

**На правах рукописи**

**АЛЕКСАНДРОВА СВЕТЛАНА ГРИГОРЬЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ  
КОРОНАВИРУСНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ**

**3.1.18 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**МОСКВА - 2022**

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Научный руководитель:**

**Бычкова Лариса Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Официальные оппоненты:**

**Дворецкий Леонид Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Теплова Наталья Вадимовна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», по адресу: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул.

Нижняя Первомайская, 65 и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)

*Автореферат разослан «\_\_» декабрь 2022 г.*

Ученый секретарь

диссертационного совета

Матвеев Сергей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Настоящее поколение врачей и жителей планеты стали свидетелями и участниками пандемии COVID-19, которая находится в стадии развития и увеличивает число своих жертв. Накопленный опыт по диагностике и лечению больных с ковидными пневмониями показал, что наряду с легкими при новой коронавирусной инфекции в процесс вовлекаются и другие органы, в том числе почки. По некоторым данным, у 30-40% пациентов с COVID-19 развивается заболевание почек [Perico L., et al., 2020; Hoffmann M., et al., 2020], от 10 до 15% больных при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, имели повреждение почек, проявляющееся в виде повышения уровня креатинина крови, снижения клубочковой фильтрации, а у 26-63% пациентов отмечалась протеинурия и несколько реже – лейкоцитурия [Выхристенко Л.Р., и др., 2021; Cheng Y., et al., 2020; Cheng Y., et al., 2020]. Нарушение функционирования почек у больных с новой коронавирусной инфекцией, в свою очередь, требует изменения доз лекарственных средств, используемых в их лечении.

В литературе рассматривается несколько версий вовлечения почек в патологический процесс. Одна из версий – наличие в почках рецепторов, к которым вирус прикрепляется, проникает, копирует себя и повреждает почечную ткань [Su H., et al., 2020]. Согласно другой – гипоксия при коронавирусной пневмонии, вызванной COVID-19, может привести к почечной патологии [Шамхалова М.Ш., и др., 2020]; третья версия – во время болезни вырабатываются цитокины (нередко их количество огромно), что может привести к разрушению здоровых тканей в легких, сердце, а также и в почках [Ueda M., et al., 2020]. Так же заслуживает внимания версия об образовании микротромбов при данной инфекции, в том числе и в сосудах почек, что, естественно, повлечет за собой их повреждение [Reynolds H.R., et al., 2020; Siddiqi HK, Mehra MR., 2020; Dong L., et al., 2020].

Важными факторами, по данным литературы, для развития повреждений органов мочевого выделения при новой коронавирусной инфекции являются наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, употребления наркотических веществ, злоупотребления алкоголем, метаболических нарушений, а также различные болезни почек, отмеченные ранее в анамнезе жизни [Чистенко Г.Н., 2020; Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., 2018; Lu X, et al., 2020].

Следует также обратить внимание на то, какие препараты использует пациент с коронавирусной инфекцией и хроническими заболеваниями почек для снижения температуры тела. Бесконтрольный прием диклофенака, нимесулида и некоторых других нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к значительному снижению функции почек [Мурашко М.А., Попова А.Ю., 2020; Ramzy A., Mc Neil D.G., 2020].

Так как при коронавирусной инфекции COVID-19 описано острое нарушение функции почек, то эксперты рекомендуют всем зараженным сдавать анализ мочи, даже если нет никаких жалоб, чтобы при своевременно начатом лечении избежать хронизации острой патологии почек [Hui D.S., et al., 2020; Yang Y., et al., 2020]. Так, по данным исследования, проведенного в Нью-Йорке на 5449 больных, больше, чем у каждого третьего пациента с COVID-19 развивается острое нарушение функции почек, часть из них нуждается в гемодиализе [Hirsch J.S., et al., 2020]. Подобные исследования проведены в Сингапуре: в исследование были включены 2702 пациента, каждый четвертый нуждался в гемодиализе [Hwang S-J., 2020]. В Китае также обращали внимание на заинтересованность почек при коронавирусной пневмонии, вызванной COVID-19: зачастую в моче, присутствовал белок или кровь, оба показателя свидетельствуют о том, что нарушена фильтрационная способность почек или же работа мелких канальцев [Moein S, et al., 2020; Hussain A., et al., 2020; Chen H., et al., 2020].

Постоянно изучаются симптомы, патогенез, лечение и меры профилактики новой коронавирусной инфекции, совершенствуются методы диагностики, лечение в свете полученных новых данных об этой инфекции, с которой большинство врачей ранее не имели дела [Fengxiang Song et al., 2020]. Однако необходимы дальнейшие исследования, в том числе с длительным периодом наблюдения больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе с поражением почек, чтобы изучить особенности течения заболевания, установить патогенетический механизм развития тяжелых форм и осложнений, в том числе механизм повреждения почек, отсроченные последствия и возможные методы лечения.

**Цель исследования:** оценить характер поражения почек у пациентов с коронавирусной пневмонией, не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту выявления поражения почек у больных с коронавирусной пневмонией по данным общего анализа мочи.
2. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от степени поражения легких у больных с коронавирусной пневмонией по данным КТ.
3. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от наличия сопутствующей патологии.
4. Установить характер поражения почек у больных с коронавирусными пневмониями.
5. Оценить показатели Д-димера, свертываемости крови, количества тромбоцитов у больных коронавирусными пневмониями в зависимости от наличия изменений в анализах мочи.
6. Изучить роль неблагоприятных предикторов при поражении почек у больных с коронавирусными пневмониями: уровень СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов в ОАК.
7. Разработать рекомендации для пациентов с выявленными изменениями в общем анализе мочи с целью профилактики развития хронических заболеваний мочевыделительной системы.

#### **Научная новизна**

Впервые проведено ретроспективное исследование выявления патологии мочевыводящей системы по изменению в общем анализе мочи пациентов старше 18 лет с коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией, без летальных исходов, у которых ранее не было изменений в анализах мочи. Установлено, что более чем у трети всех больных коронавирусными пневмониями выявляются изменения в анализах мочи (34,3% больных).

Впервые у пациентов с коронавирусной пневмонией и изменениями в анализах мочи установлен клубочковый характер поражения почек по достоверному превалированию частоты выявления протеинурии над лейкоцитурией в исследуемой группе, без выявления случаев гематурии.

Установлен факт влияния микротробоза почечных сосудов на частоту повреждения почек клубочкового характера у пациентов исследуемой группы по достоверно частому выявлению повышенного уровня Д-димера у 83,3% больных исследуемой группы ( $p$  level = 0,01).

Впервые описано влияние гендерных особенностей на частоту и тяжесть проявлений заболевания: достоверно чаще коронавирусная пневмония выявлена у лиц мужского пола молодого и среднего возраста (18-59 лет) по сравнению с женщинами. Получена четкая тенденция преобладания случаев выявления протеинурии у лиц

мужского пола по сравнению с женщинами, которая достигла достоверности при тяжелом течении заболевания, средний уровень СРБ, который прямо коррелировал с тяжестью заболевания у мужчин при КТ 3 и 4 был достоверно выше, чем у женщин.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Данная диссертационная работа направлена на решение задачи по раннему выявлению патологических изменений мочевыделительной системы у больных коронавирусной пневмонией по изменениям анализов мочи. На основании проведенных клинических и лабораторных исследований были составлены практические рекомендации по амбулаторному наблюдению для прицельного обследования мочевыделительной системы при сохраняющейся протеинурии. Пациентам с выявленной протеинурией рекомендован прием курантила 150 мг в сутки не менее 3-х месяцев с целью улучшения микроциркуляции почечного кровотока, контроль анализов мочи через 1, 2, 3 месяца после выписки из стационара с определением уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после выписки из стационара. В случае сохранения протеинурии и/или снижения функциональной способности почек необходимо консультация нефролога.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Достоверно чаще изменения в анализах мочи установлены при коронавирусной пневмонии умеренной степени тяжести по КТ.
2. Среди изменений ОАМ у пациентов с коронавирусной пневмонией достоверно превалировала частота протеинурии по сравнению с лейкоцитурией, гематурия не выявлена, что доказывает клубочковый характер поражения у данной группы больных.
3. Установлена прямая зависимость уровня Д-димера от степени поражения легких (чем выше поражение, тем выше значение Д-димера), что позволило связать осложнения со стороны мочевыделительной системы, в первую очередь, с повреждением клубочков (микротромбоз) и значительно реже – канальцев.

