

Патология почек при новой коронавирусной инфекции

Логинова Е. Н., Билевич О. А., Нечаева Г. И., Надей Е. В.

ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия.

Патология почек при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) занимает второе место после вовлечения в патологический процесс легочной ткани. Клинические проявления при этом варьируют от изолированной протеинурии до острого почечного повреждения. В обзорной статье представлен современный взгляд на диагностику, лечение и профилактику патологии почек при COVID-19. Клинически патология почек характеризуется широким диапазоном проявлений — от легкой протеинурии и гематурии до прогрессирующего острого повреждения почек, сопровождающегося высокой госпитальной летальностью. По данным крупнейшего исследования нефробиопсий при остром повреждении почек не выявлено прямой вирусной инфекции SARS-CoV-2, при этом наиболее частыми морфологическими вариантами почечной патологии были: коллапсирующая гломеруллопатия, миоглобиновая нефропатия, пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями Ig, что ведет, в дальнейшем, к развитию хронической болезни почек. С связи с этим всем пациентам с COVID-19 рекомендованы: своевременное проведение диагностики патологии почек и ее осложнений; соблюдение осторожности при назначении нефротоксичных препаратов; активная ренопротективная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а также решение вопроса о проведении вакцинации.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, вакцинация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Логинова Екатерина Николаевна*, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия.

Билевич Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ОмГМУ Минздрава России», Омск, Россия.

Нечаева Галина Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия.

Надей Елена Витальевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Логинова Е. Н., Билевич О. А., Нечаева Г. И., Надей Е. В. Патология почек при новой коронавирусной инфекции. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(33.1): 65–71. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-65-71

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 16.02.2022

Принята: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 [3812] 49-20-85. E-mail: log-ekaterina@yandex.ru

Kidney pathology in patients with COVID-19

Loginova E. N., Bilevich O. A., Nechaeva G. I., Nadey E. V.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian federation, Omsk, Russia.

Kidney pathology in patients with new coronavirus disease (COVID-19) is the second most common pathological process after lung tissue lesion. Clinical manifestations range from isolated proteinuria to acute renal injury. The review article presents modern view on the diagnosis, treatment and prevention of kidney pathology in patients with COVID-19. Kidney pathology include wide range of clinical manifestations — from mild proteinuria and hematuria to progressive acute kidney injury accompanied by high mortality. According to one of the largest studies that performed biopsy in patients with acute kidney injury, there were no directed SARS-CoV-2 viral infection, and the most common morphological variants of renal pathology were: collapsing glomerulopathy, myoglobin nephropathy, proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits, which subsequent development of chronic kidney disease. Therefore, it is recommended to timely diagnose kidney pathology and its complications in all patients with COVID-19 as well as to prescribe nephrotoxic drugs with caution, use renoprotective therapy in accordance with current clinical guidelines and to consider vaccination in such patients.

Keywords: COVID-19, chronic kidney disease, acute renal injury, vaccination.

INFORMATION ABOUT AUTORS

Ekaterina N. Loginova, MD, PhD, docent of the Department of Internal and Family Medicine of the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian federation, Omsk, Russia.

Galina I. Nechaeva, MD, PhD, professor of the Department of Internal Medicine of the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian federation, Omsk, Russia.

Olga A. Bilevich, MD, PhD, docent of the Department of Internal Medicine of the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian federation, Omsk, Russia.

Elena V. Nadey, MD, PhD, docent of the Department of Internal and Family Medicine of the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian federation, Omsk, Russia.

