

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., СЧАСТЛИВЕНКО А.И., БОНДАРЕВА Л.И., СИДОРЕНКО Е.В., МУЗЫКА О.Г.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №1. – С. 7-23.

KIDNEY DAMAGE IN COVID-19 INFECTION

VYKHRYSTSENKA L.R., SCHASTLIVENKO A.I., BONDARAVA L.I., SIDARENKA A.V., MUZYKA O.G.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(1):7-23.

Резюме.

При написании обзора были обобщены и сопоставлены опубликованные данные по патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и реабилитации повреждений почек, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Повреждение почек может возникать в результате вовлечения вируса SARS-CoV-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), при развитии цитокинового шторма, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза. Поражение почек наблюдается при тяжелом течении COVID-19 в 25-50% случаев и проявляется протеинурией и гематурией, канальцевой дисфункцией, примерно в 15% случаев развивается острое повреждение почек (ОПП). Пациенты с возникшей ОПП, с хронической болезнью почек (ХБП) являются группой высокой летальности при развитии у них инфекции COVID-19. При повреждении почек, вызванном SARS-CoV-2, используют общие принципы лечения - симптоматическую и заместительную почечную терапию, осуществляют контроль назначения нефротоксических лекарственных средств. Требуется определение тактики диспансерного наблюдения пациентов с поражением почек COVID-19 (хроническая болезнь почек, острое повреждение почек или заместительная почечная терапия).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, ведение пациентов.

Abstract.

When writing the review, the published data on the pathogenesis, clinical manifestations, treatment and rehabilitation of kidney damage caused by SARS-CoV-2 infection (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) were summarized and compared. Kidney damage can occur as a result of the involvement of the SARS-CoV-2 virus in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), on the development of a cytokine storm, ischemia, chain pulmonary-renal pathogenetic reaction, hypercoagulation, rhabdomyolysis. Kidney damage is observed in severe COVID-19 in 25-50% of cases and manifests itself by proteinuria and hematuria, tubular dysfunction, and acute kidney injury (AKI) develops in about 15% of cases. Patients with AKI and chronic kidney disease (CKD) are a high mortality group when they develop COVID-19 infection. In case of kidney damage caused by SARS-CoV-2, the general principles of treatment are used – symptomatic and renal replacement therapy, control over the administration of nephrotoxic drugs is exercised. It is required to determine the tactics of dispensary observation of patients with COVID-19 kidney disease (chronic kidney disease, acute kidney damage or renal replacement therapy).

Key words: coronavirus infection, COVID-19, acute kidney damage, chronic kidney disease, case management.

Инфекция, вызванная коронавирусом 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), является системным заболеванием

с преимущественным поражением легких, сердца, почек, нервной системы. По текущим данным наблюдений острое повреждение почек (ОПП)

является 2-й по частоте причиной смертности пациентов с SARS-CoV-2 после острого респираторного дистресс-синдрома.

С целью обобщения и сопоставления данных по патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и реабилитации поврежденных почек, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, нами проведен поиск статей в базе данных PubMedCenter, опубликованных в 2020 году, по ключевым словам «COVID-19», «повреждение почек», использованы также соответствующие данные с веб-сайтов. Информация предоставляется по состоянию на 22.12.2020 г.

Эпидемиологические аспекты

Вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) является высококонтагиозным, вирулентным и проявляет тропизм ко многим клеткам органов человека. Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ2), который высоко экспрессируется в почках. Через АПФ2-зависимый сигнальный путь SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать эпителий почечных канальцев и подоциты.

К предрасполагающим факторам поражения почек COVID-19 относят хроническую болезнь почек (ХБП), сердечно-сосудистую патологию, застойную сердечную недостаточность и, как следствие, развитие кардиоренального синдрома, наличие иммунодефицитных состояний, в том числе связанных с применением иммунодепрессантов и/или лучевой терапии, гиповолемию, прием нефротоксичных лекарственных средств и др. [1]. Как известно, наиболее частыми причинами развития ХБП являются сахарный диабет, гипертензия, ожирение, атеросклероз, пожилой возраст, которые также относятся к основным факторам риска инфицирования SARS-CoV-2, кроме того, их наличие осложняет клиническое течение и ухудшает исходы заболевания.

Потенциальные факторы риска острого повреждения почек (ОПП) при COVID-19 представлены в таблице 1.

Пациенты с ХБП являются группой высокой летальности при развитии у них инфекции COVID-19. Особую опасность тяжелого течения инфекции следует ожидать у пациентов с диабетической нефропатией, гипертонической нефропатией, у лиц, перенесших трансплантацию

почек, длительно получавших глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты, в том числе при гломерулярных заболеваниях почек у пациентов, находящихся на диализе. По данным Республиканского Регистра, в Республике Беларусь смертность диализных пациентов с COVID-19 составила (на июль 2020 г.) 34,1% против 14,3% среди неинфицированных пациентов на гемодиализе в 2019 году (из доклада профессора В.С. Пилатовича на VI конгрессе ассоциации нефрологов новых независимых государств, 7-8 декабря 2020 г.).

Т. Oyelade et al. зарегистрировано развитие летальных случаев почти у каждого второго пациента с COVID-19 и ХБП [1]. По данным Z. Shahid et al. у 48% пациентов старше 70 лет с COVID-19-инфекцией сопутствующая патология была представлена ХБП, и доля таких пациентов была почти в два раза выше по сравнению с сахарным диабетом. Летальный исход у пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний составлял 1,4%, тогда как на фоне ХБП – 13,2%, что было сопоставимо с группой пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания [3]. В других исследованиях также было выявлено, что ХБП напрямую коррелирует с тяжестью клинического течения COVID-19 [4, 5].

У пациентов без предшествующего поражения почек на фоне коронавирусной инфекции возможно развитие как легких нарушений функции почек, так и ОПП. По данным Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology (ISN)) поражение почек наблюдается при тяжелом течении COVID-19 в 25-50% случаев и проявляется протеинурией и гематурией, примерно в 15% случаев развивается острое повреждение почек [6].

По опубликованным данным в США [7] и в Италии [8] у пациентов, находившихся в критическом состоянии, ОПП отмечалась более чем в 20% случаев. В своих наблюдениях Н. Rabb отметил развитие ОПП у 5% госпитализированных пациентов в общей когорте и у 50% пациентов отделения реанимации [9].