4. В группу риска по развитию осложнений со стороны мочевыводящей системы следует включать пациентов с протеинурией в возрасте от 45 до 74 лет, мужского пола с наличием сопутствующей патологии (АГ, ГБ, ожирение) при умеренной степени течения коронавирусной пневмонии и при повышении Д-димера в сыворотке крови. Данные пациенты нуждаются в амбулаторном наблюдении после выписки из стационара.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ РУДН, в терапевтических и поликлинических отделениях ГБУЗ МО «НФОБ» и ГБУЗ Департамент здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №24».

**Апробация работы** проведена на расширенном заседании кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 4 октября 2022 г. Основные положения диссертации доложены на XXXVII International Multidisciplinary Conference «Recent Scientific Investigation» (2022).

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов подтверждается объемом выборки (достаточное число историй болезни – 300), значительным объемом клинических и лабораторных данных, полученных от пациентов, использованием современных лабораторных методов, адекватных поставленным задачам, а также применением современных методов статистического анализа. Научные выводы и положения обоснованы. Выводы диссертационной работы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликована 3 научных работы, в изданиях, рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, глав, содержащих обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, клиническую характеристику пациентов, результаты собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и библиографии, содержащей 67 отечественных и 46 иностранных источников. Материалы диссертации изложены на 113 страницах компьютерного текста, иллюстрированы 10 рисунками и 18 таблицами.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** За период с марта 2020 по апрель 2021 гг. проведено ретроспективное исследование; методом случайной выборки были оценены истории болезней 300 больных старше 18 лет без летальных исходов, поступивших в ГБУЗ МО «НФОБ» и ГКБ №24 с диагнозом «Пневмония, ассоциированная с COVID-19» (вирус идентифицирован по результатам ПЦР-теста) и не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы (выписка из протокола №30 заседания Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 17 июня 2021 г.).

В стационаре пациентам проводились следующие лабораторно–инструментальные исследования: клинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, клинический (общий) анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, компьютерная томография легких (КТ), выявление вируса COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из ротоглотки и носоглотки. Из 300 оцененных историй болезней в 103 (34,3%) были выявлены те или иные изменения в анализах мочи, составившие исследуемую группу по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в анализах мочи (группа сравнения).

В нашем исследовании среди 300 пациентов, находившихся в стационаре по поводу коронавирусной пневмонии, преобладали лица мужского пола – 177 (59%) над женским – 123 (41%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат) в основном в возрасте от 45 до 74 лет - 212 (70,6%) человек (45-59 лет – 108 (36%) и 60-74 лет – 104 (34,6%)) достоверно чаще по сравнению с лицами молодого возраста 18-44 года – 51 (17%) и пожилого возраста старше 75 лет – 37 (12,4%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат, в каждом случае). В исследуемой группе пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и изменениями в анализах мочи сохранились те же тенденции по возрасту и полу (таблица 1).

Таблица 1 - Частота распределения больных с коронавирусной пневмонией по полу и возрасту (n, абс., %)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
18–44	36	12	15	5	51	17
45–59	72	24	36	12	108	36
60–74	52	17,3	52	17,3	104	34,6
75–90	17	5,7	20	6,7	37	12,4
ИТОГО	177*	59	123	41	300	100

\*  $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат при сравнении числа женщин и мужчин

В стационаре пациентам проводились следующие лабораторно–инструментальные исследования: клинический (общий) анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (уровень С-реактивного белка, креатинина с оценкой СКФ),

клинический (общий) анализ мочи (ОАМ), коагулограмма – уровень Д-димера, компьютерная томография легких (КТ), выявление вируса COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из ротоглотки и носоглотки.

*Оценка степени поражения легких по КТ ОГК* – в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ, оценивалась степень поражения легких по КТ грудной клетки: КТ-1 – поражение от 1 до 25% легких, КТ-2 – 26-50%, КТ-3 – 51-75% и КТ-4 – более 75% объема поражения легких.

Из 300 оцененных историй болезней в 103 (34,3%) были выявлены те или иные изменения в анализах мочи, составившие исследуемую группу по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в анализах мочи (группа сравнения).

*Назначение лекарственных средств* - по данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13 от 14.10.2021), пациенты при повышении температуры тела > 38 °С получали парацетамол 500-1000 мг. По данным регистра лекарственных средств (РЛС), у парацетамола в качестве побочного действия со стороны мочевыводящей системы может встречаться асептическая пиурия, интерстициальный гломерулонефрит, который на фоне приема препарата может вызывать протеинурию с гематурией (Нефропатии тубулоинтерстициальные, интерстициальный нефрит | EUROLAB | Научные статьи (eurolab-portal.ru).

По данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13 от 14.10.2021), пациенты, находившиеся на лечении в стационаре с целью профилактики ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА получали прямые пероральные антикоагулянты: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. По данным регистра лекарственных средств (РЛС) у ривароксабана и апиксабана отмечена гематурия, в качестве нечасто встречающегося побочного действия со стороны мочевыводящей системы. В нашем исследовании у 103 пациентов с поражением почек при различных степенях КТ в анализах мочи гематурии не было выявлено.

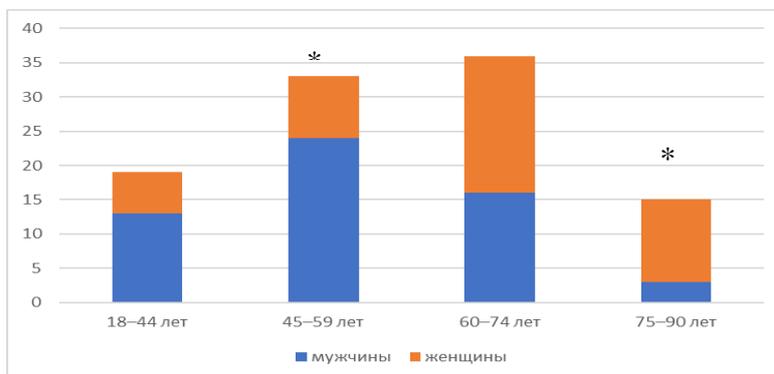
Пациенты с и без поражения почек, имевшие в анамнезе гипертоническую болезнь, принимали антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ, обладающие нефропротективным действием, бета-блокаторы, тиазидоподобные диуретики. Все препараты, по данным реестров, не имели выраженного ятрогенного действия на организм, в том числе почки.

### **Статистический анализ данных**

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf. Числовые данные представлены в абсолютных цифрах и %, средние показатели как  $M \pm SD$ , качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, нормальность распределения – по критерию Шапиро-Уилки. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат.

**Результаты исследования** - среди 103 пациентов наибольшее количество пациентов приходится на возрастную группу от 45 до 74 лет – 69 (66,9%) из 103. Лиц мужского пола было несколько больше, чем женского: 56 (54,4%) и 47 (45,6%), соответственно, но не достоверно, а вот среди молодого и среднего возраста (18-59 лет) достоверно чаще выявлены лица мужского пола, чем женского: 37 и 15 соответственно ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат), в основном за счет преобладания мужчин над женщинами в возрастной группе 45–59 лет: 24 и 9 человек соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат). И

наоборот, среди пожилых больных старше 60 лет – наоборот, достоверно чаще встречались женщины по сравнению с мужчинами – 34 и 19 человек соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат), тоже в основном за счет преобладания уже женского пола над мужским в возрастной группе 75–90 лет – 12 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат).



\* $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат

Рисунок 1. Гендерное соотношение больных в разных возрастных группах, абс.

Как представлено в таблице 2, достоверно чаще всего в нашем исследовании встречались пациенты с коронавирусной пневмонией умеренной степени (152 (50,7%) пациента из 300) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (63 (21%)); а наиболее малочисленной была группа с тяжелой степенью коронавирусной пневмонии (20 (6,6%)) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), отчасти это можно объяснить тем, что в исследование не вошли пациенты из отделения реанимации с тяжелым течением заболевания.

Таблица 2 - Распределение больных согласно данным КТ

Степень поражения легких	Исследуемая группа		Группа сравнения		Всего	
	п	%	п	%	п	%
КТ-1 (легкая)	19	6,3	46	15,3	65	21,7
КТ-2 (умеренная)	57*	19	95*	31,7	152*	50,7
КТ-3 (среднетяжелая)	15	5	48	16	63	21
КТ-4 (тяжелая)	12	4	8*	2,7	20*	6,6
ИТОГО	103	34,3	197	65,7	300	100

\* $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат при сравнении данных в столбце

Наиболее прицельно нами были рассмотрены истории болезней 103 пациентов с выявленными изменениями в анализах мочи. Согласно поставленной задаче исследования, мы регистрировали любые изменения в анализах мочи (таблица 3). В нашей работе было важно оценить характер почечной патологии, так как это определяло дальнейшую тактику ведения пациентов. Достоверно чаще в нашем исследовании выявлялась протеинурия – 93 (90,3%) пациента, чем лейкоцитурия более 10 в поле зрения – 10 (9,7%) больных ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат), гематурия не выявлена в нашем исследовании (таблица 3).

