

Механизмы развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы)

Е.В. Уткина¹, В.В. Новаковская², М.В. Егорова^{1,2}, Н.В. Фомина^{1,2}, Л.Д. Чеснокова^{1,2}

¹ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

² Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
650000, г. Кемерово, просп. Октябрьский, 22

Резюме

Каждый четвертый человек в мире в настоящее время в той или иной степени имеет проблемы с почками. Известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является в первую очередь респираторным заболеванием, но почки – орган-мишень. Коронавирус тропен к почечной ткани за счет нахождения в органе РНК ангиотензинпревращающего фермента типа 2 и трансмембранной сериновой протеазы 2, которые считаются мишенью этого вируса. Наличие любой стадии почечной недостаточности является независимым неблагоприятным фактором риска заражения коронавирусной инфекцией и приводит к высоким частоте госпитализации в стационары и уровню смертности. Повреждение почек вызвано разнообразными патогенетическими механизмами: прямое цитопатическое действие вируса на их структуры (в почечном тельце – подоциты, мезангиальные клетки, в сосудистом клубочке – эндотелий капилляров, в проксимальных канальцах – эпителиальные клетки), цитокиновый шторм, поражение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммунотромбоз. У многих пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией уже с первых дней болезни лабораторно отмечаются существенные изменения в анализе мочи (гематурия, протеинурия) и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Один из основных факторов риска смертности – развитие острого почечного повреждения. Необходимы дополнительные исследования точного воздействия SARS-CoV-2 на почки. Понимание основных патогенетических путей их повреждения при COVID-19 необходимо для разработки стратегий и эффективных методов лечения.

Ключевые слова: коронавирус, почечное повреждение, цитокиновый шторм, цитопатическое действие, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Уткина Е.В., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Для цитирования: Уткина Е.В., Новаковская В.В., Егорова М.В., Фомина Н.В., Чеснокова Л.Д. Механизмы развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):6–14. doi: 10.18699/SSMJ20230401

Mechanisms of renal damage in patients with new coronavirus infection (literature review)

E.V. Utkina¹, V.V. Novakovskaya², M.V. Egorova^{1,2}, N.V. Fomina^{1,2}, L.D. Chesnokova^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilova st., 22a

² Kemerovo Regional Clinical Hospital n.a. S.V. Belyaev
650066, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22

Abstract

One in four people in the world currently has kidney problems to varying degrees. It is known that the new coronavirus infection (COVID-19) is primarily a respiratory disease, but the kidneys are the target organ. Coronavirus is tropic to renal tissue due to the presence in the organ of the angiotensin converting enzyme type 2 and transmembrane serine protease 2, which are considered the target of this virus. The presence of any stage of renal insufficiency is an independent

adverse risk factor for coronavirus infection and results in high hospitalization rates in hospitals and a mortality rate. Kidney damage is caused by a variety of pathogenetic mechanisms: direct cytopathic effect of the virus on their structure (in the kidney body - podocytes, mesangial cells, in the vascular glomerulus - endothelium of capillaries, in the proximal tubules - epithelial cells); cytokine storm; damage to the renin-angiotensin-aldosterone system; immunothrombosis. In many patients with confirmed coronavirus infection, significant changes in urine analysis (hematuria, proteinuria) and an increase in serum creatinine levels have been observed in the laboratory since the first days of the disease. One of the main risk factors for mortality is the development of acute renal injury. More research is needed on the exact effects of SARS-CoV-2 on the kidneys. Understanding the main pathogenetic pathways of kidney damage in COVID-19 is necessary for the development of strategies and the development of effective treatment methods.