Патогенез развития поражения почек при COVID-19

Инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать полиорганную дисфункцию в результате различных патологических процессов. Патологические механизмы развития острого повреждения почек при COVID-19 остаются не до конца

Таблица 1 – Потенциальные факторы риска острого повреждения почек при COVID-19 (адаптировано из [2])

Демографические факторы риска	Факторы риска ОПП при поступлении	Факторы риска ОПП во время госпитализации
Пожилой возраст	Степень тяжести COVID-19	Нефротоксины (лекарства, рентгеноконтрастные вещества)
Сахарный диабет	Степень виремии	Вазопрессоры
Гипертония	Респираторный статус	Вентиляция, высокое положительное давление в конце выдоха
Сердечно-сосудистые заболевания или застойная сердечная недостаточность	Поражение недыхательных органов, например, диарея	Перегрузка жидкостью или гиповолемия
Высокий индекс массы тела	Лейкоцитоз, лимфопения	
Хроническое заболевание почек	Повышенные маркеры воспаления (ферритин, С-реактивный белок, D-димеры)	
Генетические факторы риска (например, аполиipoprotein 1 генотип; АПФ2 полиморфизм)	Гиповолемия / обезвоживание	
Иммunosupрессивное состояние	Рабдомиолиз	
История курения	Воздействие лекарств, например, ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств	

изученными. Повреждение почек может возникнуть в результате вовлечения вируса SARS-CoV-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), при развитии цитокинового шторма, прямого цитотоксического действия вируса, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представляет собой сложный каскад вазоактивных пептидов, которые управляют ключевыми процессами в физиологии человека. SARS-CoV и SARS-CoV-2 вовлекаются в РААС через рецептор АПФ2, который физиологически противодействует активации РААС [10, 11]. Рецептор АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа. Он экспрессируется не только в верхних и нижних дыхательных путях, но и в сердце, кишечнике, почках, хотя с меньшей интенсивностью [12]. Распространенность почечных поражений более свойственна для SARS-CoV-2. Это связано с тем, что рецепторы АПФ2 служат местом проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма

вследствие схожести S-белка коронавируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 – карбоксипептидазой, которая является гомологом АПФ, но ее активность не подавляется ингибиторами АПФ. Рецепторы к АПФ2 представлены в подцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек, что делает почки одними из основных органов-мишеней для COVID-19 [10]. SARS-CoV-2 для инвазии в клетку использует и другие рецепторы – трансмембранный гликопротеин CD147, трансмембранную сериновую протеазу типа 2 – кофактор активации S-белка вируса.

В РААС ангиотензин I превращается в ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II запускает сосудосуживающие и провоспалительные эффекты через рецептор ангиотензина II 1 типа. АПФ2 преобразует ангиотензин I в ангиотензин 1-9, который далее может быть преобразован с помощью АПФ в ангиотензин 1-7. С другой стороны, АПФ2 пре-

вращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который связывается с рецептором Mas. Рецептор Mas по своей физиологической роли является антагонистом системы АПФ, что обеспечивает снижение артериального давления, возникновение вазодилатации и противовоспалительных эффектов, увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и диуреза (рис. 1).

Связывание SARS-Cov-2 с рецептором АПФ2 и проникновение вируса в клетку приводят к подавлению экспрессии поверхностного АПФ2, беспрепятственному накоплению и активности ангиотензина II и возникновению провоспалительного каскада с увеличением нейтрофильной инфильтрации органов, продукции провоспалительных цитокинов, повышению проницаемости сосудов с повреждением органов-мишеней [14, 15].

При COVID-19 выявлено также значительное увеличение концентрации брадикинина – пептида, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, водно-солевого обмена, увеличивающего проницаемость сосудов и концентрацию тканевого активатора плазминогена, что может вызывать критические осложнения [16].

Цитокиновый шторм – это вариант развития тяжёлого системного воспалительного ответа,

при котором возникает массовое привлечение иммунных клеток к поврежденному вирусом органу с участием врожденной (макрофаги, система комплемента, С-реактивный белок и др.) и адаптивной (Т- и В-лимфоциты) систем иммунитета, и высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL) -6, IL-8, фактора некроза опухоли- α , хемотаксического белка моноцитов-1, макрофагального воспалительного белка-1A [17]. Острая фаза болезни характеризуется лейкоцитозом, лимфопенией, повышением лактатдегидрогеназы, ферритина, D-димера. В некоторых случаях возникает отсроченный и стойкий цитокиновый ответ, приводящий к иммунному повреждению не только легких, но и почек [18].

Вирусный тропизм. Прямое цитотоксическое действие SARS-Cov-2 на клетки почек может быть причиной фокального сегментарного гломерулосклероза, острого канальцевого некроза. Было высказано предположение о возникновении повреждения клубочков и развитии коллаптоидной гломерулопатии – коллапсирующего фокального сегментарного гломерулосклероза у пациентов с дисфункциональным белком APO1 (apolipoprotein 1 – минорный аполипопротеин плазмы крови) [19].

Ишемия. Септический шок, вызванный

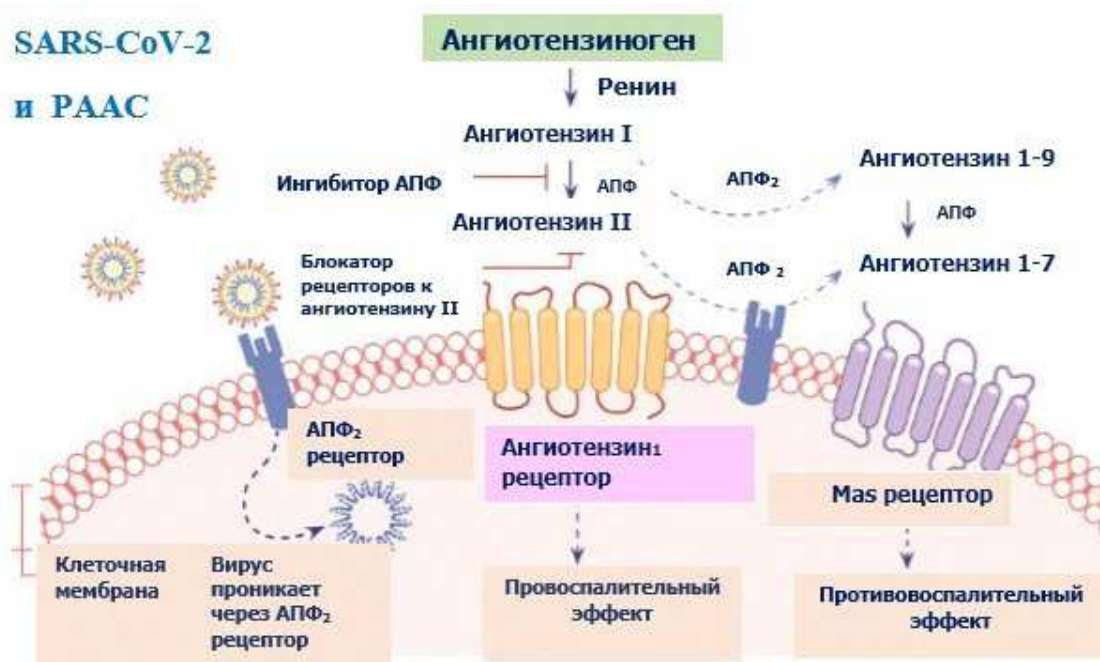


Рисунок 1 – Связь между SARS-Cov-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (адаптировано из [13]): РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АПФ₂ – ангиотензинпревращающий фермент типа 2.

SARS-CoV-2, может вызывать ишемию и гипоксию почек из-за снижения перфузии крови и высокого уровня ангиотензина II в кровотоке, что ещё больше снижает почечный кровоток и усугубляет ишемию [20].