Наиболее часто изменения в анализах мочи (протеинурия и лейкоцитурия) выявлены нами у пациентов с КТ 2 – 57 (55,3%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат): протеинурия у 51 (54,8%) больного ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат, среди всех случаев больных с протеинурией и лейкоцитурией – у 6 (60%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат, среди всех случаев с лейкоцитурией) (% высчитан в обоих случаях от количества пациентов с протеинурией и лейкоцитурией – 103). Оценивая протеинурию, установлено, что достоверно чаще она была минимальной или умеренной (до 0,9 г/л) – 53 (57%) всех

случаев протеинурии ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), достоверно реже выявлена массивная протеинурия – 5 (5,4%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат).

Таблица 3 - Частота выявления патологии в ОАМ у пациентов исследуемой группы в зависимости от КТ, абс.

Степень поражения легких	Протеинурия (г/л)					Лейкоцитурия (в п/зр) >10	Всего
	минимальная (0,05-0,4)	умеренная (0,5-0,9)	выраженная (1,0-2,9)	массивная (>3,0)	Всего		
КТ 1	4	7	6	0	17	2	19
КТ 2	17	13	18	3	51×	6×	57
КТ 3	3	4	5	2	14	1	15
КТ 4	3	2	6	0	11	1	12
Всего	27° (29%)	26° (28%)	35° (37,6%)	5*° (5,4%)	93* (90,3%)	10* (9,7%)	103 (100%)

° - % от числа пациентов с протеинурией – 93 человека

\* -  $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат, при сравнении в строке

× -  $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат, при сравнении в столбце

Учитывая полученные данные, можно сказать, что поражение почек у пациентов носило клубочковый характер. В таблице 4 представлена частота выявления патологии в ОАМ при различной тяжести коронавирусной пневмонии в зависимости от пола. Мы получили четкую тенденцию преобладания выявления протеинурии у лиц мужского пола в исследовании – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ( $p = 0,057$ , критерий хи-квадрат), которая достигла достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат).

Таблица 4 - Частота выявления патологии в ОАМ по тяжести при коронавирусной пневмонии в зависимости от пола, абс.

Степень поражения легких по КТ	Протеинурия (г/л)			Лейкоцитурия (более 10 в п/зр)			Всего
	мужчины	женщины	Всего	мужчины	женщины	Всего	
КТ 1	10 (52,6%)	7 (36,8%)	17	1 (5,3%)	1 (5,3%)	2	19
КТ 2	26 (45,6%)	25 (43,9%)	51	2 (3,5%)	4 (7%)	6	57
КТ 3	8 (53,3%)	6 (40%)	14	-	1 (6,7%)	1	15
КТ 4	9* (75%)	2 (16,7%)	11	-	1 (8,3%)	1	12
Всего	53° (51,4%)	40 (38,8%)	93	3 (2,9%)	7 (6,8%)	10	103 (100%)

\*  $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат при сравнении числа мужчин и женщин,

°  $p = 0,057$ , критерий хи-квадрат при сравнении числа мужчин и женщин

В таблице 5 представлены средние значения протеинурии и лейкоцитурии в группе КТ 1 в зависимости от пола. Оказалось, что у мужчин более высокие значения протеинурии (достоверности получено не было).

Т.о., мы убедились, что у пациентов с коронавирусной пневмонией легкого течения в анализах мочи значительно превалировала протеинурия над лейкоцитурией: 17 и 2 больных соответственно (однако достоверности получено не было) и можно сказать, что

поражение почек в этой группе пациентов преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 5 - Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 1 в зависимости от пола

КТ1				
Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Мужчины				
Протеинурия, г/л (n=10)	9,9	-10,3	30,2	0,8
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,9	6,04	9,6	2,1
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=7)	0,7	0,3	1,2	0,2
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	9,9	6,4	13,4	1,5

Таблица 6 - Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 2 в зависимости от пола

Мужчины				
Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Протеинурия, г/л (n=26)	0,9	0,6	1,14	0,13
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=2)	8,3	7,3	9,3	0,49
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=25)	4,5*	-2,61	11,5	3,4
Лейкоцитурия, абс. в поле зрения (n=4)	6,8	5,7	7,8	0,5

\* $p < 0,05$ , критерий t-Стьюдента при сравнении мужчин и женщин

Как представлено в таблице 6, средние значения лейкоцитурии у пациентов в группе с КТ2 находятся в пределах нормальных величин (до 10 в поле зрения) без гендерной разницы, а вот по показателю среднего уровня протеинурии выявлена достоверная разница между мужчинами и женщинами: у мужчин достоверно чаще выявлялась умеренная степень протеинурии, у женщин – массивная.

Т.о., в группе пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения протеинурия занимала ведущее место (более выражена у женщин), и поражение почек в этой группе пациентов также преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 7 - Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 3 в зависимости от пола

Мужчины				
Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Протеинурия, г/л (n=8)	1,7	0,6	2,8	0,5
Лейкоцитурия, В поле зрения	8,5	3,8	13,3	1,99
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=6)	1,04	-0,11	2,2	0,5
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,4	3,33	11,5	1,7

В группе пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелого течения КТ 3 у большей части пациентов (93,3%) выявлялась выраженная протеинурия без гендерной разницы (таблица 7). Учитывая полученные данные, можно сказать, что поражение почек в этой группе пациентов преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 8 - Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 4 в зависимости от пола

Мужчины				
Переменная	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Протеинурия, г/л (n=9)	0,9	0,6	1,3	0,16
Лейкоцитурия, В поле зрения (n=2)	8,6	4,6	12,6	1,7
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=2)	0,4	-0,9	1,71	0,299
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,7	4,04	11,4	0,85

В группе пациентов с КТ4 (таблица 8) протеинурия в анализах мочи выявлялась у 11 пациентов (91,7%), носила минимальный характер у женщин и умеренный – у мужчин (таблица 11). Средние значения достоверно отличались от показателей в других группах – были значительно меньше. Полученные данные в этой группе соответствуют установленным ранее – поражение почек при КТ 4 носило клубочковый характер.

Зависимость протеинурии (уровень выраженности протеинурии) от степени КТ представлена на графике (рисунок 2).

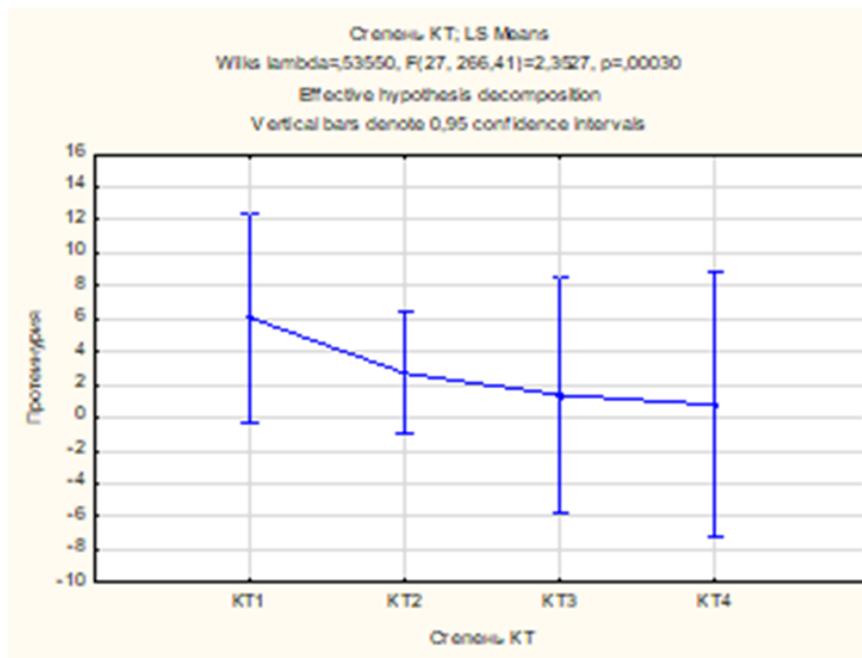


Рисунок 2. Зависимость протеинурии (г/л) от степени КТ 1-4 (n=93)

Для оценки вклада тромбообразования в развитии патологии мы изучали в группах уровни Д-димера и тромбоцитов крови.

Таблица 9 - Уровень Д-димера в группе пациентов с изменениями в ОАМ в зависимости от тяжести коронавирусной пневмонии КТ 1-4.