Key words: coronavirus, renal injury, cytokine storm, cytopathic effect, renin-angiotensin-aldosterone system.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Utkina E.V., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Citation: Utkina E.V., Novakovskaya V.V., Egorova M.V., Fomina N.V., Chesnokova L.D. Mechanisms of renal damage in patients with new coronavirus infection (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):6–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230401

Введение

В городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) зимой 2019 г. была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии. Возбудитель впоследствии был идентифицирован как новый коронавирус человека (2019-nCoV, 2019 new coronavirus), или SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2). В феврале 2020 г. ВОЗ назвала данное заболевание COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Позже вспышка приобрела глобальный характер, распространилась по всему миру и была объявлена пандемией [1–4]. У большинства инфицированных SARS-CoV-2 диагностировалось поражение верхних дыхательных путей, наблюдались легкие или умеренные острые респираторные симптомы, которые исчезали через 6–10 дней. Однако почти у 20 % пациентов развивались серьезные осложнения, такие как атипичная двусторонняя пневмония и/или острый респираторный дистресс-синдром, тяжелые полиорганные поражения, приводящие к высокой смертности населения [5, 6]. По состоянию на 5 апреля 2021 г. по данным ВОЗ число смертей от COVID-19 достигло 2,85 млн из 131 млн заболевших. Для сравнения, сезонный грипп ежегодно вызывает 250–500 тыс. смертей; глобальная смертность во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. составила от 151,7 до 575,4 тыс. смертей [7].

Основной мишенью вируса первоначально считали легочную ткань, однако он может поражать другие органы и системы. Механизм возникновения и развития данного заболевания можно разделить на следующие этапы: воздушно-капельное проникновение вируса в верхние дыхательные пути; взаимодействие с клеткой-мишенью и проникновение внутрь; репликация ви-

руса и повреждение клеточных структур; реакция иммунной системы, при неэффективности которой патоген через ток крови разносится по всему организму, что приводит к развитию вирусемии и продукции цитокинов, которые определяют патологические изменения в органах [8].

Исследования генома SARS-CoV-2 позволили изучить особенности его структуры. Все дело в строении шиповидного белка (S-белка), который располагается на поверхности вируса, содержит субъединицу S1 для связывания с рецептором клетки и субъединицу S2 для слияния с мембраной клетки. S-белок по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [9, 10], благодаря чему вирусные частицы эффективно вступают в контакт с рецепторами ACE2, имея высокую аффинность связывания [11, 12]. В классической эндокринной модели ренин-ангиотензиновой системы (RAS) ренин расщепляет ангиотензиноген с образованием неактивного пептида ангиотензина I, который с помощью ACE превращается в ангиотензин II, последний опосредует вазоконстрикцию, а также высвобождение альдостерона из надпочечников, что приводит к задержке натрия и повышению артериального давления. RAS также включает в себя локальные системы с аутокринными и паракринными эффектами в дополнение к классическим циркулирующим компонентам RAS с их хорошо известными классическими эндокринными эффектами. Необходимо подчеркнуть, что распределение и концентрация рецептора ACE2 в организме играют важную роль в маршруте коронавируса [11, 12].

Вирус тропен к эндотелиоцитам, благодаря чему способен повреждать такие органы-мишени, как альвеолярный эпителий легких, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, сердце,

сосуды и др. Установлено, что пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями имеют неблагоприятное течение и высокий риск смертности от коронавирусной инфекции [8, 9].

С каждым годом появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что коронавирусная инфекция вызывает поражение почек, которые считаются ее второй по счету мишенью после легких [13, 14]. Доказано, что присутствие хронической болезни почек в анамнезе служит одним из значимых факторов риска развития осложнений при COVID-19 и последующей госпитализации в стационар [15–17].

У значительной части пациентов, инфицированных COVID-19, наблюдалось развитие мочевого синдрома – протеинурия (7–63 % случаев [13]), гематурия (20–48 % [18, 19]). Часто встречающееся осложнение при коронавирусной инфекции – острое почечное повреждение (ОПП). Частота его встречаемости существенно варьирует; среди госпитализированных пациентов ОПП отмечали в 20 % случаев, в отделении интенсивной терапии – более 50 % [20–22]. Диагноз ОПП выставлялся согласно утвержденным критериям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), которые включают повышение уровня сывороточного креатинина $> 0,3$ мг/дл ($> 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или увеличение содержания креатинина в 1,5 раза и более по сравнению с исходным, или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов [23]. Так, в работе W. Guan et al. определялось увеличение уровня креатинина у 1,6 % (12 из 752) пациентов, а в работе L. Wang в 5,1 % случаев (36 из 701) развивалось ОПП и у 116 больных – временная азотемия без возникновения ОПП [19, 24]. Согласно исследованию F. Malberti et al., во время пандемии в больницу города Кремоны был госпитализирован 2301 пациент с COVID-19, из них 82 – в отделение нефрологии. Смертность пациентов в нефрологическом отделении была выше, чем у находящихся в других отделениях больницы пациентов с COVID-19, за тот же период (425 смертей на 1395 госпитализированных пациентов, 30,5 %), и особенно высокой – у пациентов с хронической болезнью почек С3-5 (88,2 %). У умерших также чаще, чем у выживших, развивались осложнения, включая ОПП (соответственно 43,2 и 20,0 %) и сепсис (соответственно 20,0 и 8,9 %) [25].