FOR CITATION

Loginova E. N., Nechaeva G. I., Bilevich O. A., Nadey E. V. Kidney pathology in patients with COVID-19. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022; 10(33.1): 65–71. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-65-71

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АПФ 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2

ЗПТ — заместительная почечная терапия

МНК-ХБП — минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек

ОПП — острое почечное повреждение

ХБП — хроническая болезнь почек

ХБП С 5 — терминальная стадия хронической болезни почек

COVID-19 — новая коронавирусная инфекция

Новая коронавирусная инфекция унесла жизни более 3,5 млн человек во всем мире, приобретя с марта 2020 г. характер пандемии [1, 2]. И хотя COVID-19 в основном характеризуется поражением дыхательных путей, различные сопутствующие заболевания также могут влиять на течение и исходы новой коронавирусной инфекции [2]. Хроническая болезнь почек (ХБП), по данным ВОЗ, также приобретает характер хронической неинфекционной

пандемии, поражая каждого 9-го человека в современном мире [3]. Кроме того, патология почек является наиболее частым вариантом нелегочного поражения COVID-19, что с одной стороны становится фактором риска развития ХБП, с другой — фактором риска прогрессирования ХБП [1, 4, 5]. В настоящее время известно, что для проникновения в клетки-мишени хозяина вирус SARS-CoV-2 в качестве рецептора использует ангиотензинпревращающий

фермент 2 (АПФ 2), который также служит точкой входа в клетки для других коронавирусов, включая HCoV-NL63, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [4-6]. При этом АПФ2 экспрессируется на вставочных клетках собирательных трубочек, эпителиях дистальных канальцев, гломерулярных парietальных клетках и подоцитах, достигая максимума (~82%) на эпителии проксимальных канальцев [5]. По мнению исследователей, вирус может проникать в почку, связываясь сначала с АПФ2 на подоцитах, затем распространяясь в канальцевую жидкость и далее в клетки проксимальных канальцев [4, 5].

Частое вовлечение в патологический процесс почек характеризуется широким диапазоном проявлений — от легкой протеинурии и гематурии до прогрессирующего острого повреждения почек (ОПП), требующего применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1].

Частота ОПП варьирует в пределах от 5,1 до 27% случаев и является самостоятельным независимым фактором риска летального исхода, увеличивая его вероятность в 1,9-4,4 раза [1]. Данное осложнение наблюдается у 68% пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом; при потребности в искусственной вентиляции легких риск развития ОПП возрастает в 10,7 раз, а имеющееся исходное заболевание почек, на фоне интоксикационного синдрома, вызванного COVID-19, может ускорить прогрессирование снижения почечной функции [1].

Rebecca M. May et. al. была опубликована крупнейшая на сегодняшний день серия биопсий почек, включающая 240 нативных (при этом только

у 89 пациентов имела место ХБП) и 44 биопсии аллотрансплантата (рис. 1) [7].

Цель исследования — определение патологии почек, наиболее часто встречающейся у пациентов с COVID-19. Показаниями к проведению нефробиопсии стали: ОПП, протеинурия, протеинурия с ОПП, гематурия или ОПП при хронической болезни почек. Кроме того, учитывался временной интервал между диагнозом COVID-19 и биопсией [7]. У реципиентов почечного трансплантата показанием к проведению нефробиопсии было острое повреждение почек (86,4%) с преобладающим диагнозом отторжения трансплантата (61,4%). В результате проведенного исследования прямая вирусная инфекция SARS-CoV-2 не выявлена, при этом наиболее частыми морфологическими вариантами почечной патологии были: коллапсирующая гломерулопатия, миоглобиновая нефропатия, пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями Ig, а также острое, опосредованное антителами отторжение аллотрансплантата почки (рис. 2) [7].

Необходимо подчеркнуть, что в условиях реальной клинической практики существует патологический континуум повреждения почек — персистенция ОПП различной этиологии с исходом в гломеруло- и тубулоинтерстициальный склероз различной степени выраженности с формированием в конечном итоге ХБП или терминальной почечной недостаточности (ХБП С5), требующей ЗПТ [8].