Степень поражения легких	Д-димер (нг/мл)			Всего
	до 250	400-600	выше 600	
КТ-1	8	7	4	19
КТ-2	6	37*	14*	57
КТ-3	1	5	9	15
КТ-4	1	2	9*	12
Всего	16	51*	36*	103

\* $p < 0,01$  –при сравнении при определенной степени тяжести КТ (в строке)

При исследовании получены следующие данные: при КТ 1 уровень Д-димера достоверно чаще находился на уровне до 600 нг/мл – 15 (87,5%) случаев ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), при КТ 2 – достоверно чаще на уровне от 400 до 600 нг/мл – 37 (64,9%) случаев ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а выше 600 нг/мл – достоверно чаще, чем на уровне до 250 нг/мл – 14 (24,6%) и 6 (10,5%) соответственно ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат). Среди всех случаев КТ 4 достоверно чаще выявлен уровень Д-димера выше 600 нг/мл – 9 (75%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат) (таблица 9). Стоит отметить, что уже с КТ 2 достоверно чаще выявлялся уровень выше 600 нг/мл (достоверно при КТ 2 и КТ 4), при КТ 1 и 2 Д-димер на уровне до 250 нг/мл выявлен у 14 – 87,5% всех случаев (16) с таким уровнем Д-димера ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а при КТ 3 и 4, наоборот, в большинстве случаев выявлен уровень выше 600 нг/мл – 18 (88,9% всех случаев выявления подобного высокого уровня Д-димера ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат).

Мы получили, что уровень Д-димера напрямую зависит от степени поражения легких: чем выше поражение, тем выше значение Д-димера ( $p = 0,01$ ) (рисунок 3).

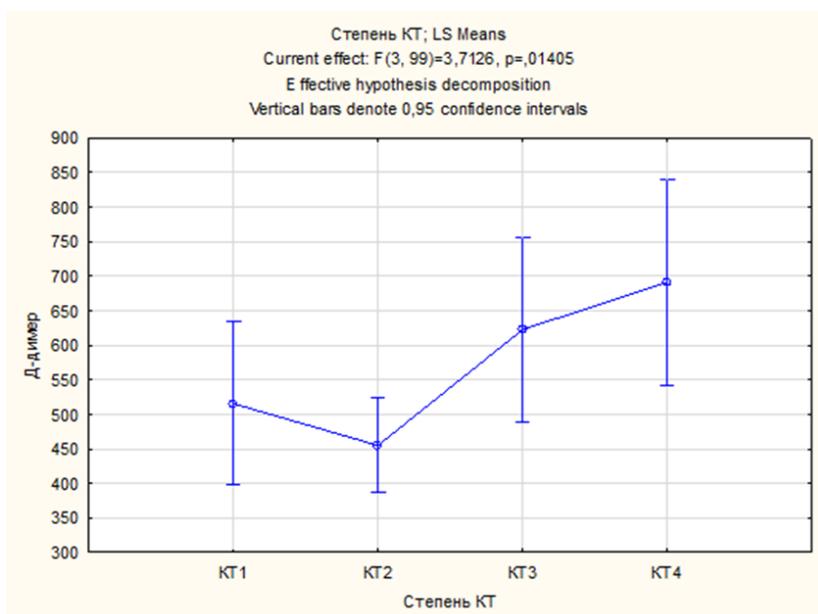


Рисунок 3. Зависимость уровня Д-димера (нг/мл) от степени КТ 1-4 (метод дисперсионного анализа)

При анализе уровня тромбоцитов ОАК больных установлено, что тромбоцитоз (содержание более 400 000 на кубический миллиметр) выявлен только у 1 пациента с коронавирусной пневмонией умеренной степени, осложненной поражением почек, в 1 случае отмечена незначительная тромбоцитопения. Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения, осложненной

поражением почек, в 1-м случае отмечена незначительная тромбоцитопения (рисунок 4). Изменения данных показателей свидетельствовало о значительной вирусной нагрузке.

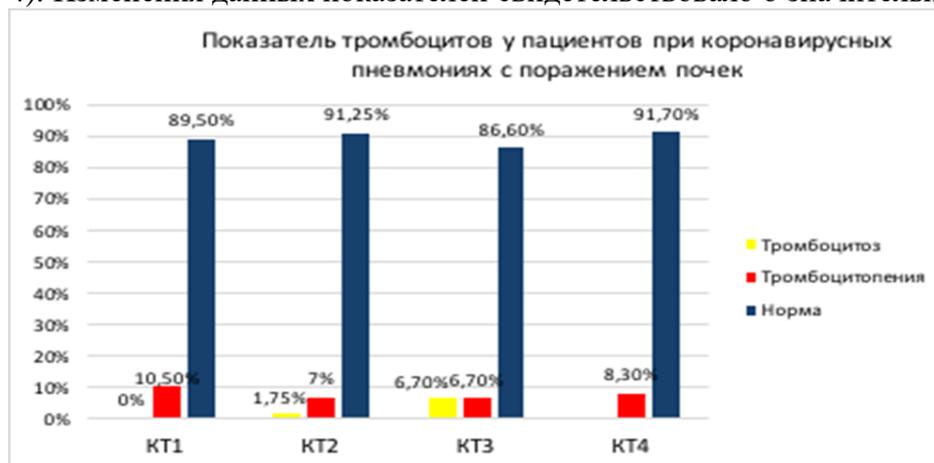


Рисунок 4. Соотношение тромбоцитоза, тромбоцитопении и нормального уровня тромбоцитов у больных в зависимости от степени тяжести КТ, %

Из всего вышеизложенного следует, что клубочковая протеинурия, выявляемая у пациентов с коронавирусной пневмонией, связана в подавляющем большинстве случаев с микротромбозом почечных сосудов, что подтверждается литературными данными по результатам аутопсийного материала [Su H., et al., 2020], а при подозрении на микротромбоз почечных сосудов следует, в первую очередь, ориентироваться на показатели уровня содержания Д-димера сыворотки крови.

На рисунке 5 представлена зависимость содержания тромбоцитов от степени поражения легких у пациентов в исследовании по данным КТ (n=300, p=0,42663).

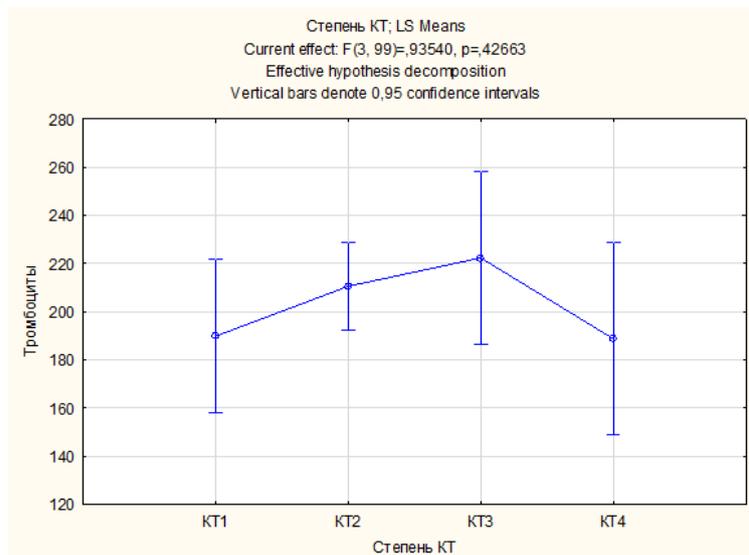


Рисунок 5. Зависимость содержания тромбоцитов от степени поражения легких по данным КТ (метод дисперсионного анализа)

Рисунок наглядно показывает, что по уровню тромбоцитов судить об их влиянии на почечную патологию не представляется возможным.

Анализируя данные по отдельным группам тяжести КТ, у 17 (89,5%) пациентов с коронавирусной пневмонией легкой степени течения, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 10 (58,8%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 514 до 1484 нг/мл. У 7 (41,2%) пациентов уровень Д-димера находился в пределах референсных значений. У одного пациента этой группы выявлена лейкоцитурия,

Д-димер у данного пациента не был повышен, также у одного пациента этой группы выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было, Д-димер у данного пациента не был повышен. Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента, у 2 (10,5%) отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 48 (84,2%) пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 42 (87,5%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 260 до 1484 нг/мл. У 6 (12,5%) пациентов уровень Д-димера находился в пределах референсных значений, у 6 (10,5%) пациентов этой группы выявлена умеренная лейкоцитурия, уровень Д-димера у данных пациентов был повышен, находился в пределах от 280 нг/мл до 650 нг/мл. У 3 (5,3%) пациентов выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было. Тромбоцитоз выявлен у одного пациента, в 4 (7%) случаях отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 14 (93,3%) пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелой степени течения КТ 3, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 13 (92,9%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 479 до 757 нг/мл. У 1 (7,1%) пациента уровень Д-димера находился в пределах референсных значений, у одного пациента выявлена лейкоцитурия, Д-димер у данного пациента не был повышен. Тромбоцитоз выявлен у одного пациента данной группы, у 1 отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 11 (91,7%) пациентов с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения КТ 4, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 10 (90,9%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 456 до 1400 нг/мл. У 1 (9,1%) пациента уровень Д-димера находился в пределах референсных значений. У одного пациента этой группы выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было, Д-димер у данного пациента был несколько повышен (300 нг/мл). Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения, осложненной поражением почек, в 1 случае отмечена незначительная тромбоцитопения.