Согласно современным представлениям, данное заболевание протекает с разнообразными патогенетическими механизмами повреждения почек: внутриклеточная активность самого возбудителя с дальнейшей клеточной смертью, избыточное освобождение провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма»,

особенности работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперергическое воспаление и иммунный тромбоз. Действие и активность как отдельного, так и совместных патогенетических звеньев у каждого пациента индивидуальны и вносят одинаковый вклад в формирование и развитие почечного повреждения при коронавирусной инфекции [26].

Целью настоящего обзора является анализ данных мировой литературы, посвященной механизмам развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При написании осуществлен поиск научных литературных источников по ключевым словам «coronavirus», «renal injury», «cytokine storm» в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary за период с 2012 по 2021 г.

Цитопатическое действие вируса

Как указывалось выше, коронавирус проникает в клетку организма, используя ACE2 (ACE2-зависимый путь). SARS-CoV-2, попадая в организм, оказывает прямое цитопатическое действие на почечную паренхиму [8, 26, 27]. Так, C. Huang et al. выделили фрагменты вируса в моче пациентов с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией [28]. При определении первичной структуры молекулы РНК вируса в тканях человека обнаружено, что экспрессия ACE2 (реализация/воспроизведение информации) в почках почти в 100 раз выше, чем в легких [13]. Большая часть нефрона является мишенью для коронавируса [29, 30], он экспрессируется в почечном тельце (подоцитах, мезангиальных клетках), в эндотелии капилляров сосудистого клубочка, в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [26]. А.А. Rabaan et al. обнаружили, что в 80 % существует генетическая схожесть SARS-CoV и SARS-CoV-2 [31].

При внедрении вируса в клетку запускается элемент сигнального пути Rip1-Rip3-MLKL (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase; Mixed lineage kinase domain like pseudokinase), который индуцирует некроптоз. В результате Rip3 олигомеризует SARS 3a и приобретает способность к встраиванию в мембрану клеток, образуя поры, и лизосом, содействуя выбросу лизосомальных ферментов. В свою очередь SARS 3a индуцирует экспрессию генов транскрипционного фактора EB (TFEB), который является главным регулятором биогенеза и функций лизосом, лизосомального экзоцитоза и аутофагии [26, 32]. Цитопатическим эффектом обладает также белок E, который участвует в формировании ионных каналов в мембранах комплекса Гольджи и тем самым

ведет к образованию ионного дисбаланса внутри клетки, активируя NLRP3-инфламмосомы, что сопровождается запуском воспалительной реакции и пироптозом (через активацию механизма, зависящего от каспазы-1) [26, 33]. Взаимодействие вируса с вспомогательными белками позволяет ему проникнуть внутрь нефрона, что ведет к гибели клеток почек за счет цитопатического действия [26].

Цитокиновый шторм

У здорового человека существует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. При попадании вируса это равновесие нарушается, что ведет к развитию гиперергической воспалительной реакции на чужеродный антиген (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP): вирусная РНК и гликопротеин мембраны вируса). Узнавание PAMP происходит с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR, разновидность паттерн-распознающих рецепторов (PRR)). Существуют различные подтипы TLR. Так, в процесс определения РНК SARS-CoV-2 вовлечены TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, а гликопротеины мембраны вируса распознаются TLR2 и TLR4. В ходе распознавания коронавируса возникают конформационные изменения TLR, образуются комплексы с участием адаптерных молекул, которые активируют сигнальные пути – опосредованные ядерным фактором κB (NF- κB), митоген-активированными протеинкиназами (MAPK), регуляторными факторами интерферона (IRF-3/5/7). В итоге под воздействием указанных стимулов нарастает выработка провоспалительных цитокинов, интерферона-1 (IFN-1), хемокинов и молекул адгезии [26, 34].