В проспективном когортном исследовании Y. Cheng et. al. с участием 701 пациента с COVID-19, поступившего в клиническую больницу, у 43,9%

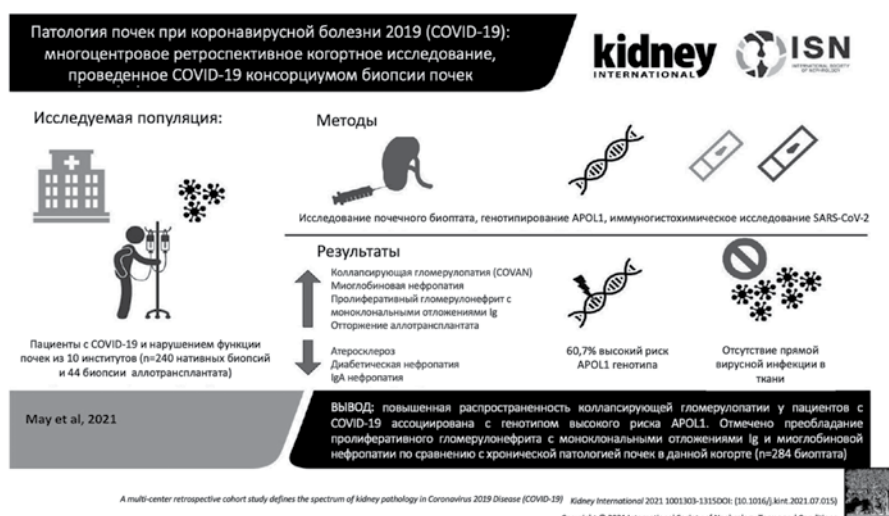


Рис. 1. Результаты мульти-центрового ретроспективного когортного исследования патологии почек при COVID-19

