

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

672038, г.Чита, ул. Коханского, д. 7

тел. (302-2) 72 02 71, 28 20 95

E-mail: priem@kkb.chita.ru

от 11.10.2022г. № 1011

И.о.главного врача _____ Утверждаю
В.В.Коренев

Информационное письмо

Covid-19: связь с патологией почек

*Главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения Забайкальского края,
Заведующая нефрологическим отделением Батурина Е.Г.
Врач-нефролог Сорокина Л.А.*

КОВИД-19 – тяжелое острое респираторное заболевание, возбудителем которого является вирус SARS-CoV-2. Хотя оно характеризуется главным образом диффузным альвеолярным повреждением и острой респираторной недостаточностью, в ряде случаев в силу особенностей биологических свойств SARS-CoV-2, лежащих в основе его мультиорганного тропизма, COVID-19 может приобретать экстрареспираторные черты, в том числе протекать с признаками патологии почек, усугубляющейся или возникающей впервые. Показано, что не менее 50% пациентов, госпитализируемых по поводу COVID-19, имеют протеинурию, гематурию и признаки дисфункции почек, которая в ряде случаев достигает степени острого повреждения почек (ОПП).

Ренальная дисфункция при этом заболевании является следствием действия комплекса механизмов, индуцированных прямо или непрямо SARS-CoV-2 с развитием острого повреждения почек. При этом выделяют два главных патофизиологических механизма повреждения почек при COVID-19 – прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 на почечный эпителий с развитием острого тубулонекроза и синдром цитокинового шторма, возникающий как следствие гиперактивации иммунной системы с развитием острого почечного и мультиорганного воспалительного повреждения, чему сопутствуют гипоксия, персистирующая гипотензия, рабдомиолиз, гиперактивация каскада коагуляции и нарушения микроциркуляции. С клинической точки зрения следует отметить связь патологии почек с усилением степени тяжести COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания, причем прогноз становится особенно неблагоприятным при развитии ОПП, при котором риск смерти может возрастать в среднем в 5,3 раза. Заболеваемость COVID-19 при терминальной ХПН превышает таковую в общей популяции, а клинической особенностью COVID-19 у ГД-пациентов является преобладание у них тяжелых вариантов течения с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что определяет повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

COVID-19 и патология почек.

Е.С. Столяревич и соавт. проанализировали клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19. Было установлено, что если до начала этого заболевания часть пациентов страдали ХБП, то на фоне развернутого и притом тяжелого, подчас фатального течения болезни протеинурия и гематурия выявлялись в большинстве случаев. На этом фоне в больше половины случаев развилось ОПП, и при аутопсийном патоморфологическом исследовании почек у подавляющего большинства пациентов обнаруживалось острое повреждение канальцевого эпителия, которое, по мнению авторов, может находить свое отражение в развитии мочевого синдрома. Y. Cheng с соавт., отметили связь между патологией почек и уровнем летальности. Интересно, что они констатировали разрешение признаков патологии почек на фоне регрессии пневмонии, в то время как при нарастании тяжести легочного процесса ремиссия почечной патологии не развивалась. Вопрос об интерпретации наблюдаемого авторами мочевого синдрома остается открытым. В качестве одного из его объяснений может рассматриваться возможное повреждение подоцитов вследствие их прямого инфицирования SARSCoV-2 с развитием фокального сегментарного гломерулосклероза.

Патофизиологический механизм повреждения почек при COVID-19

Механизм повреждения почек при COVID-19 пока не вполне ясен. К настоящему времени установлено, что для вхождения в клетку-мишень SARSCoV-2 использует ангиотензин-2 превращающий фермент (АПФ-2), который представляет собой карбоксипептидазу,

экспрессированную на клеточной поверхности и расщепляющую ангиотензин-1 на ангиотензин 1-9 и ангиотензин-2 на ангиотензин-1-7, противодействуя вазоконстрикторным, пролиферативным и фиброзирующим эффектам ангиотензина-2, генерированного АПФ SARS-CoV-2 инфицирует прежде всего и в наибольшей степени клетки респираторного тракта.

Предполагается, что вирус может проникать в почку, связываясь сначала с АПФ-2 на подоцитах, и после инвазии в них проникает в канальцевую жидкость и далее в клетки проксимальных канальцев. Мультиорганный и специально ренальный тропизм SARS-Cov-2 рассматривается многими авторами как фактор, лежащий в основе повреждения почек при COVID-19.

