DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55

Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19

Е.С. Столяревич[1,2,3], Н.Ф. Фролова[1], Л.Ю. Артюхина[1], В.В. Варясин[1]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[3] ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" МЗ РФ, 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 1

Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19

E.S. Stolyarevich[1,2,3], N.F. Frolova[1], L.Y. Artyukhina[1], V.V. Varyasin[1]

[1] Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

[2] Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russia

[3] Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs, 1 Schukinskaya Str., 123182, Moscow, Russia

Ключевые слова: *COVID-19, острое повреждение почек, почечная патология, тромботическая микроангиопатия*

Резюме

Поражение почек при COVID-19 нередко встречается при тяжелых формах заболевания и ассоциировано с плохим прогнозом. Причины возникновения и характер поражения почек при COVID-19 до конца не определены.

Целью **настоящего исследования было изучить частоту встречаемости, причины возникновения и характер поражения почек у пациентов с COVID-19.**

Материалы и методы: **в исследование были включены 220 пациентов, умерших в период с 20 апреля по 20 мая 2020 г. в ГКБ №52 от COVID-19, подтвержденного методом ПЦР.**

Результаты: **средний возраст пациентов составил 71,4±14 лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1. Признаки хронической болезни почек (ХБП) на момент госпитализации имели 35 (15%) пациентов. Острое повреждение почек (ОПП) развилось у 135 пациентов (61%), в том числе у 33 больных с предсуществующей почечной патологией. Частота ОПП значимо не различалась в зависимости от исходной функции почек, составляя 66% и 61% при ХБП и исходно нормальной функции. Единственным значимым предиктором развития ОПП оказалась длительность ИВЛ (6,1 *vs* 1,7 дней). Число пациентов, получавших ИВЛ либо ЭКМО в течение 5 и более дней, составляло 43% *vs* 10% при ОПП и нормальной функции почек, соответственно.**

Адрес для переписки: *Столяревич Екатерина Сергеевна*
e-mail: *stolyarevich@yandex.ru*

Corresponding author: *Prof. Ekaterina S. Stolyarevich*
e-mail: *stolyarevich@yandex.ru*

При морфологическом исследовании, выполненном у 178 пациентов, предсуществующая почечная патология выявлялась у 76 (43%), включая 34 из 55 (62%) пациентов, имевших на момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и у 40 из 165 (24%) пациентов, имевших при поступлении нормальную функцию почек (P<0,01).

Морфологическим субстратом ОПП у пациентов, умерших от COVID-19, в подавляющем большинстве случаев оказалось острое повреждение канальцевого эпителия. Почти у половины пациентов отмечалось выраженное венозное полнокровие со стазами крови в перитубулярных капиллярах и венулах, в ряде случаев в сочетании с выраженным полнокровием клубочков и эритроцитарными сладжами. Более редким вариантом повреждения оказалась дистрофия канальцевого эпителия по типу изометрической вакуолизации. У 6 пациентов с ОПП (5%) имелись морфологические признаки тромботической микроангиопатии, сопровождавшиеся клиническими проявлениями (анемия тромбоцитопения, повышение ЛДГ).

Заключение: **острое повреждение почек является частым осложнением тяжелых форм коронавирусной инфекции, значимым предиктором которого является длительность ИВЛ. Тромботическая микроангиопатия может быть одной из редких причин поражения почек при COVID-19.**

Abstract

Kidney damage is common in patients with severe forms of COVID-19 and associated with poor prognosis. The causes and nature of kidney damage at COVID-19 have not yet been determined.

The study aimed **to investigate the incidence, causes and nature of kidney damage in patients with COVID-19.**

The data **obtained from 220 patients, died from COVID-19 between April 20 and May 20, 2020. At the time of hospitalization, 55 (25%) patients had features of chronic kidney disease (CKD). Acute kidney injury (AKI) developed in 135 patients (61%), its frequency did not differ significantly depending on the baseline renal function (67% *vs* 61% in patients with CKD and with initially normal function, respectively). The only significant predictor of AKI development was the duration of mechanical ventilation (6.1 *vs* 1.7 days). The number of patients receiving mechanical ventilation or ECMO for 5 or more days was 43% *vs* 10% for AKI and normal renal function, respectively.**

Pathologic examination revealed preexisting renal pathology in 76 patients (43%), including 34 out of 55 (62%) patients who had a decrease in glomerular filtration rate (GFR) at the time of hospitalization, and in 40 out of 165 (24%) patients who had normal kidney function at admission (P<0.01).

The most common pathological feature responsible for kidney injury in the vast majority of cases was acute tubular necrosis. In some cases, tubular damage was associated with isometric vacuolization of the tubular epithelium. Most patients had also prominent capillaries and venular congestion with erythrocyte aggregates obstructing the lumen of peritubular and glomerular capillaries. Six patients with AKI (5.2%) had morphological features of thrombotic microangiopathy, accompanied by clinical manifestations (anemia, thrombocytopenia, increased LDH).