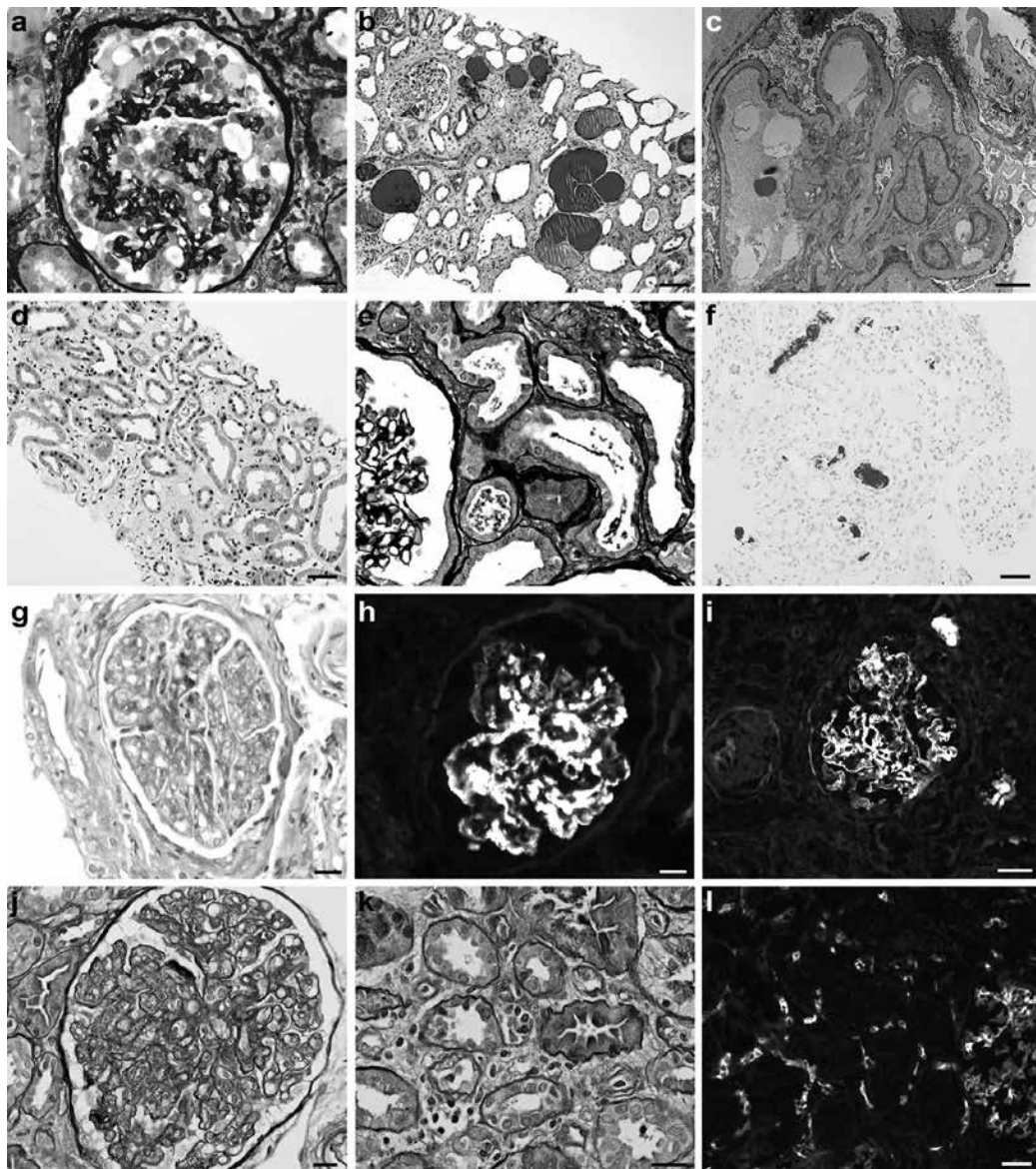


Рис. 2. Результаты биопсии почки при ОПП на фоне COVID-19:
 (a — c) — коллапсирующая гломерулопатия;
 (d — f) — миоглобиновая нефропатия;
 (g — i): — пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями Ig (PGMID);
 (j — l) — острое опосредованное антителами отторжение аллотрансплантата почки

больных отмечалась протеинурия, у 26,7% — гематурия. Распространенность повышенного уровня креатинина в сыворотке, повышенного азота мочевины в крови и расчетной клубочковой фильтрации ниже 60 ин/1,73 м² составила 14,4, 13,1 и 13,1% соответственно. За период исследования ОПП возникло у 5,1% пациентов [9]. Авторами отмечен более высокий, статистически значимый риск внутрибольничной смерти у пациентов с патологией почек. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности заболеваний почек при поступлении и развитие ОПП во время госпитализации у пациентов

с COVID-19, что связано с госпитальной смертностью. Следовательно, практикующим врачам необходимо помнить о высокой вероятности развития и прогрессирования патологии почек у пациентов с COVID-19 и своевременно проводить диагностические и лечебно-профилактические мероприятия в этой группе больных (рис. 3) [9].

К группе особо высокого риска инфицирования и течения COVID-19 относятся также пациенты, получающие ЗПТ в виде программного гемодиализа по поводу терминальной стадии ХБП, в связи с невозможностью изоляции и необходимости присутствия в диализных центрах не менее чем 12 раз