Вышеописанные активные вещества способствуют инфильтрации очага воспаления клетками иммунной системы: фагоцитами, В- и Т-лимфоцитами. В инкубационном периоде долгое время иммунная система не реагирует на вирус, исключительно при активной репликации коронавируса происходит накопление вирусных PAMP, что еще больше активирует гиперергический иммунный ответ [26, 35, 36].

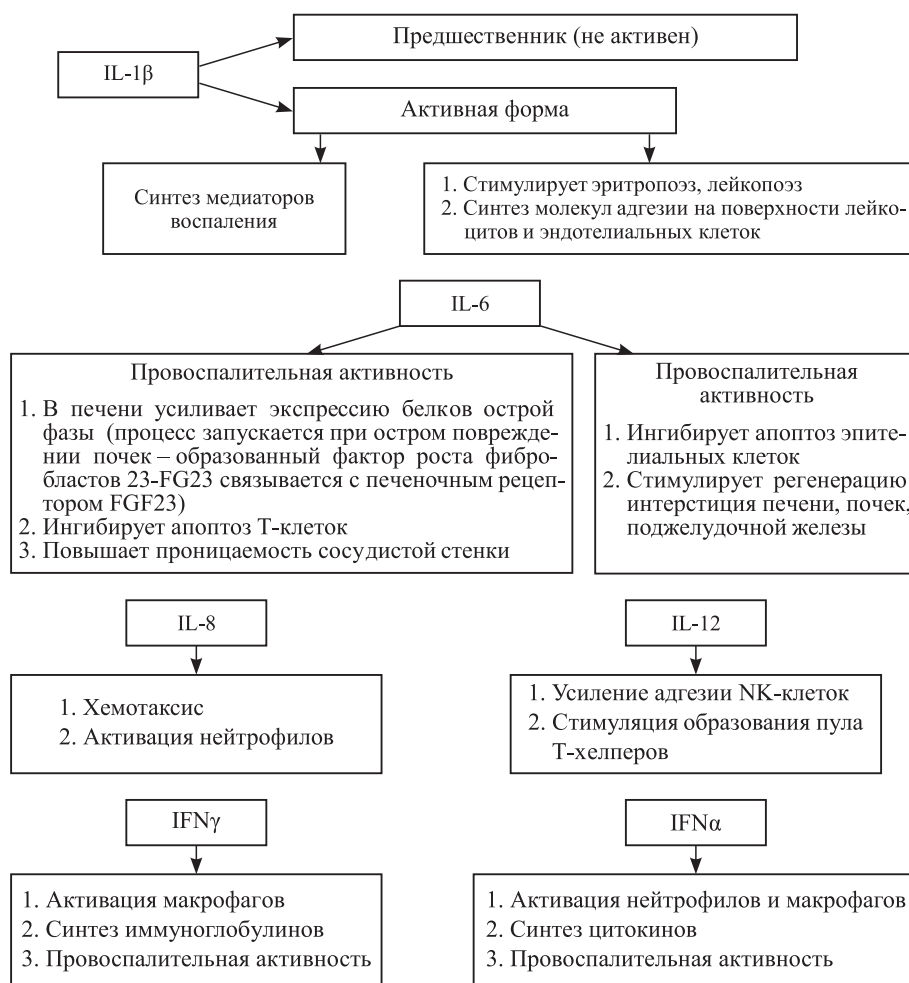
Развитие и течение цитокинового шторма обладают системным характером, приводя к увеличению количества провоспалительных цитокинов. Последние выступают в роли прямого повреждающего фактора, способствующего развитию ишемической нефропатии и микротромбообразованию (в основе лежит разрушение нефроцитов и почечных сосудов). Известно, что провоспалительные эффекты цитокинов оказывают сильное влияние на развитие ОПП в результате массивного повреждения почечной ткани и

нарушения почечного кровотока. Установлено, что наиболее активными цитокинами при коронавирусной инфекции являются IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ и TNF α (рисунок) [26, 35–40]. Таким образом, большое количество медиаторов воспаления вовлекается в патологический процесс, что поддерживает воспаление [26, 35, 36].