Цепная легочно-почечная патогенетическая реакция основана на сходстве этих органов. Поражение одного органа может иметь негативные последствия для другого. Дыхательная недостаточность может вызвать повреждение почек и развитие ОПП из-за системной гипоксии, гиперкапнии, повышения уровня ангиотензина II, привлечения иммунных клеток, повышения проницаемости сосудов и их констрикции, активации тромбоцитов и эндотелия [21]. Известно, что искусственная вентиляция лёгких связана с трёхкратным увеличением риска развития ОПП у пациентов в критическом состоянии из-за возможного развития баротравмы и высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов [22].

Гиперкоагуляция. У пациентов, страдающих COVID-19-инфекцией, отмечается значительное повышение уровня D-димеров. Микротромбоз потенциально может играть важную роль в патогенезе органной дисфункции при SARS-CoV-2. Микротромбоз может возникать на уровне мелких артерий в лёгких и в петлях клубочковых капилляров [23]. Высокая распространенность тромбоэмболии легочной артерии с последующей недостаточностью правых отделов сердца также может способствовать развитию острого повреждения почек [24].

Рабдомиолиз – клинический и лабораторный синдром, характеризующийся повреждением скелетных мышц с повышением уровня креатинкиназы и миоглобина в сыворотке крови и моче. Рабдомиолиз можно рассматривать как потенциальную этиологию развития ОПП [25].

Патологоанатомические аспекты поражения почек при коронавирусной инфекции

Несмотря на то, что основные проявления инфекции COVID-19 связаны с респираторным трактом, накапливаются данные о высокой тропности вируса к клеткам почек. При световой микроскопии препаратов почек пациентов, умерших от COVID-19, было обнаружено повышенное накопление антигенов SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках канальцев почек. При электронной микроскопии вирусные частицы SARS-CoV-2 локализовались в эпителии проксимальных каналь-

цев и подоцитах. Отмечена утрата малых ножек подоцитов, вакуолизация цитоплазмы клеток и отрыв подоцитов от базальной мембраны клубочков [26].

Предположительно, вирус выявляется в эндотелиальных клетках, вызывая эндотелиит в почках и в других органах. Повреждение эндотелия почек является фактором, способствующим развитию ОПП [27].

Редким вариантом поражения почек при SARS-CoV-2 является коллаптоидная гломерулопатия [28, 29]. Она характеризуется сегментарным или глобальным коллапсом капилляров клубочков с гипертрофией и гиперплазией подоцитов (рис. 2). Возможность коллаптоидной гломерулопатии увеличивается при наличии ряда сопутствующих патологий (хронические вирусные инфекции, системные заболевания, новообразования) и сопровождается развитием гиалиновых тромбов в просвете капилляров клубочков, некроза эпителия канальцев, дилатацией просвета канальцев (рис. 3).

Морфологически при ОПП выявляли потерю щеточной каемки эпителиальных клеток канальцев, некроз нефронов извитых канальцев, инфаркт почки (рис. 4).

Таким образом, патологоанатомические данные свидетельствуют о серьезном повреждении почек SARS-CoV-2.

Диагностика повреждений почек при инфицировании SARS-CoV-2

Клинические признаки. Симптомами острого поражения здоровых почек при COVID-19 являются изменение количества и цвета мочи, боли в области поясницы и/или живота, появление отеков, чаще в области лица, рук, голеней. Одновременно наблюдаются лихорадка, симптомы, вызванные интоксикацией (головная боль, слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах), потеря вкусовых ощущений, обоняния и др. неврологическая симптоматика, симптомы поражения легких (кашель, одышка).

Важной является информация о предшествующих изменениях анализов мочи, показателей креатинина сыворотки крови пациентов, однако она может быть недоступна или отсутствовать.

Протеинурия, гематурия. У значительной части пациентов в критическом состоянии и/или с ОПП наблюдались гематурия и протеинурия

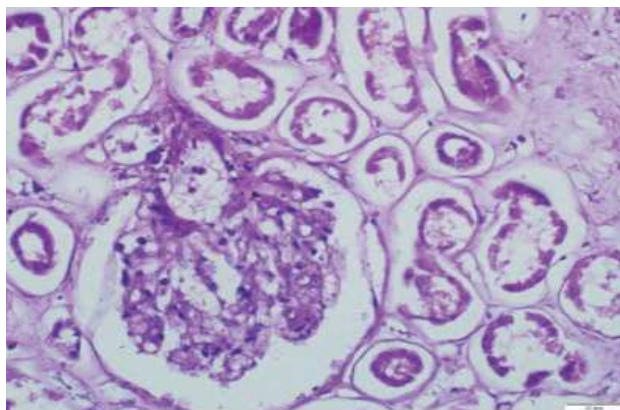


Рисунок 2 – Коллаптоидная гломерулопатия с коллапсом капиллярных петель клубочка при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [30].

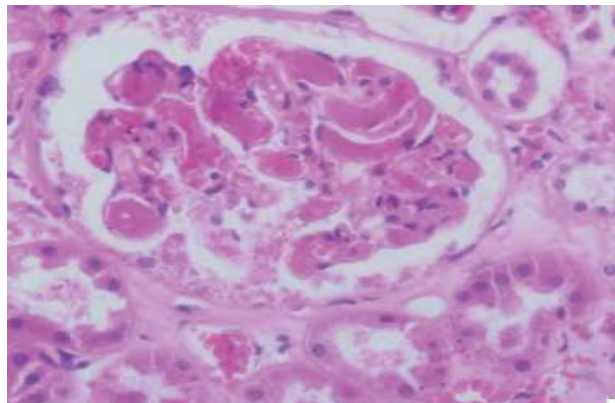


Рисунок 3 – Гиалиновые тромбы в капиллярных петлях клубочка при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [30].



Рисунок 4 – Макроскопические изменения почки при COVID-19 (шоковая почка) [30].

[31-34]. По данным нескольких наблюдений у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в 7-63% случаев выявляется протеинурия [31, 35], в 20-48% случаев – гематурия [31, 36].

В некоторых медицинских центрах у трети пациентов развивалась массивная альбуминурия/протеинурия, характерная для гломерулярной недостаточности. Сообщается о 2-х случаях массивной протеинурии, связанной с тяжелым ОПП и гистологической коллапсирующей гломерулопатией у 2-х чернокожих пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 [28, 29].

Показано, что при проведении интенсивной терапии купирование протеинурии и гематурии возможно, но не ранее чем через 3 недели от начала заболевания [32]. В нескольких исследованиях выявлено, что протеинурия и гематурия

были тесно связаны с повышенной госпитальной летальностью [23, 31].

Канальцевая дисфункция. Повышенные калийурез и гипокалиемия часто связаны с наиболее тяжелыми формами инфекции SARS-CoV-2. Они могут быть вторичными по отношению к диарее, применению диуретиков или другим лекарственным тубулопатиям.