По мнению многих авторов, поражение почек при COVID-19 может развиваться параллельно с действием SARS-CoV-2 на легочный эпителий и связано с нефротропным эффектом вируса и его цитопатическим воздействием на канальцевый эпителий. Возникающая при этом дисфункция почек может усиливать воспалительный процесс в легких не просто как параллельное событие, но развиваться в рамках легочно-почечного взаимодействия, когда, с одной стороны, воспалительная реакция в легких может дополнительно повреждать почку, а с другой стороны, повреждение почечного эпителия может усугублять легочный процесс и приводить к повреждению других органов вследствие массивного действия воспалительных факторов. Авторы полагают, что после некоторой критической точки почечно-легочное взаимодействие приводит к необратимому самоусиливающемуся цитокиновому шторму, который быстро индуцирует полиорганную недостаточность и смерть.

В развитии ОПП дополнительную роль играет обусловленная тяжелым повреждением легких длительная вентиляционная поддержка, предрасполагающая к развитию сепсиса с выраженной гипотензией и потребностью в инотропных препаратах. Возникающие таким образом в конечном счете персистирующая гипотензия и вазоконстрикция могут индуцировать или усугублять острый тубулонекроз как морфологический субстрат ОПП.

Тем не менее следует признать, что к настоящему времени получены достаточно убедительные данные в пользу возможного непосредственного цитопатического эффекта SARS-CoV-2, что позволяет предполагать его роль в механизме развития наиболее тяжелого ренального осложнения COVID-19 – острого повреждения почек (ОПП). Однако, признавая значение этого механизма, большинство авторов, имея в виду особенности клинического течения заболевания, придерживаются мнения о многофакторной природе ОПП при COVID-19, которая включает не только прямое инфицирование почки вирусом, но и индуцированные инфекцией иммунный и воспалительный ответы с развитием цитокинового шторма и стимуляцией гиперкоагуляции и связанным с этим действием гемодинамических факторов и ишемии, а также системную реакцию, ассоциированную с респираторной недостаточностью. Гиперкоагуляционный синдром и диссеминированное внутрисосудистое свертывание с тромбозом мелких сосудов и инфарктом легких бесспорно осложняют течение COVID-19. Показано, что повышение уровня D-димера и низкий уровень тромбоцитов коррелируют с его худшими исходами. В ряде случаев при COVID-19 выявляются признаки микроангиопатии с развитием инфаркта селезенки или более в поясничной области и гематурии, подозрительных на инфаркт почки. В исследовании Е.С. Столяревич с соавт. по материалам аутопсий больных, умерших от COVID-19, в 6 случаях (5%) в почках были диагностированы изменения, характерные для тромботической микроангиопатии (ТМА) с сегментарным тромбозом капиллярных петель клубочков и приносящих артериол, расширением субэндотелиального пространства и интралюминальным тромбозом в сосудах малого и среднего калибра, а также в ряде случаев формированием участков кортикального некроза. Клиническая картина в этих случаях в основном соответствовала критериям ТМА и включала анемию, абсолютную или относительную анемию и высокий уровень ЛДГ, превышающий таковой у пациентов без ТМА. В свете сказанного нельзя исключить, что гиперкоагуляционное состояние как характерное осложнение тяжелого COVID-19 может способствовать эволюции острого канальцевого

некроза в кортикальный некроз, что означает необратимое повреждение почек. Очевидно, что более глубокое понимание механизма повреждения почек при COVID-19 требует дальнейшего изучения. В этом отношении следует отметить одно из недавних исследований, согласно которому предполагается иной возможный путь вторжения SARS-CoV-2 в клетки хозяина – через альтернативный клеточный рецептор, известный как CD147 (также называемый базигином), который является трансмембранным гликопротеином и экспрессируется на всех эндотелиальных клетках.

Клиническая характеристика острого повреждения почек при COVID-19.

Частота ОПП при COVID-19 в наблюдениях разных авторов колеблется в широком диапазоне – от 5 до 36,6%, а его развитие, как уже следует из изложенного выше, сопряжено с высокой смертностью (60-90%). Клиническая характеристика ОПП при COVID-19 достаточно убедительно представлена в мета-анализе P.Hansrivijit и соавт, обобщающем данные 26 исследований, охватывающих наблюдения 5407 больных с COVID-19. В этом исследовании общая частота ОПП составила 8,3%, заместительная почечная терапия (ЗПТ) при этом применялась лишь в 3,6% случаев. Развитие ОПП было ассоциировано с возрастом и сопутствующими сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также с исходным уровнем креатинина в сыворотке крови. ОПП возникало преимущественно у больных в критическом состоянии, достигая в таких случаях 19%, тогда как в общем стационаре оно диагностировалось лишь у 7,3% больных.