Патология РААС

Взаимодействие коронавируса с рецептором ACE2 приводит к нарушению работы РААС. ACE2 конвертирует ангиотензин II в ангиотензин-1-7, а также ангиотензин I в ангиотензин-1-9, который затем расщепляется ACE или нейтральной эндопептидазой с образованием ангиотензина-1-7. Спектр влияния ангиотензина-1-7 обратен основным эффектам ангиотензина II (противовоспалительный и антифибротический). Срыв регулирования РААС состоит в том, что вирус взаимодействует с ACE2 и трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2) на поверхности нефроцитов, в результате чего коронавирус путем эндоцитоза проникает внутрь клетки, экспрессия ACE2 на поверхности нефроцита уменьшается, что приводит к увеличению содержания ангиотензина II и снижению уровня ангиотензина-1-7 [26, 41] и, соответственно, к активации провоспалительных эффектов, апоптоза, увеличению скорости пролиферации мезангиальных клеток, клеток эндотелия и фибробластов, вазоконстрикции, усилению реабсорбции натрия, стимуляции образования альдостерона и др. [26, 41].

В.О. Ogunlade et al. показали, что накопление ангиотензина II способствует быстрому вторжению вируса в клетку организма. Это происходит из-за взаимодействия ангиотензина II со специфическим рецептором (AT $_1$), что приводит к расщеплению комплекса AT $_1$ /ACE2. ACE2 перемещается в лизосомы, а AT $_1$ – обратно на поверхность клетки хозяина. Чем выше уровень ангиотензина II, тем быстрее разрушается ACE2 в лизосомах, что способствует ускоренному проникновению SARS-CoV-2 в клетку [26, 42]. В работе J.M. Luther et al. выявлено, что накопление ангиотензина II усиливает образование альдостерона корой надпочечников, в свою очередь альдостерон оказывает влияние на образование активных форм кислорода через NADPH-зависимый механизм и воздействует на гены фибробластов, что приводит к увеличению синтеза коллагена [43]. Накопление избытка коллагена является важной составляющей в развитии фиброза, способствующего повреждению почечной паренхимы и развитию почечной недостаточности [26, 42–44].



Эффекты цитокинов
Cytokine effects

Иммунотромбоз

Известно, что в настоящее время иммуно-тромбоз является одним из ведущих звеньев патогенеза коронавирусной инфекции, приводя к образованию венозных и артериальных тромбов и развитию тромботических осложнений во многих органах и системах, в том числе в почках. Иммунотромбоз в норме необходим для защиты (распознавание, предохранение от продвижения чужеродных патогенов, так как он возникает на небольшом промежутке микрососудистого русла) и развития адаптивной иммунной памяти. Главную роль в патогенезе иммунотромбоза играют иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы), тромбоциты, система комплемента [26, 45].

Как известно, нейтрофилы являются компонентом врожденного иммунитета. При инфицировании коронавирусной инфекцией происходит снижение активности ACE2, что способствует освобождению провоспалительных молекул, которые в свою очередь участвуют в привлечении

нейтрофилов в очаг повреждения, инфильтрации ими пораженной ткани и формировании гиперергической воспалительной реакции [26, 45].

Одним из основных механизмов, запускающих и усиливающих иммунный тромбоз, считается освобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). NET – трехмерная сеть из декоденсированного хроматина, гистонов и противомикробных белков (миелопероксидаза, эластаза, пентраксин, лактоферрин, матриксная металлопротеиназа-9, белок распознавания пептидогликана-1) [26, 46]. Новообразованные NETs стимулируют рядом находящиеся тромбоциты, тем самым вызывая некроз эндотелиоцитов капилляров и эпителиоцитов почечных канальцев при ОПП [26, 47, 48]. В работе B. Scburink et al. при гистопатологическом исследовании ткани почек у 14 % больных коронавирусной инфекцией обнаружены паттерны нейтрофилов совместно с тромбоцитами [49]. К числу механизмов иммуно-тромбообразования с участием NETs относятся

активация XII фактора свертывания (внутренний путь коагуляции); связывание с тканевым фактором и активация внешнего пути коагуляции; активация тромбоцитов гистонами H3 и H4; окисление нейтрофильной эластазой и миелопероксидазой антикоагулянтов (ингибитора пути тканевого фактора, тромбомодулина); связывание с vWF и рекрутирование тромбоцитов в очаг воспаления [26, 50, 51].