У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 возможно развитие дисфункции проксимальных канальцев, которая характеризуется низкомолекулярной протеинурией, гипофосфатемией, гипоурикемией, нейтральной аминоацидурией, причем поражение развивается вне зависимости от ранее существовавшего заболевания почек, клубочковой протеинурии, вирусной нагрузки или токсичных лекарств. Гипоурикемия была

связана с тяжестью заболевания и повышением риска дыхательной недостаточности, требующей инвазивной механической вентиляции [37].

Острое повреждение почек при COVID-19 признано частым осложнением COVID-19. Анализ литературных данных свидетельствует, что у 20-30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, развивается ОПП, а в отделении интенсивной терапии более чем у 50% пациентов [2].

Для верификации ОПП при COVID-19 рекомендуется использовать критерии KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), включая определение уровня креатинина в сыворотке и диурез (уровень доказательности: 1A) [38]. ОПП определяется как повышение уровня сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл ($>26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или повышение креатинина до $>1,5$ раза по сравнению с исходным (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи $<0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

Результаты исследований функции почек при COVID-19 демонстрируют значительную вариабельность показателей. Сообщается о повышении уровня креатинина у 1,6% (12 из 752) человек [39], инфицированных SARS-CoV-2, о развитии ОПП в 5,1% случаев (36 из 701) [31], или о кратковременной азотемии без развития острой почечной недостаточности у 116 пациентов [35]. В другом исследовании наблюдали повышенный уровень мочевины в плазме крови у 31% (60/193) пациентов, у 22% (43/193) – повышенный уровень креатинина в сыворотке [36].

Изучалась временная взаимосвязь между началом или тяжестью инфекции SARS-CoV-2 и развитием ОПП. Сообщалось, что примерно у одной трети пациентов с COVID-19 ОПП возникло или развилось в течение 24 часов после обращения [40], тогда как по другим данным – через 15 дней с момента обращения [12].

ОПП может возникать одновременно с началом искусственной вентиляции легких [40]. В исследовании российских авторов показано, что длительность искусственной вентиляции легких оказалась значимым предиктором развития ОПП (6,1 против 1,7 дней при нормальной функции почек). Так, число пациентов, которым проводили искусственную вентиляцию легких или экстракорпоральную мембранную оксигенацию в течение 5 и более дней, составляло 43% при ОПП против 10% при нормальной функции почек [41].

Исследование, в котором были доступны базовые измерения уровня креатинина в сыворотке крови, показало, что у 35% пациентов ОПП развилась на фоне ХБП [33]. Современные данные указывают на то, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови является фактором риска неблагоприятного исхода независимо от того, развилось ли ОПП вследствие перенесенного ранее заболевания почек или острого повреждения. Так, на основании изучения клинических и морфологических проявлений почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19, показано, что частота ОПП не различалась в зависимости от исходной функции почек, составляя 66% при ХБП и 61% при исходно нормальной функции почек [41]. В другом исследовании не было получено достоверного изменения динамики скорости клубочковой фильтрации на протяжении всего срока лечения вирусной пневмонии у пациентов с наличием ХБП и без нее [35]. Таким образом, влияние ХБП на частоту развития ОПП и исходы требует дальнейших углубленных исследований.

Прогрессирующее течение ОПП вплоть до заместительной почечной терапии чаще отмечалось у пациентов, имеющих высокие уровни тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 и белка-7, связывающего инсулиноподобный фактор роста, а повышенный уровень альфа1-микроглобулина в моче у госпитализированных пациентов был связан с последующим развитием ОПП [34].

A. Werion et al. сообщают, что острый некроз канальцев является наиболее частым патологическим изменением, наблюдаемым у пациентов COVID-19 с ОПП. Помимо увеличения уровня β 2-микроглобулина или альбумина в моче, у 46% пациентов обнаруживают аминоацидурию [37].

Во время ОПП у двух третей пациентов определялись низкие концентрации натрия в моче, у большинства из них развивалась олигурия [33, 40].

Гиперкалиемия наблюдалась у 23% пациентов с ОПП COVID-19 и была часто связана с метаболическим ацидозом [33, 42].

Рабдомиолиз встречался у 7–20% пациентов с признаками COVID-19 ОПП [32, 33].

У пациентов с ОПП COVID-19 отмечены более высокие уровни системных маркеров воспаления (ферритина, С-реактивного белка, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы, Д-димера), чем у пациентов с COVID-19 и нормальной функцией почек [33, 36, 40].

С целью уточнения характера поврежде-

ния почек при ОПП (гломерулопатии, поражение канальцев, микроангиопатии с микротромбозом) в сложных диагностических случаях возможно проведение прижизненной биопсии почки. Однако ее проведение может быть затруднено вследствие искусственной вентиляции легких, терапии антикоагулянтами, связано с наличием риска передачи вируса.

Компьютерная томография почек при ОПП выявляла снижение плотности, что свидетельствовало о воспалении и отеке.

В таблице 2 представлены гистопатологические и клинические характеристики ОПП у

пациентов с COVID-19 в сопоставлении с предполагаемым патогенезом.

Принципы терапии патологии почек при коронавирусной инфекции

COVID-19-инфекция при ХБП. Приводим рекомендации Международного общества нефрологов по ведению пациентов в период пандемии COVID-19 [6].

Поскольку социальное дистанцирование является важной мерой защиты от заболевания COVID-19, для мониторинга состояния пациен-

Таблица 2 – Гистопатологические и клинические характеристики острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 и возможный патогенез (адаптировано из [43])

Патология	Гистологические изменения	Патогенез	Клинические проявления
Острый тубулярный некроз	<ul style="list-style-type: none"> Расширение просвета канальцев клеточными обломками Изменения мембран щеточной каймы проксимальных канальцев 	<ul style="list-style-type: none"> «Цитокиновая буря» и гемодинамическая нестабильность Экспрессия АПФ2 в проксимальных канальцах увеличивает проникновение COVID-19 CD147, возможно, опосредует базолатеральное проникновение COVID-19 Активация мембраноатакующего комплекса в канальцах почек 	Снижение СКФ Протеинурия
Острый интерстициальный нефрит	<ul style="list-style-type: none"> Инфильтрация интерстиции мононуклеарными клетками 	<ul style="list-style-type: none"> Сверхэкспрессия STAT1 и IRF3 Макрофаги с CXCL-10 +/-CCL2 + индуцируют высвобождение цитокинов 	Снижение СКФ
Подоцитопатия	<ul style="list-style-type: none"> Сглаживание подоцитов Коллапс клубочков Псевдосерповидный узор клубочка 	<ul style="list-style-type: none"> Носители аполиipoprotein 1 подвержены коллапсирующей гломерулопатии Повышенная экспрессия CD147/Vsg в поврежденном подоците усиливает дальнейшее проникновение вируса в подоцит 	Протеинурия
Тромботическая микроангиопатия	Микротромбы в клубочках	<ul style="list-style-type: none"> Антикардиолипиноподобное антитело рекрутирует нейтрофильную агрегацию Предрасполагающая активация РААС снижает АПФ2 и усиливает гиперкоагулопатию Активация мембраноатакующего комплекса в эндотелии 	Снижение СКФ при гематурии

Примечания: АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1) – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1; IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) – регуляторный фактор интерферона 3; CXCL-10 – хемокиновый лиганд 10 с C-X-C мотивом; CCL2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2) – цитокин группы CC-хемокинов; CD147/Basigin (Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer/Basigin) – индуктор внеклеточной матриксной металлопротеиназы, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

тов рекомендуется использовать телемедицину и разработанные стандартные рекомендации. Необходимо ограничить забор крови и мочи на анализы в условиях лабораторий.

