

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.61-002.17

Кокорева С.П.^{1,2}, Казарцева Н.В.²

Изменения мочевой системы у детей при энтеровирусной инфекции

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия;

²БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2», 394024, Воронеж, Россия

Значительный рост заболеваемости энтеровирусными инфекциями (ЭВИ) с развитием полиорганных поражений не исключает вовлечения в патологический процесс органов мочевой системы.

Материалы и методы. Обследован 151 ребёнок с ЭВИ: 103 ребёнка с энтеровирусным менингитом (ЭВМ), 48 детей без поражения ЦНС в возрасте 1–18 лет. Изучены частота и характер изменений мочевого осадка, функции почек у больных различными формами ЭВИ. В качестве маркера острого почечного повреждения, наряду с определением уровня креатинина крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации, у 25 больных с ЭВМ использовано определение содержания в моче маркера острого повреждения почек — молекулы повреждения почек (КИМ-1).

Результаты. Патологические изменения мочевого осадка при ЭВИ регистрируются в 37,75% случаев (27,1–42,72% в зависимости от клинической формы), чаще у детей дошкольного возраста, представлены невыраженной протеинурией и абактериальной лейкоцитурией, носят кратковременный транзиторный характер. У 40% детей с ЭВМ отмечено повышение уровня КИМ-1 в моче выше нормативных значений.

Заключение. Обнаружение КИМ-1 в моче у детей при ЭВМ свидетельствует о возможном развитии острого транзиторного тубулоинтерстициального почечного повреждения. В группе риска — дети с плеоцитозом спинномозговой жидкости более $200 \times 10^6/\text{л}$, абактериальной лейкоцитурией и снижением скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция; острое повреждение почек; дети

Для цитирования: Кокорева С.П., Казарцева Н.В. Изменения мочевой системы у детей при энтеровирусной инфекции. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(3): 193–196. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-193-196>

Для корреспонденции: Кокорева Светлана Петровна, доктор мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: kokorevasp@mail.ru

Участие авторов: Казарцева Н.В.; Кокорева С.П. — концепция и дизайн исследования; Казарцева Н.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Кокорева С.П. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 18.06.2021
Принята к печати 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Svetlana P. Kokoreva^{1,2}, Natalya V. Kazartseva²

Changes in the urinary system in children with enterovirus infection

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, 394036, Russian Federation;

²Regional Children's Clinical Hospital No. 2, Voronezh, 394024, Russian Federation

A significant increase in the incidence of enterovirus infections (EVI) with the development of multiple organ damage does not exclude the involvement of the urinary system organs in the pathological process.

Materials and methods. 151 EVI children (103 cases with enterovirus meningitis (EVM), 48 children with other forms of EVI without damage of central nervous system) aged from 1 to 18 years. The frequency and nature of changes in urinary sediment and kidney function in patients with various EVI forms were studied. A highly sensitive marker of acute kidney injury — KIM-1 was used as a marker along with standard methods (determination of blood creatinine level with calculation of glomerular filtration rate) in 25 EVM patients.

Results. Pathological changes in urinary sediment in EVI are registered in 37.75% of cases (27.1–42.72%, depending on the clinical form), more often in preschool children, are represented by unexpressed proteinuria and abacterial leukocyturia, and are of a short-term transient nature. 40% of EVM children patients showed an increase in the KIM-1 level above the standard values.

Conclusion. The detection of KIM-1 in the urine of EVM children patients indicates the possible development of acute transient tubulointerstitial renal damage. At risk there are children with cerebrospinal fluid pleocytosis greater than $200 \times 10^6/\text{L}$, abacterial leukocyturia, and decreased glomerular filtration rate.

Keywords: enterovirus infection; acute kidney injury; children

For citation: Kokoreva S.P., Kazartseva N.V. Changes in the urinary system in children with enterovirus infection. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 193–196. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-193-196>

For correspondence: Svetlana P. Kokoreva, MD, PhD, DSci., associate professor of the Department of children's infectious diseases, Burdenko N.N. Voronezh State Medical University, Voronezh, 394036, Russian Federation, e-mail: kokorevasp@mail.ru

Contribution: Kazartseva N.V., Kokoreva S.P. — research concept and design. Kazartseva N.V. — collection and processing of material, statistical processing, text writing. Kokoreva S.P. — editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all coauthors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kokoreva S.P., <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>
Kazartseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0409-2355>