Важнейшее место в процессе тромбообразования отводится тромбоцитам. Их роль заключается в активации XII фактора свертывания и внутреннего пути коагуляции, активации тканевого фактора, что предрасполагает образование фибрина [26]. Так, в исследовании L. Wang et al. установлено, что у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией определялась тромбоцитопения, удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, снижение содержания фибриногена, увеличение концентрации D-димеров и продуктов деградации фибрина [52]. В работе В.К. Manne et al. отмечено, что у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, фиксировалась высокая способность тромбоцитов к агрегации и адгезии [53]. Учитывается, что функциональная активность тромбоцитов усиливается вследствие индукции MAPK-сигнального пути и связана с активацией цитозольной фосфолипазы A2 и увеличением формирования и выделения тромбоксана A2 тромбоцитами в очаге воспаления. Из этого следует, что тромбоциты при коронавирусной инфекции приводят в действие каскад реакций внешнего и внутреннего путей коагуляции, который активирует иммунотромбообразование в почечных сосудах, вызывая ишемию органа [26, 53].

Еще одним известным компонентом иммунного ответа на вторжение SARS-CoV-2 является система комплемента. Но ее чрезмерная активация и отложение белков приводит к повреждению эндотелия, сосудистой стенки [26] и развитию тромбоза почечных сосудов и внутрисосудистой коагуляции. Атакующий мембрану комплекс (C5b-9) в почечной паренхиме приводит к развитию острого тубулярного некроза и ОПП. В свою очередь образованные комплексы C5b-9 и C5a содействуют освобождению эндотелиоцитами IL-8, что ведет к активации хемотаксиса, адгезии и межэндотелиального перемещения полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов в очаге поражения [26, 54]. Прямое воздействие комплекса C5a на клетки эндотелия сосудов индуцирует экзоцитоз молекул фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля – Палааде, что ведет к адгезии тромбоцитов и нарастанию каскада коагуляции в

проксимальных канальцах почек [26, 55]. Таким образом, при патологии системы комплемента у пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, на первый план выходит массивный тромбоз почечных сосудов, что приводит к летальному исходу.

Заключение

Почки считаются одним из чувствительных органов, поражающихся при SARS-CoV-2. В настоящем обзоре освещены основные патологические механизмы их повреждения. Патифизиология почечной дисфункции связана со специфическими механизмами (прямое проникновение вируса, несбалансированная активация РААС, «цитокиновый шторм» и тромботические состояния), которые приводят к формированию порочного круга [1–6, 8, 26].

Каждое отдельное звено патогенеза поддерживает и/или потенцирует развитие другого звена почечного повреждения. Так, прямое проникновение коронавируса внутрь нефроцитов запускает репликацию вируса, что приводит к митохондриальному повреждению и цитолизу [8, 26, 27]. При коронавирусной инфекции происходят активация и усиление влияния компонентов РААС (ангиотензина II, ренина, альдостерона), которые способствуют проникновению вируса внутрь клетки и образованию активных форм кислорода, что приводит к разрушению почечной паренхимы и развитию фиброза [26, 41–43].

Один из главных факторов развития порочного круга при инфицировании коронавирусной инфекции – это «распознавание» коронавируса иммунокомпетентными клетками, которые стимулируют в организме активность специфических сигнальных путей, тем самым повышая экспрессию провоспалительных цитокинов (феномен «цитокинового шторма»), что создает провоспалительное окружение в паренхиме почки и приводит к развитию почечного повреждения [26, 34, 36–38].

При проникновении коронавируса в организм комплексная реакция иммунной системы и системы гемостаза (иммунотромбоз) ограничивает распространение и дальнейшее удаление патогенов микроорганизма из кровеносного русла. Главную роль в развитии иммунотромбоза отводят нейтрофилам и выбрасываемым ими NETs. В свою очередь NETs способствуют усилению тромбоза почечных сосудов и вовлечению в патологический процесс клеток врожденной и приобретенной иммунной системы. В развитии иммунотромбоза также играет роль повышенная активность тромбоцитов (при коронавирусной

инфекции начинают и поддерживают активность внутреннего и внешнего пути коагуляции) и белков системы комплемента, которые усиливают развитие тромботических осложнений в почках [23, 45].