Следует проводить эмпирическое лечение (без нефробиопсии) иммуносупрессантами и глюкокортикостероидами при высокой вероятности быстро прогрессирующего гломерулонефрита (при системной красной волчанке, васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (АНЦА-васкулите) или васкулите с наличием антител к гломерулярной базальной мембране. Напротив, не следует начинать иммуносупрессивную терапию при минимальных симптомах гломерулонефрита и стабильной расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Прием антимагнетоболитов у пациентов с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19 следует прекратить или снизить их дозу. Рассматривается также возможность прекращения приема антимагнетоболитов при устойчивой ремиссии гломерулярного заболевания (более 12 месяцев). При тяжелом течении COVID-19 снижают дозу ингибиторов кальциневрина, проводят замену внутривенного введения иммуносупрессантов пероральным.

Рекомендовано продолжить применение ингибиторов АПФ, использование по показаниям антибиотикопрофилактики, проведение плановой вакцинации от гриппа и пневмококка для предотвращения вторичной или коинфекции,

Острое повреждение почек при COVID-19. При лечении ОПП у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 используют общие принципы терапии в рамках Клинических практических рекомендаций по ОПП (KDIGO) [38] и рекомендаций Международного общества нефрологов [6]. Специфического лечения ОПП при инфекции SARS-CoV-2 не существует. Лечение включает применение симптоматических лекарственных средств и заместительную почечную терапию. Возможные стратегии лечения ОПП COVID-19 согласно текущим международным рекомендациям представлены в таблице 3.

Следует избегать применения нефротоксических препаратов, проводить регулярный контроль сывороточного креатинина и диуреза, рассмотреть возможность мониторинга гемодинамических показателей.

Недавние клинические исследования свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между ингибиторами РААС (ингибиторами АПФ и бло-

каторами рецепторов к ангиотензину II) и риском инфицирования COVID-19 или смертности [6, 44].

Всемирной организацией здравоохранения одобрены результаты исследования относительно использования дексаметазона у пациентов с COVID-19. Исследование включало 2104 пациента, которые были распределены случайным образом для приема 6 мг дексаметазона в день на срок до 10 дней по сравнению со стандартной терапией. Использование дексаметазона снижало 28-дневную смертность среди пациентов с тяжелым заболеванием, при этом максимальный эффект наблюдался у пациентов, получавших инвазивную механическую вентиляцию легких или только кислородную терапию. Не сообщалось о влиянии глюкокортикостероидов на функцию почек [45].

Рекомендации по применению глюкокортикостероидов при инфекции COVID-19 изложены в республиканских временных рекомендациях (алгоритмы) оказания медицинской помощи [46].

Схема заместительной терапии для пациентов с тяжелым острым повреждением почек при COVID-19 представлена на рисунке 5.

Международным обществом нефрологов предложена стратегия снижения риска передачи SARS-CoV-2 среди пациентов, получающих поддерживающий диализ. На стадии разработки находятся этические руководящие принципы для поддержки распределения ресурсов диализа, предложена инициатива по сбору данных пациентов с поражением почек COVID-19 (ХБП, ОПП или заместительная почечная терапия).

Течение и исходы острого повреждения почек при инфекции SARS-CoV-2. Пациенты с ОПП при COVID-19 имеют более высокий уровень смертности. Смертность в стационаре была значительно выше у пациентов с протеинурией, гематурией, повышенным исходным уровнем креатинина сыворотки крови и мочевины, при 2-3 стадиях ОПП [31, 32]. Сообщается, что смертность от ОПП составила от 35% до 80%, а среди пациентов, которым потребовалась заместительная почечная терапия, достигла 75-90%, что явилось независимым фактором риска смерти в стационаре от всех причин у пациентов с COVID-19 [31-33].

Продолжительность ОПП COVID-19 до настоящего времени плохо изучена. Лишь в одном исследовании сообщалось о полном восстановлении функции почек [32]. Отдаленные последствия поражения почек у пациентов, выживших после перенесенной инфекции, неизвестны.

Таблица 3 – Возможные стратегии лечения ОПП при инфекции SARS-CoV-2 [адапировано из [2]]

Терапия	Обоснование	Рекомендация
<i>Стандартные меры</i>		
Стандартные меры, основанные на риске и стадии ОПП	Профилактика и лечение зависят от риска и стадии ОПП	Стратегии, основанные на KDIGO и других соответствующих рекомендациях, подходят для профилактики и лечения COVID-19 ОПП на основе риска и стадии
Исследование функции почек	Исследование функции почек необходимо для точной клинической оценки риска и стадии ОПП. Креатинин сыворотки и диурез являются текущими «золотыми стандартами» для оценки функции почек, хотя ни один из них не является специфическим для почек или чувствительным для выявления раннего повреждения почек	Контролировать функцию почек с использованием минимального уровня креатинина сыворотки и диуреза с тщательным учетом ограничений обоих (уровень доказательности 1B)
Оптимизация гемодинамики	У пациентов с COVID-19 могут возникать гиповолемия, гипотензия и вазоплегия. Введение жидкости и вазопрессоров с использованием динамической оценки сердечно-сосудистого статуса может снизить риск повреждения почек и дыхательной недостаточности	Индивидуальный подбор дозы и режима введения инфузионных растворов и вазопрессоров (уровень доказательности 1B)
Инфузионная терапия	Важен состав кристаллоидов. Отдельные испытания на пациентах без COVID-19 показали снижение риска ОПП при использовании сбалансированных жидкостей для начального увеличения объема, особенно при сепсисе	Использовать сбалансированные кристаллоиды в качестве начального лечения для увеличения внутрисосудистого объема у пациентов с риском COVID-19 ОПП или с COVID-19 ОПП, если нет показаний для других жидкостей (уровень доказательности 1A)
Контроль уровня глюкозы	Инсулинорезистентность и гиперкатаболическое состояние часто встречаются при COVID-19 и способствуют гипергликемии	Мониторинг гипергликемии и использование интенсивных стратегий снижения уровня глюкозы у пациентов из группы высокого риска (уровень доказательности 2C)
Контроль за назначением нефротоксических лекарственных средств	Риски и преимущества этих лекарств и их альтернатив необходимо тщательно и часто оценивать	Ограничить воздействие нефротоксических препаратов, где это возможно, проводить тщательный мониторинг, когда их использование необходимо (уровень доказательности 1B)
Использование контрастных веществ	Бикарбонат натрия и N-ацетилцистеин не предотвращают ОПП, ассоциированную с контрастным веществом	Оптимизация статуса внутрисосудистого объема как единственное специфическое вмешательство для предотвращения ОПП, связанной с контрастным веществом (уровень доказательности 1A)
<i>Экспериментальные стратегии</i>		
Противовирусные препараты	Некоторые данные свидетельствуют о том, что прямая вирусная инфильтрация канальцевых клеток и подоцитов влияет на функцию канальцев и клубочковую фильтрацию	Доказательства того, что противовирусные препараты могут снизить риск ОПП COVID-19, косвенные и ограниченные