Данных за инфекционно-воспалительное поражение почек по результатам бактериологических посевов у больных получено не было.

Таблица 10 - Уровень креатинина в исследуемой группе пациентов в зависимости от степени тяжести КТ, мкмоль/л

Степень тяжести	Креатинин, 62,0-106,0 мкмоль/л	Креатинин, >106,0 мкмоль/л	Всего
КТ-1 (легкая степень)	14*	5	19
КТ-2 (умеренная степень)	51*	6	57
КТ-3 (среднетяжелая степень)	13*	2	15
КТ-4 (тяжелая степень)	11*	1	12
Всего	89*	14	103

\* $p < 0,01$  – критерий хи-квадрат при сравнении данных в строке

При рассмотрении исследуемой группы (n=103) выявлено, что вне зависимости от степени тяжести поражения КТ, достоверно чаще встречался уровень креатинина в референсном интервале 62,0-106,0 мкмоль/л ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а повышенный уровень креатинина более 106 мкмоль/л выявлялся достоверно более часто при КТ 1 и 2 – 11 (78,6% всех случаев подобного уровня креатинина) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат) (таблица 10). Нарушение выведения креатинина возможно в результате поражения почек (в результате острого гломерулонефрита, закупорке мочевыводящих путей, токсического поражения почек, травме обеих почек), хроническая почечная недостаточность (при хронических инфекциях, интоксикациях, гипертонической болезни, амилоидозе почек)

или при приеме некоторых лекарственных препаратов, обладающих негативным влиянием на систему почек (антибиотики, сульфаниламидные препараты) [Остроумова О.Д., и др., 2021]. Однако однократное (без динамики) измерение уровня креатинина в сыворотке крови не отражает изменения СКФ в реальном времени, поскольку креатинин имеет способность накапливаться с течением времени. Принимая во внимание большие показатели функционального резерва почек у здоровых людей и переменные показатели почечного резерва у пациентов с легкими и средними формами заболевания, нельзя считать уровень креатинина чувствительным маркером [Alan S.L.Yu., 2020].

В любом случае, изменение уровня креатинина в анализе крови должно быть направлением на более глубокое обследование организма и может служить первым симптомом какого-либо заболевания почек. В нашем исследовании нет динамических данных содержания креатинина и судить о его нормализации не представляется возможным. В таблице 14 представлен уровень содержания СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) в зависимости от степени КТ.

Таблица 11 - Уровень содержания СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) в зависимости от степени КТ

Степень КТ	М	N, абс.	% Valid N	SD
КТ2	76,087719	57	55,339806	17,202866
КТ1	69,789474	19	18,446602	19,937622
КТ3	74,266667	15	14,563107	28,166512
КТ4	81,583333	12	11,650485	14,080666
Исследуемая группа	75,300971	103	100,000000	19,331390

При построении зависимости уровня СКФ от степени КТ достоверных данных не получено (рисунок 6).

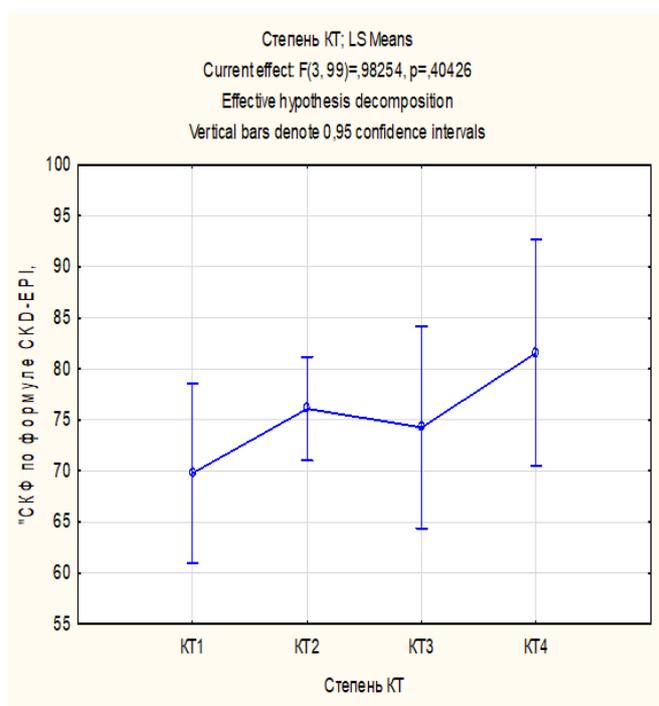


Рисунок 6. Зависимость СКФ от степени КТ (дисперсионный анализ) (n=103)

В нашем исследовании мы обратили внимание на выраженные изменения анализа крови у пациентов по уровню содержания лейкоцитов и лимфоцитов, что проявлялось в основном лимфопенией и лейкопенией (таблица 12).

Таблица 12 - Встречаемость лейкопении и лейкоцитоза у больных в исследовании

КТ	Лейкопения	Лейкоцитоз	Норма	Всего
У пациентов группы сравнения (n=197)				
КТ1	11 (24%)	14 (30,4%)	21 (45,7%)	46
КТ2	37 (38,9%)	28 (29,5%)	30 (31,6%)	95
КТ3	22 (45,8%)	14 (29,2%)	12 (25%)	48
КТ4	6 (75%)	2 (25%)	0	8
Всего	76	58	63	197
У пациентов исследуемой группы (n=103)				
КТ1	0	8 (42,1%)	11 (57,9%)	19
КТ2	5 (8,8%)	15 (26,3%)	37 (64,9%)	57
КТ3	1 (6,7%)	3 (20%)	11 (73,3%)	15
КТ4	1 (8,3%)	5 (41,7%)	6 (50%)	12
Всего	7	31*	65*	103

\* $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат при сравнении в строке

Лейкопения при коронавирусе снижает функционирование иммунной системы человека, что дает нам возможность говорить о подавлении иммунитета у пациентов с коронавирусной пневмонией. Лейкопения определялась в обеих группах, но в исследуемой группе достоверно чаще выявлялись нормальные показатели, чем измененные – 65 (63,1%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а лейкоцитоз – достоверно чаще, чем лейкопения – 31 (30,1%) и 7 (6,8%) соответственно ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат) (таблица 12).

Многие авторы склонны считать лимфопению маркером тяжелой формы COVID-19, на это указывает ряд мета-анализов [Хуан И., Праната Р., 2020]. Так, анализ данных 3099 пациентов показал более низкое количество лимфоцитов у пациентов, которые умерли ( $p < 0,001$ ), перенесли ОРДС ( $p < 0,001$ ), попали в отделения интенсивной терапии ( $p = 0,02$ ) и имели тяжелую форму COVID-19 ( $p < 0,001$ ) (пороговое значение  $\leq 1100$  клеток в мкл).

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании в группе сравнения частота лимфопении у больных значительно возрастает от КТ 1 до КТ 3-4: 32,6%-50,5%-93,8-87,5% соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат). В исследуемой группе частота лимфопении также возрастает от КТ 1 до 4: 21%-21,1%-40%-41,7%, однако выявляется достоверно реже по сравнению с пациентами без патологии почек ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат). В этой группе гораздо чаще встречаются нормальные показатели содержания

лимфоцитов: 63%-61%-60%-58,3% (достоверно чаще по сравнению с пациентами без патологии почек ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат)).

Однако при проведении дисперсионного анализа зависимости уровня содержания лимфоцитов (абс.) от степени КТ у всех пациентов ( $n=300$ ) установлена только тенденция ( $p=0,05264$ ) снижения содержания лимфоцитов от КТ 1 до КТ 4 (рисунок 7).