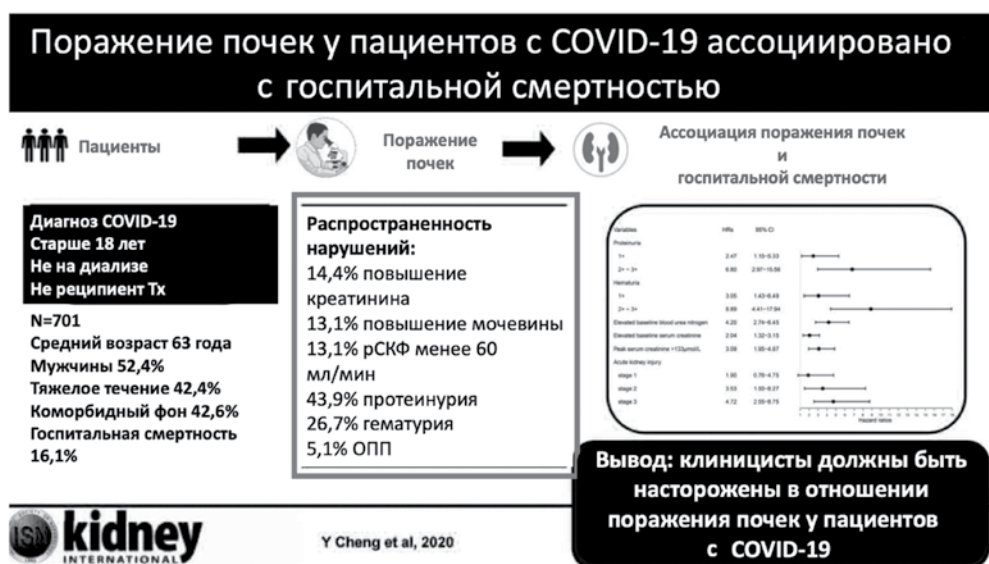


Рис. 3. Результаты исследования патологии почек у пациентов, госпитализированных с COVID-19

в месяц [1]. Более того, нередко причинами развития терминальной стадии ХБП у пациентов, получающих ЗПТ, могут стать: сахарный диабет, артериальная гипертензия, системные заболевания с поражением легких и почек, онкогематологические заболевания, иммуно-бактериальное поражение почек, иммунодефицит различного генеза и др., что осложняет течение COVID-19 и способствует развитию неблагоприятных исходов [1, 10]. Также к особой группе относятся реципиенты трансплантированных органов, получающих химиотерапию [1, 3].

Применение лекарственных препаратов для лечения COVID-19, обладающих вероятным нефротоксическим эффектом, также может способ-

ствовать риску развития и прогрессирования ХБП [1, 11]. Лекарственно-индуцированная нефротоксичность может обуславливать развитие острого тубуло-интерстициального нефрита, ОПП с высоким риском летального исхода [12–14]. У пациентов с COVID-19 и патологией почек следует отдавать предпочтение лекарственным средствам с минимальной нефротоксичностью, регулярно мониторировать уровень креатинина, мочевой кислоты, мочевины и калия [1, 6].

Для своевременной диагностики возможных осложнений ХБП на фоне COVID-19 необходимо проводить минимальный объем лабораторного обследования пациента (табл. 1) [3].

Таблица 1

Минимальный объем лабораторной диагностики системных осложнений ХБП

Осложнение	Наименование услуги в соответствии с номенклатурой медицинских услуг (Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 № 804н)
Анемия	Общий (клинический) анализ крови; общий (клинический) анализ крови развернутый; исследование уровня общего гемоглобина в крови; определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах; определение размеров эритроцитов; исследование уровня ретикулоцитов в крови; исследование уровня лейкоцитов в крови; дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула); исследование уровня железа сыворотки крови; исследование уровня ферритина в крови; исследование насыщения трансферрина железом; исследование кала на скрытую кровь
Дизэлектролитемия	Исследование уровня натрия в крови; исследование уровня калия в крови; исследование уровня хлоридов в крови; исследование уровня общего кальция в крови; исследование уровня неорганического фосфора в крови
Нарушение питания	Исследование уровня альбумина в крови
Ацидоз	Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
Дислипидемия	Исследование уровня холестерина в крови; исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови; исследование уровня триглицеридов в крови
Гиперурикемия	Исследование уровня мочевой кислоты в крови
МКН-ХБП	Исследование уровня неорганического фосфора в крови; исследование уровня общего кальция в крови; исследование уровня паратиреоидного гормона в крови; определение активности щелочной фосфатазы в крови; исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови

Таблица 2

Ответы на 13 наиболее часто возникающих вопросов, касающихся вакцин против COVID-19