Факторами риска развития ОПП являются пожилой возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, а также потребность в ИВЛ и в вазопрессорах.

Обобщая сказанное выше, следует еще раз подчеркнуть, что патология почек, даже если она не сопровождается заметным нарушением функции почек, является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Тем более она становится фактором риска смерти при развитии ОПП, и уже это позволяет предполагать тяжелое течение COVID-19 также и при далеко зашедшей хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако, если при ОПП течение COVID-19 проанализировано достаточно подробно, то данные об особенностях этого заболевания при терминальной ХПН (тХПН) и, в частности, у больных, получающих программный гемодиализ, в литературе освещены довольно скудно. Публикации по этому поводу посвящены главным образом оценке заболеваемости COVID-19 в популяциях гемодиализных больных и уровня их летальности. По общему признанию, пациентов на гемодиализе (ГД) отличает повышенная предрасположенность к инфицированию, что обусловлено, во-первых, дисфункцией иммунной системы, присущей тХПН [46], а во-вторых, рядом факторов, связанных с условиями проведения диализного лечения. Они включают необходимость частых (3 раза в неделю) визитов в диализный центр, а также проблемы разделения потоков инфицированных и неинфицированных пациентов и в целом организации социального дистанцирования в связи со скученностью и скоплением в диализных отделениях и пациентов, и медицинского персонала. Кроме того, многие, если не большинство гемодиализных больных находятся в преклонном возрасте и/или страдают предрасполагающими к инфицированию сопутствующими патологиями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, с учетом сказанного естественно ожидать повышенную в сравнении с общей популяцией распространенность COVID-19 среди гемодиализных пациентов (ГД-пациентов).

Клинические проявления COVID-19 в общей популяции и у больных на ГД, по мнению большинства авторов, не различаются, но при этом можно констатировать различия в соотношении легкого и тяжелого вариантов течения болезни. В этом отношении заслуживают внимания результаты исследований Y. Ma и соавт., которые по материалам наблюдений 42 ГД-больных с COVID-19 отмечают значительное преобладание легких случаев заболевания при том, что тяжелое течение, требовавшее интенсивной терапии, они наблюдали только у

отдельных пациентов. У инфицированных SARS-CoV-2 ГД-больных эти авторы определили уровни в крови цитокинов – IL-4, IL-6, TNF- α , а также содержание в периферической крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров, естественных киллеров и В-лимфоцитов и сравнили полученные данные с результатами такого же исследования у пациентов с COVID-19 в общей популяции, а также у неинфицированных ГД-пациентов и у здоровых волонтеров. Было обнаружено, что количество определявшихся Т-клеток в периферической крови неинфицированных ГД-больных было ниже, чем в общей популяции, а в условиях COVID-19 оно снижалось еще значительно. Уровни IL-4, IL-6 и TNF- α при COVID-19 в общей популяции были выше, чем у здоровых лиц. В то же время, у ГД-пациентов, независимо от того были они инфицированы или нет, значения этих гуморальных факторов были значительно ниже, чем в общей популяции в условиях COVID-19. На основании этих данных авторы предполагают, что свойственная ГД-больным дисфункция иммунной системы, с одной стороны, может приводить к ослаблению развития эффективных противовирусных реакций, но с другой стороны, это же может иметь и благоприятный эффект, ограничивая избыточное высвобождение цитокинов и развитие цитокинового шторма. Выводам Y. Ma и соавт., однако, противоречат данные большинства других исследований, согласно которым у значительной части ГД-пациентов наблюдается тяжелое течение COVID-19. Об этом, в частности, свидетельствует летальность в этой категории больных, существенно превышающая таковую в общей популяции.