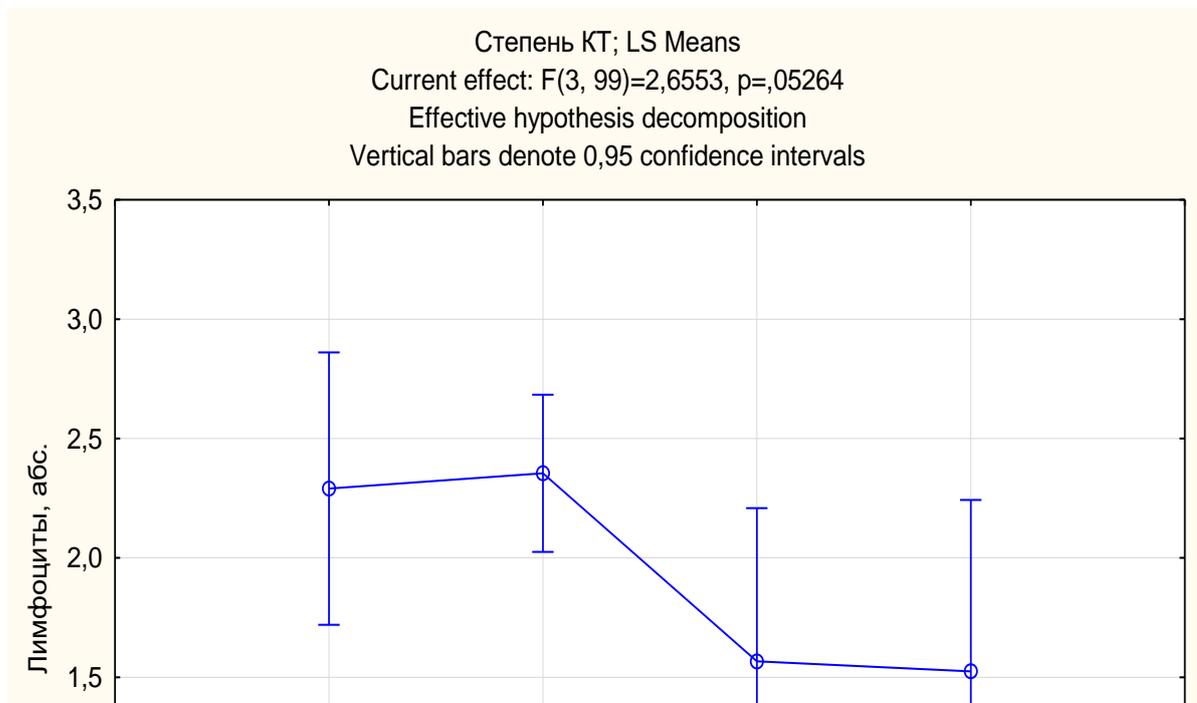


Рисунок 7. Зависимость уровня содержания лимфоцитов (абс.) от степени КТ у всех пациентов ( $n=300$ , метод дисперсионного анализа)

При сравнении данных ОАК у пациентов с пневмонией, ассоциированной COVID-19, с поражением почек и без поражения почек, следует отметить, что лейкопения и лимфопения определялась в обеих группах, и даже у пациентов без поражения почек встречались чаще, и эти результаты убеждают нас, что не играют роли в развитии почечного повреждения, а являются маркёрами вирусного заболевания, то есть коронавирусной пневмонии.

В нашем исследовании изучен уровень СРБ (таблица 13). На рисунке 10 построена зависимость показателя СРБ от степени поражения легких по КТ: достоверно установлено, что чем выше поражение КТ, тем выше значение СРБ ( $p = 0,017$ ), что соответствует данным литературы. При этом обращает на себя внимание явное достоверное различие показателей в зависимости от пола – у женщин значения в группах КТ 3 и 4 достоверно меньше. В литературе есть мнение, что тяжесть течения заболевания коронавирусной пневмонии зависит от пола – у женщин подозревают протекторное влияние эстрогенов, есть даже такой вариант экспериментальной терапии кожным пластырем с эстрогеном [Harrison P., 2020; Moradi F., et al., 2020].

Таблица 13 - Средние значения СРБ у пациентов в группах в зависимости от степени КТ

Степень КТ	М	ДИ (95%)		SD
Общее значение n=300	55,2699	44,2981	66,2417	5,53154
1 (мужчины, n=11)	28,8818	14,4443	43,3194	6,4796
1 (женщины, n=8)	35,7000	4,1899	67,2101	13,32562
2 (мужчины, n=28)	52,1393	31,8243	72,4543	9,90092
2 (женщины, n=29)	49,9069	34,6546	65,1592	7,44592
3 (мужчины, n=8)	89,4750	6,9568	171,9932	34,89697
3 (женщины, n=7)	53,7000*	-1,1981	108,5981	22,43568
4 (мужчины, n=9)	115,8000	61,7478	169,8522	23,43978
4 (женщины, n=3)	23,43978*	23,43978	23,43978	3,9939

\* $p < 0,05$ , критерий t-Стьюдента по сравнению мужчин с женщинами в группе тяжести

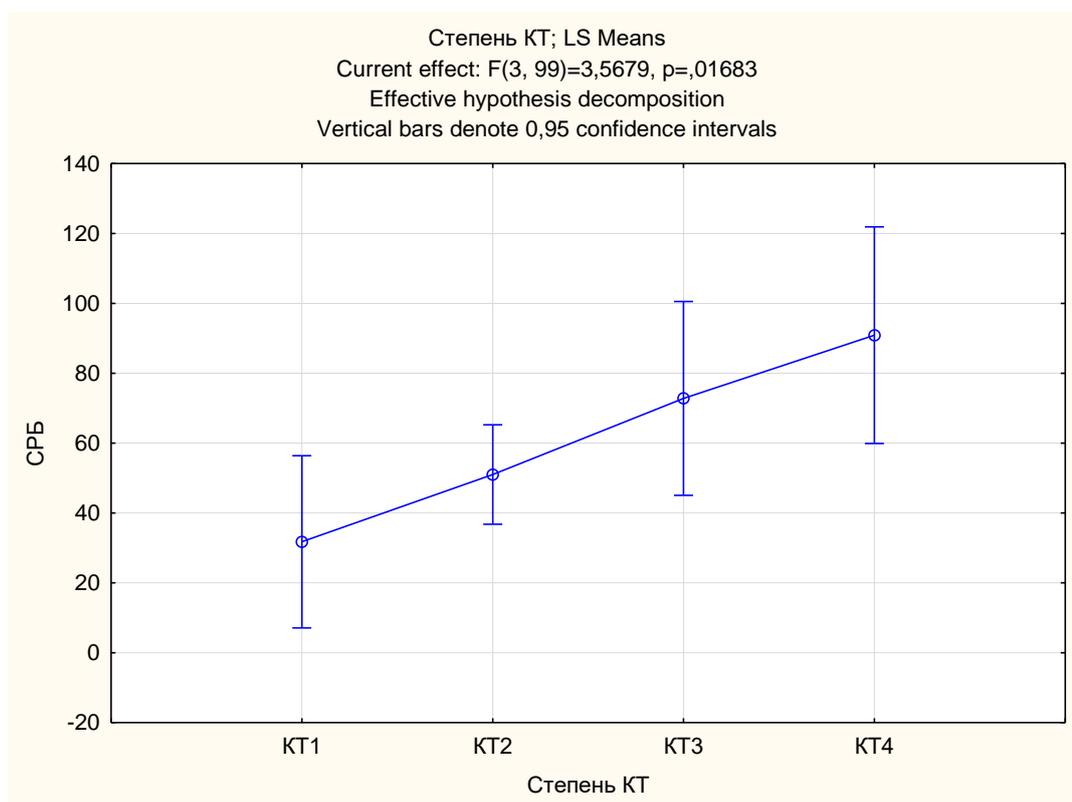


Рисунок 10. Зависимость показателя СРБ от степени поражения легких по КТ (метод дисперсионного анализа).

Так как ранее описывалось наиболее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у людей с сопутствующей патологией, мы оценили частоту выявления таковой у наших больных (таблица 14).

Таблица 14 - Частота выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с коронавирусной пневмонией, абс.