№	Вопрос	Ответы
1	Рекомендуется ли вакцинация пациентам с заболеваниями почек?	Мы рекомендуем вакцинацию всем, за исключением лиц с известными аллергическими реакциями на любые компоненты вакцин.
2	Имеется ли какая-то одна наилучшая вакцина?	Публикации полноценных исследований в отношении таких вакцин как BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) and Gam-COVID-Vac (Sputnik V, Gamaleya) показали высокую эффективность в отношении предотвращения симптомов COVID-19 и тяжелого течения COVID-19, однако длительность защитного эффекта и способность доступных вакцин предотвращать бессимптомную SARS-CoV-2 инфекцию еще не изучена. Не известно также, имеет ли какая-либо конкретная вакцина преимущества в отношении специфических популяций пациентов.
3	Я недавно перенес/перенесла COVID-19, следует ли мне вакцинироваться?	Титр антител со временем снижается, так что теоретически имеются преимущества вакцинации, но данных в отношении количества повторных инъекций и оптимального времени проведения вакцинации после перенесенной инфекции недостаточно.
4	Можно ли вакцинироваться, если принимаешь иммуносупрессанты?	Иммунодефицитное состояние, будь то врожденное или приобретенное, может снизить ответ на вакцину. Недавнее введение ритуксимаба или высокие дозы других иммуносупрессантов могут нарушать ответ на вакцину. Вероятно, для многих пациентов разумно отложить вакцинацию до того момента, когда доза кортикостероидов будет снижена до <20 мг/сутки (в эквиваленте преднизолона), и выждать 6 месяцев после последнего введения ритуксимаба.
5	Есть ли у вакцин специфические побочные эффекты?	Одобренные для применения вакцины обычно хорошо переносятся. Некоторые пациенты сообщают о возникновении «гриппоподобных симптомов» спустя один или несколько дней после введения повторной дозы. Нередко возникают реакции в месте введения вакцины.
6	Существует ли вероятность, что вакцина вызовет активацию моего заболевания?	Пациенты с аутоиммунными заболеваниями не были включены в ранние исследования. Данных недостаточно, однако представляется, что вакцины достаточно безопасны, а опыт предыдущих исследований вакцин не указывает на наличие повышенного риска рецидива/обострения.
7	Следует ли мне вакцинироваться, если у меня имеются аллергические реакции?	В целом ответ – «да», процесс вакцинации осуществляется под наблюдением. Но мы советуем не использовать доступные в настоящее время вакцины пациентам с известными аллергическими реакциями на полиэтиленгликоль и полисорбат.
8	Получу ли я пожизненный иммунитет против COVID-19 после вакцинации?	На настоящий момент не имеется информации о продолжительности иммунной защиты после вакцинации. Для поддержания иммунного ответа против SARS-CoV-2 могут понадобиться повторные инъекции. Вирус часто мутирует, и новые/модифицированные вакцины могут быть использованы для защиты от этих вариантов.
9	У меня не развился адекватный иммунный ответ после вакцинации первой вакциной. Возможна ли повторная вакцинация другой вакциной?	Да, по мере одобрения к применению большего количества вакцин появятся другие опции, которые могут обеспечить иммунную защиту (например в настоящее время проводятся исследования респираторных бустерных вакцин).
10	Следует ли мне ожидать возникновения лекарственных взаимодействий между вакциной и препаратами, которые я постоянно принимаю?	Нет, такие взаимодействия не ожидаются.
11	Должен/должна ли я продолжать использовать средства индивидуальной защиты после получения первой дозы вакцины, и могу ли я заразить других людей?	Вакцинированные пациенты должны продолжать следовать текущим рекомендациям для защиты от COVID-19. Несмотря на то, что вакцинация пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, снизит риск инфицирования и развития клинических проявлений COVID-19, все они должны продолжать носить маски и соблюдать гигиену рук даже после вакцинации.
12	Я был/была вакцинирован/а против другой болезни неделю назад, нужно ли мне сейчас вакцинироваться против COVID-19?	Должно пройти как минимум 2 недели, прежде чем можно будет вводить вакцину против COVID-19. Мы советуем отложить все не-ургентные вакцинации в пользу вакцинации против COVID-19, исключение составляет вакцинация против менингококковой/пневмококковой инфекции при использовании экулизумаба/равулизумаба.
13	Отражает ли образование антител противовирусный иммунитет?	В настоящий момент это не ясно. Образование антител рассматривается как суррогатный биомаркер противовирусной защиты, но являются ли определяемые антитела нейтрализующими, и имеется ли защитный иммунитет при низких уровнях антител или при их отсутствии, остается не известным. Поэтому исследование антител не может быть широко рекомендовано.