Продолжение табл. 3

Терапия	Обоснование	Рекомендация
Иммуномодуляторы (например, гидроксихлорохин, кортикостероиды, тоцилизумаб, сарилумаб, анакинра, иматиниб, дазатиниб, циклоспорин, иммуноглобулины, барицитиниб)	Инфекция SARS-CoV-2 может вызвать высвобождение провоспалительных цитокинов. Иммуномодулирующие средства могут ослаблять продукцию цитокинов или блокировать активацию рецепторов цитокинов, ингибировать аутофагию и лизосомальную активность	Нет данных, демонстрирующих влияние иммуномодуляторов на развитие или прогрессирование ОПП
Системная антикоагуляция	Тромбы в почечной микроциркуляции могут способствовать развитию ОПП	Нет данных, показывающих, что стратегии антикоагуляции снижают риск ОПП или смягчают прогрессирование ОПП. Системная антикоагуляция может потребоваться для поддержания проходимости фильтра во время заместительной почечной терапии
Статины	Статины подавляют выработку провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли, IL-10, IL-6 и IL-8), а также активацию и пролиферацию Т-клеток	Нет данных, демонстрирующих, что статины снижают риск ОПП или смягчают прогрессирование
Ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II	Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II повышают уровень экспрессии АПФ2	Влияние ингибиторов РААС на развитие или профилактику ОПП COVID-19 не определено
Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	Противовоспалительные свойства	Эффект неизвестен
Рекомбинантный АПФ2	Возможность нейтрализовать SARS-CoV-2 и спасти клеточную активность АПФ2	Изучается
Сериновые ингибиторы	Блокировка активности трансмембранной протеазы серина 2 и предотвращение вирусной инфильтрации	Изучается

Реабилитация и диспансерное наблюдение пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2

Период наблюдения за реконвалесцентными пациентами после инфекции COVID-19 с целью первичной и вторичной профилактики ХБП должен составлять не менее трех лет.

Единого мнения относительно тактики диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими инфекции COVID-19, в настоящее время нет. План обследования пациента, перенесшего инфекцию COVID-19, как и в случае ОПП другой этиологии, должен включать:

1. Определение концентрации сывороточного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по уравнению СКД-EPI (2011), разработанному Сотрудничеством по эпидемиологии ХБП, определение мочевины, мочевой кислоты, общего белка, электролитов, глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы – 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, затем 1 раз в год в течение 3 лет.

2. Контроль общего анализа крови и общего анализа мочи 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, затем 1 раз в год в течение 3 лет.

3. Контроль суточной альбуминурии/протеинурии (или соотношения альбумин/креати-

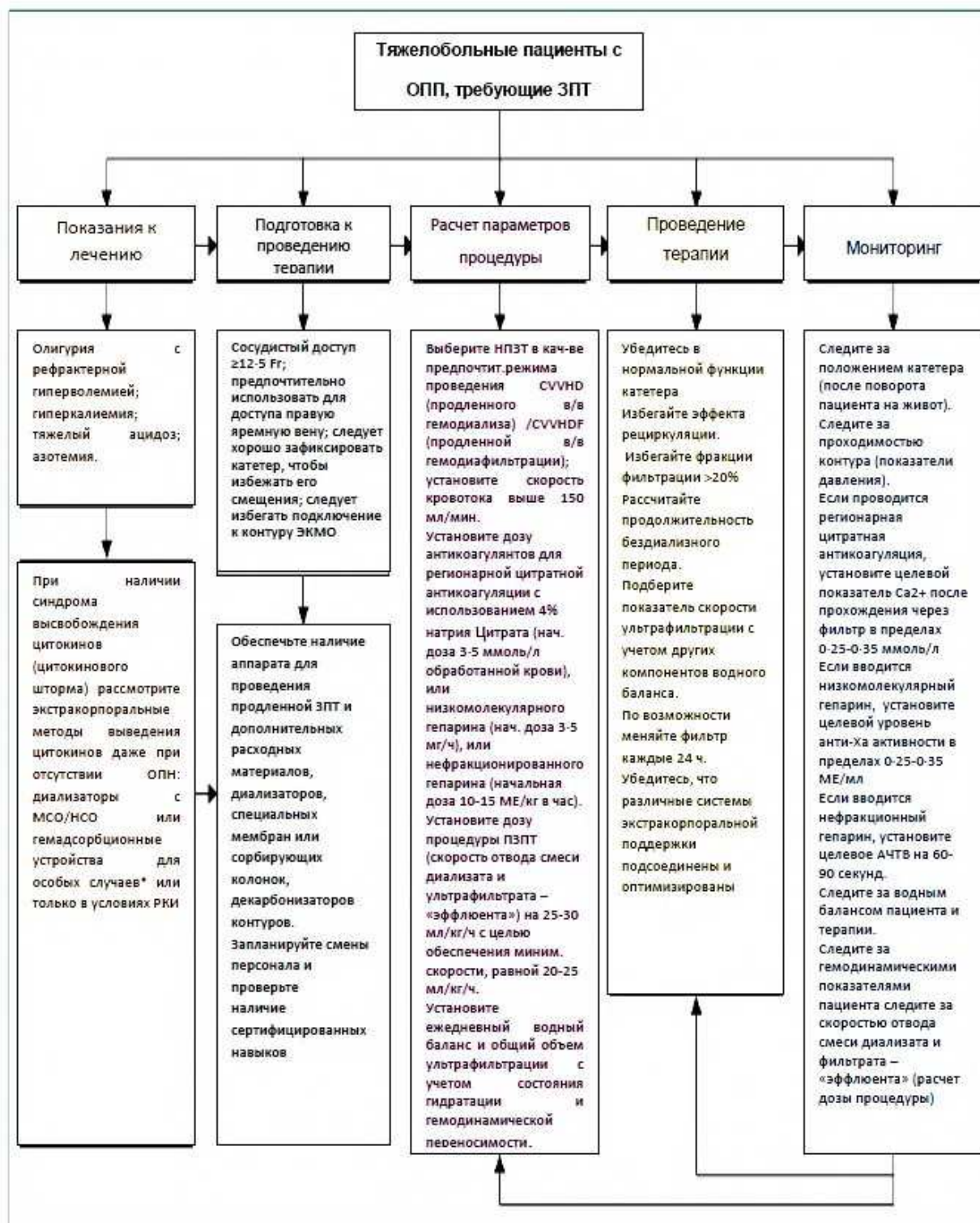


Рисунок 5 – Лечение острого повреждения почек, требующего заместительной терапии у пациентов с COVID-19 (адаптировано из [47]): Анти-Ха – антифактор Ха; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЗПТ – заместительная почечная терапия; НЗПТ – непрерывная заместительная почечная терапия; ОПП – острое повреждение почек; ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; Ca^{2+} – ионизированный кальций; CVVHD – продленный вено-венозный гемодиализ; НСО (high cut-off membranes) – сверхпроницаемые мембраны; МСО (middle cut-off membranes) – высокопроницаемые мембраны с хорошей отсечкой средних молекул.