Received: June 18, 2021
Accepted: June 23, 2021
Published: July 16, 2021

Введение

Актуальность острого повреждения почек (ОПП) обусловлена высокой частотой развития ОПП у детей, многообразием причин и риском исхода в хроническую болезнь почек уже в детском возрасте [1, 2]. Основанием для проведения работы послужил значительный рост заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в мире с развитием тяжёлых осложнений и смертельных исходов [3–5]. Регистрируются тяжёлые осложнения ЭВИ, в том числе со стороны мочевой системы. В литературе описаны ассоциированные с ЭВИ случаи развития гемолитико-уремического синдрома, ОПП, приводящего к хронической болезни почек и летальным исходам [6–10]. Также на экспериментальных моделях и на основе изучения биоптатов почечной ткани доказаны персистенция и репликация энтеровирусов в эндотелии сосудов и цитопатогенное действие на мезангиальные клетки и подоциты, что способствует развитию нефропатии [8, 11].

Общепринятые маркёры ОПП (креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации — СКФ) являются маркёрами повреждения на более поздних его стадиях, поэтому проводятся исследования других высокочувствительных и специфичных биомаркёров для раннего выявления, оценки степени тяжести и исхода ОПП у детей [12]. Молекула повреждения почек (Kidney Injury Molecule-1 — KIM-1) относится к современным неинвазивным, высокочувствительным методам для выявления ОПП, поэтому представляется актуальным исследование современного маркёра KIM-1 при ЭВИ у детей [13–15].

Данные факты определяют необходимость определения частоты и характера изменений мочевого синдрома и функций почек при различных формах ЭВИ, а также определение факторов риска развития ОПП при ЭВИ.

Цель работы: оценить частоту и характер поражения почек при ЭВИ у детей. Была проведена оценка частоты и характера изменений мочевого осадка и функции почек у детей с различными формами ЭВИ, а также установлены факторы риска развития ОПП у детей при энтеровирусном менингите (ЭВМ) с использованием KIM-1.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 151 ребёнок (33,1% девочек и 66,9% мальчиков), получавший комплекс лечебно-диагностических мероприятий на базе БУЗ ВО ОДКБ № 2 в 2013–2018 гг., из них 103 больных с лабораторно подтверждённым ЭВМ и 48 детей с ЭВИ без поражения ЦНС (катаральная форма, энтеровирусная экзантема, герпангина). Возрастная структура детей была равномерной: дети раннего возраста (1–3 года) составили 25,2% ($n = 38$), дошкольники (4–6 лет) — 25,2% ($n = 38$), младшего школьного возраста (7–11 лет) — 28,5% ($n = 43$), старшего школьного возраста — 21,1% ($n = 32$).

Всем пациентам проведено комплексное исследование, включающее сбор анамнестических и катанести-

ческих данных, физикальный осмотр, общеклинические и биохимические исследования крови, мочи и ликвора. Диагностика ЭВИ основывалась на клинико-эпидемиологических и лабораторных данных в соответствии с критериями методических указаний (МУ 3.1.1.2363-08) с верификацией возбудителя методом ПЦР. Для диагностики состояния почек проведён комплекс исследований, включающий анализ мочи по Нечипоренко, креатинин сыворотки крови с подсчётом СКФ по клиренсу креатинина с учётом роста и возрастного коэффициента:

$СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = \text{рост (см)}/\text{креатинин сыворотки (мг\%)} \times K$,

где K — коэффициент, равный 0,45 для доношенных детей до 1 года, 0,33 — для недоношенных детей до 1 года, 0,55 — для девочек 1–18 лет, 0,7 — для мальчиков старше 13 лет), уровень мочевины.

При обнаружении изменений в анализах мочи для исключения бактериальной этиологии повреждения производился трехкратный посев мочи. Все образцы были стерильны. Следует отметить, что до начала заболевания никто из детей не наблюдался по поводу заболеваний мочевой системы. В качестве биомаркёра ОПП проведено количественное определение трансмембранного гликопротеина с эктодоменом, содержащим Ig-подобный и муциновый домен KIM-1 в моче методом латерального иммунохроматографического анализа с помощью иммуноферментного набора «Biotrin BioAssay Works® H-Rena-strip™» («BioAssay Works LLC»).