Всем пациентам с выявленной патологией почек на фоне COVID-19 рекомендуется проведение терапии, направленной на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция), коррекцию ее осложнений [3].

Мерой профилактики COVID-19 у пациентов с ХБП является вакцинация. Пациенты с ХБП выступают приоритетной группой для вакцинации, однако адекватность иммунологического ответа у данной категории больных может быть

недостаточно высокой. В кратком изложении «Рекомендаций по вакцинации пациентов с иммуно-опосредованными заболеваниями» Рабочей группы по иммунонефрологии ERA-EDTA в переводе Захаровой Е. В. представлены ответы на 13 наиболее часто возникающих вопросов, касающихся вакцин против COVID-19 (табл. 2) [15].

Таким образом, патология почек (прогрессирование течения ХБП или развитие почечного заболевания de novo) является наиболее частым вариантом нелегочного поражения SARS-CoV-2 в силу тропности вируса к АПФ 2. Течение ХБП при

COVID-19 осложняется сопутствующей патологией и назначением потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов. В связи с этим необходим своевременный скрининг ХБП и ее осложнений, проведение ренопротективной терапии, осторожность при назначении нефротоксичных препаратов. С целью профилактики COVID-19 рекомендовано проведение вакцинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (12/27/2021): 233. Russian (Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021): 233).
2. Jdida S.S. et al. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol.* 2022. 35(1): 69–85. doi: 10.1007/s40620-021-01206-8
3. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Chronic kidney disease. 2021:233. Russian (Клинические рекомендации Минздрава России. Хроническая болезнь почек. 2021:233).
4. Hardenberg J. B., Luft F. C. Covid-19, ACE2 and the kidney. *Acta Physiol (Oxf).* 2020. 230(1): e13539. doi:10.1111/apha.13539
5. Tomilina N.A. et al. Covid-19: connection with kidney pathology. Literature review. *Nephrology and dialysis.* 2021. 23(2): 147–236. Russian (Томилина Н.А. и соавт. Covid-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2021. 23(2): 147–236). doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
6. Kulchenko N.G. Epidemiology of kidney diseases in patients with COVID-19. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2020. 7(3): 74–82. Russian (Кульченко Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2020. 7(3): 74–82). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>
7. May R.M. et al. COVID-19 kidney biopsies. *Kidney International.* 2021. 100:1303–1315.
8. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Acute kidney injury. 2021:142. Russian (Клинические рекомендации Минздрава России. Острое повреждение почек. 2021:142).
9. Cheng Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International.* 2020. 97(5): 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
10. Shamkhalova M.Sh., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V. COVID-19 and kidneys. *Diabetes mellitus.* 2020. 23(3): 235–241. Russian (Шамхалова М.Ш., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. COVID-19 и почки. *Сахарный диабет.* 2020. 23(3): 235–241). <https://doi.org/10.14341/DM12506>
11. Peclly I.M.D. et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol.* 2021. 43(3): 383–399. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203.
12. Wu H., Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab.* 2018. 19(7): 559–567. doi: 10.2174/1389200218666171108154419.
13. Perazella M.A. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. 13(12): 1897–1908. doi:10.2215/CJN.00150118
14. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Medicinal acute tubulointerstitial nephritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017. 45 (7): 586–598. Russian (Дядык А.И., Куглер Т.Е. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. *Альманах клинической медицины.* 2017. 45 (7): 586–598).
15. Kronbichler A. et al. Immunonephrology Working Group of the ERA-EDTA (European Renal Association — European Dialysis, Transplant Association). Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2021. doi: 10.1093/ndt/gfab064. (Пер. на русс. яз. Е.В. Захаровой)