Сказанное выше обуславливает необходимость мониторинга функции почек у пациентов уже с легкими респираторными симптомами коронавирусной инфекции. Оценка и коррекция почечной дисфункции на начальных этапах позволят улучшить прогноз данной группы больных [1–6, 8, 26].

Понимание основных патогенетических путей повреждения почечной паренхимы и развития ОПП при коронавирусной инфекции актуально при разработке стратегии лечения и создания эффективных методов терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить знания о механизмах повреждения почек при коронавирусной инфекции для определения диагностических, терапевтических подходов ведения пациентов. Крайне важно для разработки новых лекарственных препаратов понимать патогенетические пути нарушения и точки воздействия коронавируса на почечные структуры [1–6, 8, 26].

Список литературы/ References

1. Muralidar S., Ambi S.V., Sekaran S., Krishnan U.M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85–100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018
2. Mehendru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
3. Baloch S., Baloch M.A., Zheng T., Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J. Exp. Med.* 2020;250(4):271–278. doi: 10.1620/tjem.250.271
4. Habibzadeh F., Lang T. The coronavirus pandemic: “The Show Must NOT Go On”. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2020;11(2):63–64. doi: 10.34172/ijom.2020.1979
5. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M., Aaron J.G., Claassen J., Rabbani L.E., Hastie J., ... O'Donnell M.R. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
6. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(3):141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
7. Johnson A.G., Amin A.B., Ali A.R., Hoots B., Cadwell B.L., Arora S., Avoundjian T., Awofeso A.O., Barnes J., Bayoumi N.S., ... Scobie H.M. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of Delta and Omicron variant emergence – 25 U.S. Jurisdictions, April 4 – December 25, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022;71(4):132–138. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2
8. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Патогенез COVID-19. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2020;23(4):113–132. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
9. Haitovich A.B., Ermachkova P.A. Pathogenesis of COVID-19. *Tavricheskiy medico-biologicheskii vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2020; 23(4):113–132. [In Russian]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
10. Kirtipal N., Bharadwaj S., Kang S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect. Genet. Evol.* 2020;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502
11. Niu Z., Xu S., Zhang J., Zou Z., Ren L., Liu X., Zhang S., Zou H., Hu X., Wang J., ... Song Z. Bioinformatic analysis of the S protein of human respiratory coronavirus. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2023;181:107704. doi: 10.1016/j.ympev.2023.107704
12. Verano-Braga T., Martins A.L.V., Motta-Santos D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.S. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin. Sci. (Lond)*. 2020;134(23):3063–3078. doi: 10.1042/CS20200478
13. Laghnam D., Jozwiak M., Nguyen L.S. Renin-angiotensin-aldosterone system and immunomodulation: a state-of-the-art review. *Cells*. 2021;10(7):1767. doi: 10.3390/cells10071767
14. Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X., Song S., Li J., Duan G., Zhou Y., Wu X., ... Yan J. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. MedRxiv: the preprint server for health sciences. 2020 Mar. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
15. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., ... Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
16. 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;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080
17. Wang X., Fang X., Cai Z., Wu X., Gao X., Min J., Wang F. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Research (Wash. D.C.)*. 2020;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961
18. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int. Urol. Nephrol.*