Критерии включения пациентов:

- наличие письменного добровольного информированного согласия;
- лабораторное подтверждение ЭВИ;
- анамнестические и катанестиические данные пациентов.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отсутствие письменного добровольного информированного согласия;
- патология мочевой системы в анамнезе, в том числе инфекционно-воспалительные заболевания почек и/или мочевыводящих путей, врождённые пороки развития мочевой системы;
- неопластический процесс;
- несоответствие критериям включения в группу наблюдения.

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistics Base 22.0» («IBM SPSS»), использовались непараметрические статистические методы (сравнение групп с помощью критерия χ^2 Пирсона). Средние величины представлены в виде медианы, 25-го, 75-го процентилей.

Результаты

Среди всех больных патологический мочевой осадок регистрировался у 57 (37,7%) человек. На детей 4–6 лет приходилось 35,1% изменений мочевого осадка, в то вре-

мя как на детей раннего возраста до 3 лет — только 19,3% ($p = 0,036$ по сравнению с дошкольниками). Дети старшего школьного возраста (12–17 лет) имели патологический мочевого осадок в 15,8% случаев, что также достоверно реже, чем у детей дошкольной группы ($p = 0,039$). У детей раннего школьного возраста (7–11 лет) достоверной разницы с дошкольниками не получено (29,8% против 35,1%; $p > 0,05$). Достоверных различий по частоте встречаемости патологического мочевого синдрома при различных формах ЭВИ не получено, хотя в группе детей с ЭВМ имела тенденция к более частому выявлению патологии со стороны мочи: среди детей с ЭВИ без поражения ЦНС у 13 (27,1%) детей регистрировались изменения мочевого осадка, а в группе пациентов с ЭВМ — у 44 (42,7%; $p > 0,05$).

Протеинурия встречалась наиболее часто — в 70,2% случаев ($n = 40$). Уровень протеинурии был незначительным — 0,17 [0,124; 0,207] г/л. Только у 5 (8,8%) человек регистрировалась значимая протеинурия >30 мг/дл, максимально до 0,94 г/л. Соотношение белок/креатинин было более 0,2 у 3 (12%) человек из 25. Уровень и частота встречаемости протеинурии не зависели от возраста и пола пациентов.

Лейкоцитурия отмечалась у 59,65% ($n = 34$). В среднем уровень лейкоцитурии составил 3,1 [2,92; 4,16] $\times 10^6$ /л ($4,39 \pm 3,16 \times 10^6$ /л). Частота встречаемости и уровень лейкоцитурии не зависели от возрастной группы и гендерной принадлежности.

Эритроцитурия встречалась реже — у 8,77% ($n = 5$). Уровень эритроцитурии составил 2,00 [1,16; 2,00] $\times 10^6$ /л ($1,67 \pm 0,47 \times 10^6$ /л). Она регистрировалась только в группах детей дошкольного и старшего школьного возраста с частотой 7,89 и 6,24% соответственно.

Данные изменения были транзиторными, нормализация анализов мочи происходила на 1-й неделе заболевания.

Незначительное повышение креатинина (менее 1,5 норм) в дебюте ЭВИ отмечалось только у детей школьного возраста, чаще встречалось в старшем школьном возрасте — у каждого второго ребёнка (57,14%), составляя $0,8 \pm 0,15$ мг%. Эти изменения кратковременны и не связаны с патологическими изменениями мочевого осадка.

Снижение СКФ ниже нормативных значений отмечалось у 16 (17,8%) человек, среди которых 8 (50%) детей

были с ЭВМ и 8 детей (50%) — с ЭВИ. Дети были неравномерно распределены по полу: 31,25% ($n = 5$) девочек и 68,75% ($n = 11$) мальчиков ($p > 0,05$). Несколько чаще снижение СКФ отмечалось среди детей раннего возраста (22,58%; $74,76 \pm 11,81$ мл/мин/1,73 м²) и младших школьников (20%; $98,56 \pm 4,45$ мл/мин/1,73 м²), чем среди дошкольников (10%; $100,59 \pm 2,99$ мл/мин/1,73 м²) и старших школьников (14,28%; $95,45 \pm 1,98$ мл/мин/1,73 м²); $p > 0,05$. Снижение СКФ варьировало от 1% до 16,3%, что не позволяет диагностировать ОПП согласно классификации pRIFLE.