Сопутствующие заболевания	Исследуемая группа (n=103)	Группа сравнения (n=197)	Всего
ГБ	34*	41*	75*
СД	14	14	28
ИБС. Стенокардия	0	5	5
ИБС. ПИКС	0	4	4
ХОБЛ	1	4	5
Бронхиальная астма	1	2	3
Хронический бронхит	1	0	1
Желчнокаменная болезнь	0	4	4
Хронический панкреатит	1	0	1
Хронический гастрит	2	0	2
Язвенная болезнь желудка	1	4	5
Гипотиреоз	1	4	5
Ожирение	8	14	22
Анемия	0	3	3
Онкозаболевания	1	4	5
Ревматоидный артрит	0	2	2
Всего с патологией	65°	105	170°
Без сопутствующей патологии	38	92	130

\* $p < 0,01$  – критерий хи-квадрат при сравнении данных внутри группы (в столбце)

°  $p < 0,01$  – критерий хи-квадрат при сравнении с числом без сопутствующей патологии

Получили, что у большей части из 300 больных с коронавирусной пневмонией была выявлена сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), достоверно чаще в исследуемой группе – 65 (63,1%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат) при сравнении с числом без сопутствующей патологии. Наиболее часто у пациентов исследуемой группы выявлялись СД – 34 (33%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (13,6%) и ожирение – 8 (7,8%), в группе сравнения наблюдалась подобная картина: 41 (20,8%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (7,1%) и ожирение – 14 (7,1%). Учитывая полученные данные по достоверно более частому выявлению в исследуемой группе сопутствующей патологии, мы разделили всех больных ( $n=300$ ) для анализа на группы в зависимости от КТ и на подгруппы в зависимости от наличия сопутствующей патологии (подгруппа 1 – есть сопутствующая патология, подгруппа 2 – нет).

Установлено, что в группе пациентов с коронавирусной пневмонией легкой степени течения (КТ1) в первой подгруппе (10 (52,6%) пациентов) у 3 больных в анамнезе был СД, у 5 – ГБ и у 2 – сочетание СД и ГБ. У 9 (90%) пациентов этой подгруппы выявлена протеинурия от 0,3 до 1,210 г/л. Во второй подгруппе находилось 9 пациентов (47,4%). У 8 пациентов из этой подгруппы протеинурия находилась в пределах от 0,270 до 1,710 г/л, при этом частота выявления протеинурии у пациентов первой и второй подгруппы достоверно не имела различий: 90 и 88,9% соответственно ( $p > 0,05$ , критерий хи-

квадрат). У 1 пациента изменений в анализах мочи не было. По 1 пациенту в каждой подгруппе имели умеренную лейкоцитурию, гематурии не было.

В группе пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения (КТ 2) в первой подгруппе из 23 (40,4%) пациентов в анамнезе у 3 был СД, у 15 – ГБ, у 5 – сочетание СД и ГБ. У 18 (78,3%) пациентов этой подгруппы выявлена протеинурия от 0,2 до 1,960 г/л. Умеренная лейкоцитурия отмечалась у 4 (17,4%) пациентов, у 1 (4,3%) пациента изменений в анализах мочи не отмечалось. Во второй подгруппе находились 34 (59,6%) пациента, у 30 (88,2%) из них выявлена протеинурия в пределах 0,2 до 1,970 г/л. Умеренная лейкоцитурия отмечалась у 2 (5,9%) пациентов. У 2 (5,9%) пациентов изменений в анализах мочи не отмечалось. Т.о. протеинурия у пациентов и первой и второй подгруппы выявлялась достоверно чаще (78,3 и 88,2% пациентов соответственно), чем лейкоцитурия (17,4 и 5,9% больных соответственно) ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат, в обоих случаях). Однако разницы между подгруппами по частоте выявления различных изменений в ОАМ не было получено.

В группе пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелой степени течения в первую подгруппу вошли 4 (26,7%) пациента с ГБ, 3 – с СД в анамнезе, 1 – с сочетанием СД и ГБ. У 3 (75%) пациентов этой подгруппы выявлена протеинурия в пределах от 0,5 до 3,6 г/л. У 1 пациента выявлена умеренная лейкоцитурия. Во второй подгруппе находились 11 (73,3%) пациентов, у всех выявлена протеинурия от 0,3 до 4,25 г/л. Значимой лейкоцитурии более 10 в поле зрения не отмечалась ни у одного больного, средние значения также соответствовали норме в обеих подгруппах (таблица 11) без гендерной разницы.

В первую подгруппу пациентов с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения КТ 4 вошли 3 (25%) пациентов с сопутствующей ГБ. У всех пациентов данной подгруппы в анализах мочи обнаружена протеинурия в пределах от 0,32 г/л до 1,500 г/л. Во второй подгруппе находилось 9 (75%) пациентов, у 8 из них протеинурия находилась в пределах 0,3 до 1,620 г/л, у 1 пациента (11,1%) изменений в анализах мочи не было. Достоверной разницы по частоте выявления изменений в анализе мочи между подгруппами не было ( $p > 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании болели коронавирусной пневмонией в основном лица мужского пола – 177 (59%), женского – 123 (41%) ( $p < 0,01$ ), в основном в возрасте от 45 до 74 лет – 212 (70,6%) человек (45-59 лет – 108 (36%) и 60-74 лет – 104 (34,6%)) достоверно чаще по сравнению с лицами молодого возраста 18-44 года – 51 (17%) и пожилого возраста старше 75 лет – 37 (12,4%) ( $p < 0,01$  в каждом случае).

Достоверно чаще всего в нашем исследовании встречались пациенты с коронавирусной пневмонией умеренной степени (152 (50,7%) пациента из 300) ( $p < 0,01$ ), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (63 (21%)); а наиболее малочисленной была группа с тяжелой степенью коронавирусной пневмонии (20 (6,6%)) ( $p < 0,01$ ).

Из 300 пациентов – у 103 (34,3%) наблюдались изменения в анализах мочи, данные пациенты составили исследуемую группу. В исследуемой группе пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и изменениями в анализах мочи сохранились те же тенденции по возрасту и полу: наибольшее количество пациентов приходится на возрастную группу от 45 до 74 лет – 69 (66,9%) из 103. Лиц мужского пола было несколько больше, чем женского: 56 (54,4%) и 47 (45,6%), соответственно, но не достоверно, а вот среди молодого и среднего возраста (18-59 лет) достоверно чаще выявлены лица мужского пола, чем женского: 37 и 15 соответственно ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат), в основном за счет преобладания мужчин над женщинами в возрастной группе среднего возраста 45-59 лет: 24 и 9 человек соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат). И наоборот, среди

пожилых больных старше 60 лет достоверно чаще встречались женщины – 34 и 19 человек соответственно ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат), тоже в основном за счет преобладания уже женского пола над мужским в возрастной группе 75-90 лет – 12 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат).

Изучая истории болезней 103 пациентов с выявленными изменениями в анализах мочи, мы установили, что достоверно чаще в исследуемой группе выявлялась протеинурия – у 93 (90,3%), чем лейкоцитурия более 10 в поле зрения – у 10 (9,7%). Наиболее часто изменения в анализах мочи (протеинурия и лейкоцитурия) выявлены нами у пациентов с КТ 2 – 57 (55,3%) ( $p < 0,01$ ): протеинурия у 51 (54,8%) больного ( $p < 0,01$  среди всех случаев больных с протеинурией и лейкоцитурия - у 6 (60%) ( $p < 0,01$  среди всех случаев лейкоцитурии) (% высчитан в обоих случаях от количества пациентов с протеинурией и лейкоцитурией). Оценивая протеинурию, установлено, что достоверно чаще она была минимальной или умеренной (до 0,9 г/л) – 53 (57%) всех случаев протеинурии ( $p < 0,01$ ), достоверно реже выявлена массивная протеинурия – 5 (5,4%) ( $p < 0,01$ ).

Уточнение характера почечной патологии ценно для определения дальнейшей тактики введения больного. В нашем исследовании осложнения со стороны мочевыделительной системы были связаны, в первую очередь, с повреждением клубочков.

Мы получили, что уровень Д-димера напрямую зависит от степени поражения легких: чем выше поражение, тем выше значение Д-димера ( $p = 0,01$ ). Повышенный уровень Д-димера встречался в 83,3% (75) случаев из всех пациентов с клубочковым характером поражения почек, из чего следует, что клубочковая протеинурия, выявляемая у пациентов с коронавирусными пневмониями, связана в подавляющем большинстве случаев с микротромбозом почечных сосудов.

Мы получили четкую тенденцию преобладания частоты выявления протеинурии у лиц мужского пола в исследовании – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ( $p = 0,057$ , критерий хи-квадрат), которая достигла уровня достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ( $p < 0,05$ , критерий хи-квадрат).

Среди пациентов в группе с умеренным течением заболевания по показателю среднего уровня протеинурии выявлена достоверная разница между мужчинами и женщинами: у мужчин достоверно чаще выявлялась умеренная степень протеинурии, у женщин – массивная.

Установлено, что по уровню тромбоцитов судить об их влиянии на почечную патологию не представляется возможным в виду выявления отклонений всего у 10 пациентов (11,1%). Тромбоцитопению и тромбоцитоз следует рассматривать в числе биологических маркеров COVID-19. Лейкопения и лимфопения определялись в обеих группах, в исследуемой группе достоверно чаще выявлялись нормальные показатели, чем измененные – 65 (63,1%) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а лейкоцитоз – достоверно чаще, чем лейкопения – 31 (30,1%) и 7 (6,8%) соответственно ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат). Данные результаты свидетельствуют, что показатели уровня лейкоцитов и лимфоцитов не играют роли в развитии почечного повреждения и скорее являются маркерами вирусного заболевания, то есть коронавирусной пневмонии.

