu B., Bakkaloğlu S.A. European Society for Pediatric Nephrology. Impact of coronavirus disease-2019 on pediatric nephrology practice and education: an ESPN survey. *Pediatr Nephrol*. *Pediatr Nephrol* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00467-021-05226-1
- Zimmermann H., Curtis N. Coronavirus infections in children including Covid-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
- Садькова Д.И., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Самойлова Н.В. и др. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(5): 88–96. [Sadykova D.I., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Samoylova N.V. et al. Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(5): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96
- European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. <http://www.uroweb.org>. Ссылка активна на 19.02.2022
- Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S. et al. Development and Clinical Application of a Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARSCoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol* 2020; 92(9): 1518–1524. DOI: 10.1002/jmv.25727
- Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(6): F1454–F1462. DOI: 10.1152/ajprenal.00160.2020
- Wysocki J., Schulze A., Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules* 2019; 9(12): 886. DOI: 10.3390/biom9120886
- Werion A., Belkhir L., Perrot M., Schmit G., Aydin S., Chen Z. et al. Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) COVID-19 Research Group. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020; 98(5): 1296–1307. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.019
- Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д., Турина И.Е. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (UNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита. *Педиатрия* 2018; 97(5): 27–35. [Yeremeyeva A.V., Dlin V.V., Korsunskiy A.A., Zaykova N.M., Bondarenko E.D., Turina I.E. Clinical diagnosis of lipocalin 2 detection associated with neutrophil gelatinase (UNGAL) in urine in children with pyelonephritis debut. *Pediatria* 2018; 97(5): 27–35. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Поступила: 21.01.21

Received on: 2021.01.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.