Уровень повышения креатинина и снижение СКФ прямо коррелирует с уровнем нейтрофилов периферической крови на этапе стихания клинических проявлений ($r = 0,249$; $p = 0,029$).

Повышение уровня мочевины было у 3 (5,3%) больных максимально до 6,9 ммоль/л. Достоверной разницы между клиническими и возрастными группами не выявлено.

Для определения раннего почечного повреждения у 25 больных с ЭВМ определяли наличие и уровень КИМ-1 (ранний и специфичный биомаркер тубулярного почечного повреждения) в моче в дебюте болезни. У 40% пациентов КИМ-1 превышал нормативные показатели (норма до 0,9 нг/мл), в среднем составляя $1,3 \pm 0,59$ нг/мл, маркируя наличие ОПП.

Для определения факторов риска развития почечного повреждения при ЭВМ больные были распределены на 2 группы: 1-я группа — 10 человек, у которых КИМ-1 был больше 0,9 нг/мл, 2-я группа — 15 человек, у которых КИМ-1 не превышал нормативных значений (таблица).

Клиническое течение менингита у данных больных достоверно не отличалось. Плеоцитоз ликвора в 1-й группе был достоверно выше ($248,9 \pm 101,33$, против $62,8 \pm 99,76$; $p = 0,008$). Следует отметить, что максимальный плеоцитоз ликвора у больных 2-й группы не превышал 200 клеток ни у одного больного. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем цитоза СМЖ и уровнем КИМ-1 ($r = 0,675$; $p = 0,032$). Достоверных различий по уровню креатинина не обнаружено ($0,703 \pm 0,14$ мг% в 1-й группе, $0,67 \pm 0,14$ мг% во 2-й группе). Однако в 1-й группе больных уровень креатинина выше нормативных

ОПП у детей при ЭВМ
Acute kidney injury in children with enterovirus meningitis

Показатель Parameter	ОПП (1-я группа) Acute kidney injury (group 1)	Отсутствие ОПП (2-я группа) Without acute kidney injury (group 2)
<i>n</i>	10	15
КИМ-1, нг/мл KIM-1, ng/ml	1.3 ± 0.59	0.3 ± 0.53
Креатинин, мг% Creatinine, mg%	0.70 ± 0.14	0.67 ± 0.14
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, ml/min /1.73 m ²	106.99 ± 22.46	126.19 ± 22.32
СКФ ниже нормы Glomerular filtration rate below norm	60%	0
Протеинурия Proteinuria	10%	20%
Лейкоцитурия, 10^6 /л Leukocyturia, 10^6 /liter	30% 3.6 ± 1.45	0** $p = 0.031$
Плеоцитоз, $\times 10^6$ /л Pleocytosis, $\times 10^6$ /liter	248.9 ± 101.33 * $p = 0.03$	$62.8 \pm 99.76^*$

значений отмечался у 50%, во 2-й группе — лишь у 6,67%; $p < 0,05$. Средний уровень СКФ в 1-й группе — $106,99 \pm 22,46$, во 2-й группе — $126,19 \pm 22,32$. Снижение СКФ ниже нормативных значений в 1-й группе отмечено у 60% детей, во 2-й группе у всех детей СКФ была в пределах нормативных значений; $p = 0,04$. Также отмечена отрицательная корреляционная связь между СКФ и уровнем КИМ-1 ($r = -0,612$; $p = 0,001$). Изменение мочевого осадка в виде протеинурии встречалось одинаково часто в обеих группах. Абактериальная лейкоцитурия отмечена только в 1-й группе у 30% детей.

Обсуждение

Применение современного и высокочувствительного маркера ОПП КИМ-1 позволило установить у 40% детей с ЭВМ наличие ОПП при отсутствии иных достоверных маркеров повреждения почек. По клиническим проявлениям у пациентов с повышением КИМ-1 не выявлено типичных проявлений почечной патологии и более тяжелого течения ЭВИ. Возможно, это связано с недостаточно большой выборкой пациентов. Однако у 60% детей с повышением КИМ-1 отмечено снижение СКФ, которая при анализе большей выборки коррелирует с тяжестью ЭВИ. У детей с повышением КИМ-1 отмечается более высокий плеоцитоз ликвора, который также является косвенным признаком тяжелого течения менингита при ЭВИ. У каждого третьего пациента с ОПП при ЭВМ обнаружена минимальная абактериальная лейкоцитурия. Низкие уровни лейкоцитурии в дебюте острых инфекционных заболеваний с тенденцией к быстрому восстановлению не являются фактором тревоги врачей-клиницистов, такие пациенты не попадают в группы диспансерного наблюдения.