При рассмотрении исследуемой группы ( $n = 103$ ) выявлено, что вне зависимости от степени тяжести поражения КТ, достоверно чаще встречался уровень креатинина в референсном интервале 62,0-106,0 мкмоль/л ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат), а повышенный уровень креатинина более 106 мкмоль/л выявлялся достоверно более часто при КТ 1 и 2 – 11 (78,6% всех случаев подобного уровня креатинина) ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат). Однако однократное (без динамики) измерение уровня креатинина в сыворотке крови не отражает изменения СКФ в реальном времени, поскольку креатинин имеет способность накапливаться с течением времени.

Достоверно установлено, что чем выше поражение КТ, тем выше значение СРБ ( $p=0,017$ ), что соответствует данным литературы. При этом обращает на себя внимание явное достоверное различие показателей в зависимости от пола – у женщин значения в группах КТ 3 и 4 достоверно меньше. В литературе есть мнение, что тяжесть течения заболевания коронавирусной пневмонии зависит от пола – у женщин подозревают протекторное влияние эстрогенов, есть даже такой вариант экспериментальной терапии кожным пластырем с эстрогеном.

У большей части из 300 больных с коронавирусной пневмонией была выявлена сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%) ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат), достоверно чаще в исследуемой группе – 65 (63,1%) ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат) при сравнении с числом без сопутствующей патологии. Наиболее часто у пациентов исследуемой группы выявлялись СД – 34 (33%) ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (13,6%) и ожирение – 8 (7,8%), в группе сравнения наблюдалась подобная картина: 41 (20,8%) ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (7,1%) и ожирение – 14 (7,1%).

Таким образом, следует обращать пристальное внимание на группу пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с риском развития осложнений со стороны мочевыделительной системы. В группу риска следует включать пациентов с протеинурией в возрасте от 45 до 74 лет, мужского пола с наличием сопутствующей патологии (АГ, ГБ, ожирение) при умеренной степени течения коронавирусной пневмонии и при повышении Д-димера в сыворотке крови. Данные пациенты нуждаются в амбулаторном наблюдении после выписки из стационара.

## ВЫВОДЫ

1. У трети всех больных коронавирусными пневмониями выявляются изменения в анализах мочи (34,3% больных), достоверно чаще у больных коронавирусными пневмониями мужского пола молодого и среднего возраста (18-59 лет): 37 мужчин и 15 женщин соответственно ( $p<0,001$ , критерий хи-квадрат).
2. Изменения общего анализа мочи достоверно чаще встречаются у пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени тяжести по КТ – КТ 2 - 152 (50,7%) пациента из 300 ( $p<0,01$ ), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (КТ 1 – 65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (КТ 3 – 63 (21%)); и достоверно реже всего при тяжелой степени коронавирусной пневмонии (КТ 4 – 20 (6,6%)) ( $p<0,01$  критерий хи-квадрат).
3. Достоверно часто у больных коронавирусной пневмонией одновременно выявлялась сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%,  $p<0,01$ , критерий хи-квадрат при сравнении с числом без сопутствующей патологии – 130 человек) с сохранением данного факта в исследуемой группе с изменениями в общем анализе мочи – 65 (63,1%) и 38 (36,9%) пациентов ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат); чаще всего при этом выявляли ГБ (достоверно чаще в общей группе больных и в исследуемой группе пациентов ( $p<0,01$ , критерий хи-квадрат), СД и ожирение).
4. У пациентов с коронавирусной пневмонией и изменениями в анализах мочи установлен клубочковый характер поражения почек: протеинурия достоверно превалировала в исследуемой группе (93 (90,3%) больных) над лейкоцитурией (10 (9,7%) больных) ( $p<0,05$ , критерий хи-квадрат) и достоверно чаще носила минимальный или умеренный характер (до 0,9 г/л) – 53 (57%) всех случаев протеинурии ( $p<0,01$ ), достоверно реже всего выявлялась массивная протеинурия – 5 (5,4%) ( $p<0,01$ ); гематурии не зафиксировано у пациентов.
5. Получена четкая тенденция преобладания числа случаев протеинурии у лиц мужского пола в исследовании по сравнению с женщинами – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ( $p = 0,057$ , критерий хи-квадрат), которая достигла достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ( $p<0,05$ , критерий хи-квадрат).

6. В основе повреждения почек клубочкового характера лежит микротромбоз почечных сосудов: Д-димер повышен в 83,3% случаев ( $p$  level = 0,01).

7. Установлено, что показатели ОАК не играют роли в развитии почечного повреждения и являются маркерами течения вирусного заболевания, вызванного COVID-19, при этом достоверно установлено повышение значений СРБ с увеличением тяжести КТ ( $p = 0,017$ ), при этом у женщин в группах КТ 3 и 4 значения СРБ были достоверно меньше.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с выявленной протеинурией во время госпитализации по поводу коронавирусной пневмонии и сохраняющейся после выписки из стационара рекомендовано амбулаторное наблюдение для прицельного обследования мочевыделительной системы.
2. Пациентам с выявленной протеинурией рекомендован прием курантила 150 мг в сутки не менее 3-х месяцев с целью улучшения микроциркуляции почечного кровотока.
3. Контроль анализов мочи через 1, 2, 3 месяца после выписки из стационара.
4. Определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после выписки из стационара.
5. При сохраняющейся протеинурии и/или снижении функциональной способности почек требуется консультация нефролога.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р., Ляпунова Т. В., Родман М. Г. Изменения в анализах мочи и показателях функции почек у пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2022. - Т. 66. - № 3. - С. 69–79. DOI:10.25557/0031-2991.2022.03.69-79
2. Александрова С.Г. Патология почек при вирусных заболеваниях органов дыхания, включая COVID-19/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р. Политидис Р.Р., Кислый Н.Д. // Патогенез. - 2022. - № 4. - С. 4–8
3. Александрова С.Г. Клинико-лабораторные особенности пациентов с коронавирусной пневмонией COVID-19 и изменениями в общем анализе мочи/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р. // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2022. – Т. 17 -№ 4. - С. 61-67

### **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

АТ - антитела  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ИБС – ишемическая болезнь сердца,  
ИМТ – индекс массы тела,  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН – интерферон  
М – среднее арифметическое значение,

Me – медиана,  
SD – стандартное отклонение,  
СД – сахарный диабет  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ФП – фибрилляция предсердий,  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких,

## FEATURES OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA

**The purpose of the study:** to assess the nature of kidney damage in patients with coronavirus COVID-19 pneumonia.

**Patients and methods.** A retrospective analysis by random sampling of 300 case histories of patients older than 18 years without fatal outcomes who were admitted to inpatient treatment for coronavirus infection complicated by pneumonia and had no history of diseases of the urinary system. The patients underwent: clinical blood analysis (UAC), biochemical blood analysis, clinical urine analysis (OAM), computed tomography of the lungs (CT scan), detection of the COVID-19 virus by polymerase chain reaction (PCR) in oropharyngeal and nasopharyngeal smears.

**Results.** The study was dominated by males – 177 (59%) ( $p < 0.01$ ), mainly aged 45 to 74 years - 212 (70.6%) people are more likely than young people aged 18-44 years – 51 (17%) and elderly over 75 years - 37 (12.4%) ( $p < 0.01$  in each case). Of the 300 assessed case histories, 103 (34.3%) revealed some changes in urine tests. In the study group of patients with COVID-19-associated pneumonia and changes in urine tests, the same trends in age and gender remained. In our study, changes in urine tests were reliably most often found in coronavirus pneumonia of severity according to CT- 2. In each group of patients with coronavirus pneumonia of varying severity and changes in OAM, proteinuria significantly prevailed, leukocyturia was detected much less frequently, the level of D-dimer directly depended on the degree of lung damage (the higher the ratio, the higher the value of D-dimer), which allowed us to conclude that complications from The urinary system was associated, first of all, with damage to the glomeruli (micro-thrombosis) and, much less often, with the calves.

**Conclusion.** Patients with changes in OAM and an increase in the D-dimer in the blood serum require further monitoring in dynamics until the normalization of urine tests, which will avoid the risk of complications from the urinary system.

**Keywords:** coronavirus infection, pneumonia associated with COVID-19, general urinalysis, kidney damage, proteinuria, leukocyturia.