- 2020;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9
18. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
19. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., Gong Z. 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
20. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L., Connor M.J. Jr, Liu K.D., Ostermann M., Rimmelé T., Zarbock A., Bell S., Bihorac A., ... Kellum J.A. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(12):747–764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5
21. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., Ma Z., Huang Y., Liu W., Yao Y., Zeng R., Xu G. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31(6):1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276
22. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., ... Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
23. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2012;120(4):179–184. doi: 10.1159/000339789
24. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
25. Malberti F., Pecchini P., Marchi G., Foramitti M. When a nephrology ward becomes a COVID-19 ward: the Cremona experience. *J. Nephrol.* 2020;33(4):625–628. doi: 10.1007/s40620-020-00743-y
26. Мальцева Л.Д., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.Л. Механизмы острого повреждения почек при COVID-19. Обзор. *Нефрология и диализ.* 2021;23(3):352–365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
- Maltseva L.D., Vasalatiy I.M., Isaakian Yu.A., Morozova O.L. Mechanisms of acute kidney injury in COVID-19. Review. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2021;23(3):352–365. [In Russian]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
27. Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020;42(1):3–11.
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
29. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;318(6):1454–1462. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2020
30. Liao J., Yu Z., Chen Y., Bao M., Zou C., Zhang H., Liu D., Li T., Zhang Q., Li J., Cheng J., Mo Z. Single-cell RNA sequencing of human kidney. *Sci. Data.* 2020;7(1):4. doi: 10.1038/s41597-019-0351-8
31. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yatoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020;28(2):174–184.
32. Napolitano G., Ballabio A. TFEB at a glance. *J. Cell. Sci.* 2016;129(13):2475–2481. doi: 10.1242/jcs.146365
33. Yue Y., Nabar N.R., Shi C.S., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang I.-Y., Wang M., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):904. doi: 10.1038/s41419-018-0917-y
34. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khat-tab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
35. Paces J., Strizova Z., Smrz D., Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol. Res.* 2020;69(3):379–388. doi: 10.33549/physiolres.934492
36. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017
37. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 Inflammation and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018;122(12):1722–1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
38. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
39. Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R., Axelrod J., Silver J., Naveh-Manly T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94(2):315–325. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.026
40. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(2):a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415
41. Lelis D.F., Freitas D.F., Machado A.S., Crespo T.S., Santos S.H.S. Angiotensin-(1-7), adipokines and inflammation. *Metabolism.* 2019;95:36–45. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.006
42. Ogunlade B.O., Lazartigues E., Filipeanu C.M. Angiotensin type 1 receptor-dependent internalization of SARS-CoV-2 by angiotensin-converting enzyme 2.

Hypertension. 2021;77(4):42–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16795

43. Luther J.M., Fogo A.B. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl. (2011)*. 2022;12(1):63–68. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.006

44. Rafiq K., Hitomi H., Nakano D., Nishiyama A. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J. Pharmacol. Sci.* 2011;115(1):1–7. doi: 10.1254/jphs.10r07cr

45. Nicolai L., Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Curr. Opin. Hematol.* 2020;27(1):34–40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000551

46. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527953. doi: 10.1155/2020/7527953

47. Jansen M.P., Emal D., Teske G.J., Desing M.C., Florquin S., Roelofs J.J. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int.* 2017;91(2):352–364. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.006

48. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., ... Anders H.J. Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(6):1753–1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925

49. Schurink B., Roos E., Radonic T., Barbe E., Bouman C.S.C., de Boer H.H., de Bree G.J., Bulle E.B., Aronica E.M., Florquin S., ... Bugiani M. Viral pres-

ence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 2020;1(7): 290–299. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0

50. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293

51. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favaloro E.J., Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;507:167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027

52. Wang L., He W.B., Yu X.M., Hu D.L., Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J. Clin. Cases.* 2020;8(19):4370–4379. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4370

53. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C., Petrey A.C., Tolley N.D., Guo L., Cody M., ... Campbell R.A. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214

54. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., Wang C., Liu L., ... Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat. Commun.* 2021;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1

55. Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci.* 2020;260:118431. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118431

Сведения об авторах:

Уткина Екатерина Владимировна, ORCID: 0000-0002-2000-3562, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Новаковская Виктория Викторовна, e-mail: vikibox@yandex.ru

Егорова Марина Викторовна, к.м.н., e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Фомина Наталья Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: natafomin@mail.ru

Чеснокова Людмила Даниловна, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: lches48@mail.ru

Information about the authors:

Ekatzerina V. Utkina, ORCID: 0000-0002-2000-3562, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Victoria V. Novakovskaya, e-mail: vikibox@yandex.ru

Marina V. Egorova, candidate of medical sciences, e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Natalya V. Fomina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: natafomin@mail.ru

Lyudmila D. Chesnokova, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: lches48@mail.ru

Поступила в редакцию 21.02.2023

После доработки 24.04.2023

Принята к публикации 28.04.2023

Received 21.02.2023

Revision received 24.04.2023

Accepted 28.04.2023