Заключение

Обнаружение КИМ-1, маркирующего наличие ОПП, у детей с ЭВМ показывает необходимость диспансерного наблюдения с контролем почечных функций за пациентами при наличии в остром периоде болезни выраженного лихорадочно-интоксикационного синдрома и транзиторных минимальных изменений мочевого осадка. В группе риска по развитию ОПП — дети с плеоцитозом СМЖ более $200 \times 10^6/\text{л}$, абактериальной лейкоцитурией и снижением СКФ.

Литература

(п.п. 1; 2; 6-11; 13 см. References)

3. Кожевникова Н.В., Каравянская Т.Н., Голубева Е.Б. Возрастание роли энтеровирусов в современной инфекционной патологии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2007; (10): 52–3.
4. Кокорева С.П., Казарцева Н.В., Котлова В.Б. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей. *Лечение и профилактика*. 2019; 9(4): 35–41.
5. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии. *Детские инфекции*. 2002; (1): 59–61.

12. Савенкова Н.Д., Чемоданова М.А., Панков Е.А. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология*. 2013; 17(4): 26–35.
14. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(S): 29–35.
15. Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. *Нефрология*. 2019; 23(4): 112–8. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>

References

1. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(2): 253–63. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1074-9>
2. Goldstein S.L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(1): 29–40. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1653-4>
3. Kozhevnikova N.V., Karavanskaya T.N., Golubeva E.B. The increasing role of enteroviruses in modern infectious pathology. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2007; (10): 52–3. (in Russian)
4. Kokoreva S.P., Kazartseva N.V., Kotlova V.B. The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children. *Lechenie i profilaktika*. 2019; 9(4): 35–41. (in Russian)
5. Kuprina N.P., Zemskov A.M., Kokoreva S.P. Clinical and immunological features of serous meningitis of enteroviral etiology. *Detские инфекции*. 2002; (1): 59–61. (in Russian)
6. Xu Y., Wu Y.F., Luo H.H., Zhang D.D., Wu Y., Hu P. Acute kidney injury secondary to severe hand, foot and mouth disease caused by enterovirus-A71: hypertension is a common. *J. Trop. Pediatr.* 2019; 65(5): 510–3. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmy070>
7. Thapa J., Koirala P., Gupta T.N. Coxsackie B Virus Infection as a rare cause of Acute Renal Failure and Hepatitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2018; 16(61): 100–2.
8. Lee M.D., Tzen C.Y., Lin C.C., Huang F.Y., Liu H.C., Tsai J.D. Hemolytic uremic syndrome caused by enteroviral infection. *Pediatr. Neonatol.* 2013; 54(3): 207–10. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.012>
9. Li J.G., Qu D., Li Y., Wang F., Guo L.Y., Wang J.J., et al. Acute kidney injury in critically ill children infected with influenza A virus (H1N1) and enterovirus 71. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011; 49(11): 839–42. (in Chinese)
10. Vecilla M.C., Ruiz Moreno M., Bernacer M., Casado S., Rocandio L. Familial hemolytic-uremic syndrome associated with Coxsackie B infection. *An. Esp. Pediatr.* 1984; 20(4): 369–74.
11. Conaldi P.G., Biancone L., Bottelli A., De Martino A., Camussi G., Toniolo A. Distinct pathogenic effects of group B coxsackieviruses on human glomerular and tubular kidney cells. *J. Virol.* 1997; 71(12): 9180–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.71.12.9180-9187>
12. Savenkova N.D., Chemodanova M.A., Pankov E.A. Acute kidney injury in children. *Nefrologiya*. 2013; 17(4): 26–35. (in Russian)
13. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62(1): 237–44. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x>
14. Prokop'eva N.E., Novikova V.P. Recent biomarkers of renal injury. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(S): 29–35. (in Russian)
15. Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokop'eva N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nefrologiya*. 2019; 23(4): 112–8. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118> (in Russian)

Сведения об авторах:

Казарцева Наталья Владимировна, врач-инфекционист, областная детская клиническая больница № 2, e-mail: nataly-zelenina@yandex.ru