нин, протеин/креатинин в разовой порции мочи) 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, затем 1 раз в год в течение 3 лет.

4. Анализ мочи по Зимницкому 1 раз в год.
5. ЭКГ 1 раз в год.

6. Ультразвуковое исследование почек 1 раз в год.

7. Сцинтиграфия почек по показаниям.

8. Консультация нефролога, других врачей-специалистов по показаниям.

Отсутствие полного восстановления функции почек после инфекции COVID-19 является важным фактором риска развития и прогрессирования ХБП вплоть до формирования терминальной стадии и необходимости заместительной почечной терапии. Любая лекарственная терапия пациентам, перенесшим инфекцию COVID-19, должна назначаться с учетом возможной нефротоксичности препаратов.

У пациентов с оптимальным уровнем суточной альбуминурии (менее 25 мг/сут) целевые уровни артериального давления составляют: систолическое артериальное давление менее 140 и диастолическое – менее 90 мм рт.ст. При высокой степени альбуминурии/протеинурии рекомендовано достижение более низких целевых уровней давления (снижение систолического менее 120 мм рт.ст. не рекомендовано). В качестве лекарственных средств первой линии следует назначать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, если их применение не противопоказано [48].

Пациентам, перенесшим инфекцию COVID-19, рекомендуется отказ от курения, употребления алкоголя, нормализация массы тела (индекс массы тела менее 26,5 кг/м² для мужчин и менее 25,0 кг/м² для женщин), ограничение потребления поваренной соли до 6,0 г в сутки.

Профилактические мероприятия, проводимые в течение всего периода диспансерного наблюдения пациентов после инфекции COVID-19, направлены на контроль модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования ХБП и ассоциированных состояний (табл. 4).

Заключение

У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 распространенность повреждения почек высока и обычно приводит к плохому прогнозу, что повышает значимость нефропротекции. В соответствии с полученными новыми данными ХБП или перенесенное ОПП, впервые диагностированное во время госпитализации, должны быть признаны факторами риска тяжелой формы COVID-19. При повреждении почек, вызванном SARS-CoV-2, используют общие принципы лечения – симптоматическую и заместительную почечную терапию, осуществляют контроль назначения нефротоксических лекарственных средств.

Дальнейшие научные исследования рекомендуется направить на изучение факторов риска развития тяжелого ОПП при коронавирусной инфекции, оценку новых биомаркеров для

Таблица 4 – Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек [49]

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 65 лет. • Мужской пол (при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах – женский пол). • Черная раса. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ятрогенная гипоперфузия почек. • Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия). • Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты. • Артериальная гипотензия. • Ингибиторы ангиотензипревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II. • Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. • Комбинация вышеуказанных лекарственных средств.
Ассоциированные состояния	
<ul style="list-style-type: none"> • Хроническая болезнь почек. • Анемия. • Сахарный диабет (диабетическая нефропатия). • Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз). • Застойная сердечная недостаточность. • Билатеральный стеноз почечных артерий. 	

диагностики и прогноза, определение различных фенотипов ОПП, применение заместительной почечной терапии на раннем этапе развития повреждения почек, влияние вируса SARS-CoV-2 на формирование долгосрочного фиброза почек и выздоровление, определение тактики диспансерного наблюдения пациентов.

Литература

- Oyelade, T. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis / T. Oyelade, J. Alqahtani, G. Canciani // *Trop. Med. Infect. Dis.* – 2020 May. – Vol. 5, N. 2. – P. 80.
- COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020 Dec. – Vol. 16. – P. 747–764.
- COVID-19 and Older Adults: What We Know / Z. Shahid [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2020 May. – Vol. 68, N 5. – P. 926–929.
- Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis / X. Wang [et al.] // *Research (Wash D C).* – 2020 Apr. – Vol. 2020. – 2020:2402961.
- Henry, B. M. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / B. M. Henry, G. Lippi // *Int. Urol. Nephrol.* – 2020. – Vol. 52, N 6. – P. 1193–1194.
- International Society of Nephrology (ISN) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.theisn.org/covid-19>. – Date of access: 22.01.2021.
- Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson [et al.] // *JAMA.* – 2020 May. – Vol. 323, N 20. – P. 2052–2059.
- Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients / V. Fanelli [et al.] // *Crit. Care.* – 2020 Apr. – Vol. 24, N 1. – P. 155.
- Rabb, H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care / H. Rabb // *J. Clin. Invest.* – 2020 Jun. – Vol. 130, N 6. – P. 2749–2751.
- Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming [et al.] // *J. Pathol.* – 2004 Jun. – Vol. 203, N 2. – P. 631–637.
- Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li [et al.] // *Nature.* – 2003. – Vol. 426. – P. 450–454.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // *Front Med.* – 2020 Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 185–192.
- COVID-19: A Multidisciplinary Review / N. Chams [et al.] // *Front. Public. Health.* – 2020 Jul. – Vol. 8. – P. 383.
- Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration / C. P. Sodhi [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2018 Jan. – Vol. 314, N 1. – P. L17–L31.
- Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2) / Z. Xu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017 Mar. – Vol. 7. – 44911.
- Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach / van de Veerdonk F. [et al.] – (Preprints 2020040023).
- Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, N 6. – P. 607–613.
- Into the eye of the cytokine storm / J. R. Tisoncik [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012 Mar. – Vol. 76, N 1. – P. 16–32.
- Nasr, S. H. COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity / S. H. Nasr, J. B. Kopp // *Kidney Int. Rep.* – 2020 May. – Vol. 5, N. 6. – P. 759–761.
- Basile, D. P. Pathophysiology of Acute Kidney Injury / D. P. Basile, M. D. Anderson, T. A. Sutton // *Compr. Physiol.* – 2012 Apr. – Vol. 2, N 2. – P. 1303–1353.
- Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu [et al.] // *Sci. China. Life Sci.* – 2020 Mar. – Vol. 63, N 3. – P. 364–374.
- Van den Akker, J. P. C. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis / J. P. C. Van den Akker, M. Egal, A. B. J. Groeneveld // *Crit. Care.* – 2013 May. – Vol. 17, N 3. – P. R98.
- Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 Jul. – Vol. 98, N 1. – P. 219–227.
- Right ventricular function, peripheral edema, and acute kidney injury in critical illness / C. Chen [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2017 Jun. – Vol. 2, N 6. – P. 1059–1065.
- Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey / A. R. de Meijer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003 Jul. – Vol. 29, N 7. – P. 1121–1125.
- Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection / B. Diao [et al.] // *MedRxiv : the preprint server for health sciences.* – 2020 Apr.
- Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // *Lancet.* – 2020 May. – Vol. 395, N 10234. – P. 1417–1418.
- Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient / S. Kissling [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 Jul. – Vol. 98, N 1. – P. 228–231.
- Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / C. P. Larsen [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2020 Apr. – Vol. 5, N 6. – P. 935–939.
- Патологическая анатомия инфекций, вызванной SARS-CoV-2 / Е. А. Коган [и др.] // *Судеб. медицина.* – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 8–30.
- Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 May. – Vol. 97. – P. 829–838.
- Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia / G. Peg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020 Jun. – Vol. 31, N 6. – P. 1157–1165.
- Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans / M. M. B. Mohamed [et al.] // *Kidney360.* – 2020 Jul. – Vol. 1, N 7. – P. 614–622.
- Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized

- patients with coronavirus disease / F. Husain Syed [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020 Jul. – Vol. 35, N 7. – P. 1271–1274.
35. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China / L. Wang [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2020. – Vol. 51, N 5. – P. 343–348.
 36. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients / Z. Li [et al.] // *MedRxiv : the preprint server for health sciences.* – 2020 Mar.
 37. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 Nov. – Vol. 98, N 5. – P. 1296–1307
 38. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 1–138.
 39. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China / W. Guan [et al.] // *MedRxiv : the preprint server for health sciences.* – 2020 Feb.
 40. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 Jul. – Vol. 98, N 1. – P. 209–218.
 41. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 / Е. С. Столяревич [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2020. – Т. 22, спецвып. – С. 46–55.
 42. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // *BMJ.* – 2020 Mar. – Vol. 368.
 43. Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19 / T. I. Chute [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020 Nov. – Vol. 9, N 11. – P. 3547.
 44. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study / F. J. De Abajo [et al.] // *Lancet.* – 2020 May. – Vol. 395, N 10238. – P. 1705–1714.
 45. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients With COVID-19 / P. Horby [et al.] // *MedRxiv : the preprint server for health sciences.* – 2020 Jun.
 46. Алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : врем. метод. рек. / А. В. Пацеев [и др.] // *Рецепт.* – 2020. – Т. 23, № 6, ч. 2, спецвып. – С. 2–90.
 47. Ronco, C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed // *Lancet Respir. Med.* – 2020 Jul. – Vol. 8, N 7. – P. 738–742.
 48. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 06 июня 2017 г., № 59 // *Pravo.by* [Электронный ресурс] : Нац. правовой интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/>. – Дата доступа: 22.01.2021.
 49. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек : основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II / А. В. Смирнов [и др.] // *Нефрология.* – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 86–100.

Поступила 14.01.2021 г.

Принята в печать 15.02.2021 г.

References

1. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020 May;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080
2. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):747–764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5
3. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020 May;68(5):926–929. doi: 10.1111/jgs.16472
4. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C).* 2020 Apr;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961
5. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020 Jun;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9
6. International Society of Nephrology (ISN) [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.theisn.org/covid-19>. Date of access: 22.01.2021.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
8. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care.* 2020 Apr;24(1):155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z
9. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J Clin Invest.* 2020 Jun;130(6):2749–2751. doi: 10.1172/JCI138871
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570
11. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–54. doi: 10.1038/nature02145
12. 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 Apr;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
13. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020 Jul;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383
14. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2

- activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Jan;314(1):L17-L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016
15. Xu Z, Li W, Han J, Zou C, Huang W, Yu W. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep.* 2017 Mar;7:44911. doi: 10.1038/srep44911
 16. van de Veerdonk F, Netea MG, van Deuren M, van den Hoogen FHJ, de Mast Q, Bruggemann R, et al. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020040023. doi: 10.20944/preprints202004.0023.v1
 17. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
 18. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11
 19. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Rep.* 2020 May;5(6):759-761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030
 20. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041
 21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
 22. Van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013 May 27;17(3):R98. doi: 10.1186/cc12743
 23. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
 24. Chen C, Lee J, Johnson AE, Mark RG, Celi LA, Danziger J. Right ventricular function, peripheral edema, and acute kidney injury in critical illness. *Kidney Int Rep.* 2017 Jun;2(6):1059-1065. doi: 10.1016/j.ekir.2017.05.017
 25. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JPH. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1121-5. doi: 10.1007/s00134-003-1800-5
 26. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv: the preprint server for health sciences.* 2020 Apr. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120
 27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 28. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):228-231. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006
 29. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep.* 2020 Apr;5(6):935-939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002
 30. Kogan EA, Berezovskii IuS, Protchenko DD, Bagdasarian TR, Gretcov EM, Demura SA, i dr. Pathological anatomy of SARS-COV-2 infections. *Sudeb Meditsina.* 2020;6(2):8-30. (In Russ.)
 31. 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 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
 32. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun;31(6):1157-1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276
 33. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360.* 2020 Jul;1(7):614-22. doi: 10.34067/KID.0002652020
 34. Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, Birk H-W, Herold S, Vadász I, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jul;35(7):1271-1274. doi: 10.1093/ndt/gfaa162
 35. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471
 36. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *MedRxiv: the preprint server for health sciences.* 2020 Mar. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
 37. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1296-1307. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.019
 38. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(1):1–138.
 39. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C-quan, He J-xing, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv: the preprint server for health sciences.* 2020 Feb. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
 40. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006
 41. Stoliarevich ES, Frolova NF, Artiukhina Llu, Variasin VV. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients who died from Covid-19. *Nefrologiia Dializ.* 2020;22(spetsvyp):46-55. (In Russ.)
 42. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar;368. doi: 10.1136/bmj.m1091
 43. Chueh T-I, Zheng C-M, Hou Y-C, Lu K-C. Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Nov;9(11):3547. doi: 10.3390/jcm9113547
 44. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin–angiotensin–

- aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020 May;395(10238): 1705-14. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8
45. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients With COVID-19. *MedRxiv: the preprint server for health sciences*. – 2020 Jun. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
46. Patceev AV, Migal TF, Karpov IA, Solovei NV, Svetlitskaia OI, Gavrilenko LN, i dr. Algorithms for providing medical care to patients with COVID-19 infection: vrem metod rek. *Retsept*. 2020;23(6 ch 2 spetsvyp):2-90. (In Russ.)
47. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med*. 2020 Jul;8(7):738-42. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0
48. On the approval of some clinical protocols for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 06 iunია 2017 g, № 59. *Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'*. Pravo. by [Elektronnyi resurs]: Nats pravovoi internet-portal Resp Belarus'. *Rezhim dostupa: https://pravo.by/*. Data dostupa: 22.01.2021. (In Russ.)
49. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumiantsev ASH, Shilov EM, Vatazin AV, Kaiukov IG. National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. *Chast' II. Nefrologiia*. 2016;20(2):86-100. (In Russ.)

Submitted 14.01.2021

Accepted 15.02.2021

Сведения об авторах:

Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Счастливленко А.И. – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Бондарева Л.И. – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Сидоренко Е.В. – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Музыка О.Г. – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Vykhrystsenka L.R. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Schastlivenko A.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Bondarava L.I. – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Sidarenka A.V. – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Muzyka O.G. – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей врачебной практики. E-mail: ludros@mail.ru – Выхристенко Людмила Ростиславна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Medical Practice. E-mail: ludros@mail.ru – Liudmila R. Vykhrystsenka.