В качестве причин смерти ГД-больных с COVID-19 чаще всего рассматриваются респираторная недостаточность, в том числе с аноксическим повреждением мозга, респираторный дистресс синдром, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, сепсис и полиорганная недостаточность. F. Alberici и соавт. в 18,5% случаев констатировали внезапную смерть. Отдельные авторы отмечают как причину смерти гиперкалиемию, развитие которой они связывают с неадекватностью диализа вследствие укорочения диализного времени из-за перевода части больных на режим 2 раза в неделю, что, в свою очередь, обусловлено необходимостью рассредоточения пациентов по эпидемиологическим соображениям. Возможное фатальное значение неадекватности ГД подтверждается и результатами исследований C. Li и соавт., согласно которым сокращение недельного диализного времени и уменьшение объема и скорости ультрафильтрации, усугубляя расстройства гомеостаза, а также способствуя ретенции жидкости и развитию белково-энергетической недостаточности, может повышать риск смерти. По данным выполненного этими авторами бинарного регрессионного логистического анализа, адекватный гемодиализ, напротив, имеет независимое протективное значение. Среди факторов риска смерти ГД-больных при COVID-19, наряду с уже отмеченным выше возрастом, обсуждаются также общая длительность лечения гемодиализом (так называемый «диализный стаж»), выраженность синдрома системного воспалительного ответа, и респираторная недостаточность в дебюте заболевания, а также эффект ИВЛ и сопутствующая патология.

По результатам многих исследований, в качестве значимого и важного фактора риска смерти рассматривается респираторная недостаточность в дебюте заболевания. Но ведущими факторами риска смерти единодушно признаются лимфоцитопения и значительное повышение уровня в крови белков острой фазы, маркеров и медиаторов воспаления – прокальцитонина, С-реактивного белка, IL-1, IL-6, а также ферритина, лактатдегидрогеназы и Д-димера, угрожающее развитием цитокинового шторма с гипервоспалительным синдромом, нестабильностью гемодинамики, требующей применения вазопрессоров, с формированием полиорганной недостаточности, сепсиса.

Таким образом, завершая обсуждение проблемы течения COVID-19 при терминальной хронической почечной недостаточности в популяции ГД-пациентов, следует еще раз подчеркнуть особую уязвимость этой категории больных к инфицированию SARS-CoV-2, что определяет высокий уровень их заболеваемости в сравнении с общей популяцией. При отсутствии разработанных оптимальных алгоритмов лечения COVID-19 в условиях тХПН обращает на себя внимание преобладание среди этих пациентов тяжелых вариантов течения

заболевания с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что закономерно определяет и повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием респираторного дистресс-синдрома, гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Заключение: COVID-19 представляет собой тяжелое острое респираторное заболевание, которое в силу биологических свойств вируса SARS-CoV-2, лежащих в основе его мультиорганного тропизма, может приобретать экстрареспираторные черты, в том числе усугублять или вызывать *de novo* патологию почек.

Возникающая при этом ренальная дисфункция может рассматриваться как следствие действия комплекса механизмов, индуцированных прямо или непрямо вирусом SARS-CoV-2 с развитием острого повреждения почек. В настоящее время можно выделить два главных патофизиологических механизма повреждения почек при COVID-19. Первый из них включает прямой цитопатический эффект SARSCoV-2 на почечный эпителий с развитием острого тубулонекроза и иммуноопосредованного повреждения почечного интерстиция. Вторым механизмом представляет собой синдром цитокинового шторма, возникающий как следствие гиперактивации иммунной системы с развитием острого почечного и мультиорганного воспалительного повреждения, чему сопутствуют гипоксия, персистирующая гипотензия, рабдомиолиз, гиперактивация каскада коагуляции и нарушения микроциркуляции. С клинической точки зрения следует специально подчеркнуть связь патологии почек как предсуществовавшей, так и развившейся *de novo* с усилением степени тяжести COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания. При этом прогноз становится особенно неблагоприятным при развитии ОПП, при котором риск смерти возрастает в среднем в 5,3 раза. Заболеваемость COVID-19 при терминальной ХПН превышает таковую в общей популяции, что обусловлено как свойственной уремии дисфункцией иммунной системы, так и пожилым возрастом, и соматической отягощенностью ГД-пациентов, а также рядом проблем, связанных с необходимостью разделения потоков инфицированных и неинфицированных пациентов. Клинической особенностью COVID-19 у ГД-пациентов является преобладание у них тяжелых вариантов течения, с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что определяет и повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Список используемой литературы:

- Н.А. Томилина 1,2, Н.Ф. Фролова 2, Л.Ю. Артюхина 2, С.С. Усатюк 2, Т.А. Бурулева 2, Е.Н. Дьякова 2, А.В. Фролов 2, К.Э. Лосс 2, М.Л. Зубкин 3,4,5, И.Г. Ким 2,3, Г.В. Волгина 1
- 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, корпус 1, Российская Федерация
- 2 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация
- 3 ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация
- 4 ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация
- 5 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, Российская Федерация