Conclusion: **acute kidney injury is a common complication of severe forms of coronavirus infection. The duration of mechanical ventilation is a significant predictor of its development. Thrombotic microangiopathy may be one of the rare causes of kidney damage in COVID-19.**

Key words: *COVID-19, acute kidney injury, renal pathology; thrombotic microangiopathy*

В декабре 2019 г. была зафиксирована вспышка заболевания, вызванного коронавирусом нового типа, получившего название COVID-19 [1, 2]. Характерной особенностью COVID-19 является развитие тяжелого острого респираторного синдрома, так же, как и при описанных ранее вспышках коронавирусной инфекции в 2002 (SARS) и 2012 (MERS) годах. Однако, несмотря на схожесть основных клинических проявлений этих заболеваний, эпидемиологические характеристики, механизм действия и факторы, определяющие прогноз COVID-19, до сих пор не изучены. [3, 4].

Клинические проявления болезни могут варьировать в широких пределах от бессимптомного носительства либо незначительных симптомов ОРВИ до тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), зачастую требующей вентиляционной поддержки [5]. Основными звеньями патогенеза принято считать прямое вирусное повреждение верхних дыхательных путей и легких, которое в ряде случаев сопровождается неадекватным иммунным ответом с выбросом большого числа цитокинов и хемокинов, развитием картины «цитокинового шторма» и последующим вовлечением системы коагуляции [6, 7].

Факторами, ассоциированными с тяжелым течением инфекции и высоким риском летального исхода, являются пожилой возраст, избыточный вес и наличие коморбидной патологии, включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), онкологические заболевания, хронические сер-

дечно-сосудистые (ССЗ) и легочные заболевания, а также болезни почек, особенно требующие заместительной почечной терапии (ЗПТ) [8, 9]. К группе высокого риска относятся также все иммунокомпрометированные пациенты, включая реципиентов трансплантированных органов и онкологических больных, получающих химиотерапию [10].

Несмотря на то, что основной мишенью коронавируса являются легкие, и именно тяжесть пневмонии является основным предиктором неблагоприятного исхода, вовлечение в процесс других органов и систем также может оказывать негативное влияние на прогноз. Именно это во многом определяет тяжелое течение заболевания у пациентов с сопутствующей патологией. Так, по данным Yan Deng и соавт., пациенты, умершие от коронавируса, значимо чаще имели тяжелый коморбидный фон по сравнению с выжившими (72,5% *vs* 41,5%, $P<0{,}001$) [11]. Имеются также данные, свидетельствующие о более тяжелом течении COVID-19 у пациентов с почечной патологией [35].

Данные о распространенности острого повреждения почек (ОПП) при COVID-19 и его значении для прогноза неоднородны и различаются в широких пределах. Так, в ранних работах из Китая не отмечалось значимого влияния почечной патологии на прогноз COVID-19 (за исключением случаев ЗПТ), а частота ОПП в ходе заболевания не превышала 0,5% [12, 13]. В более поздних же публикациях вовлечение почек отмечалось значительно чаще. По данным различных авторов частота ОПП варьировала в пределах от 5,1 до 27% и являлась независимым фактором риска летального исхода, увеличивая его вероятность в 1,9-4,4 раз в зависимости от стадии [14, 15]. Та же закономерность отмечалась и в отношении протеинурии (HR 1,8-4,48) и гематурии (HR 2,99-5,56). При этом у пациентов, имевших повышенный уровень креатинина на момент госпитализации, ОПП отмечалось уже в 11,9%, что коррелировало с значимо бóльшим показателем летальности в этой группе (33,7% и 16,1%, соответственно). [16].

Острое повреждение почек является наиболее частым вариантом нелегочного поражения при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) любой этиологии [17, 18]. Так, по данным Panitchote это осложнение наблюдается у 68% пациентов с ОРДС [17]. Hirsch и соавт. описывает развитие ОПП у 37% пациентов, отмечая при этом четкую корреляцию с необходимостью вентиляционной поддержки. При потребности в ИВЛ вероятность ОПП возрастает в 10,7 раз [19].

Таким образом, с одной стороны, наличие почечной патологии является фактором риска тяжелого течения COVID-19, а с другой – развитие острого почечного повреждения у пациентов с COVID-19 служит самостоятельным фактором летального исхода, независимо от наличия предсуществующего почечного заболевания.

Механизмы повреждение почек при COVID-19 до конца не изучены. В качестве потенциальных повреждающих факторов рассматриваются воздействие цитокинов, межорганные взаимодействия по типу кардиоренального и легочно-почечного синдромов, а также водно-электролитных изменений и активации системы гемостаза. Дополнительными факторами, усугубляющими почечное повреждение, могут выступать вторичные инфекции и сепсис, использование методов вентиляционной поддержки, а также развитие в ряде случаев рабдомиолиза и гемофагоцитарного синдрома [18, 20, 21].

На сегодняшний день имеется лишь несколько работ, анализирующих характер поражения почек при COVID-19. Так, Su H. и соавт. описывают тяжелое канальцевое повреждение с утратой щеточной каймы вплоть до тотального некроза канальцев с отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны, а также неизометрическая вакуолизация цитоплазмы. Эти изменения авторы связывают с прямым повреждающим действием вируса, фрагменты которого выявлялись в тубулоцитах методом электронной микроскопии. Другим характерным признаком является повышенное кровенаполнение капилляров клубочков и перитубулярных капилляров без образования тромбов и явлений фибриноидного некроза. Данные изменения, по мнению авторов, могут быть следствием длительной гипоксии [22].

Другие исследования также подтверждают наличие в клетках канальцевого эпителия вирусных частиц, определяемых иммуногистохимическим методом либо при электронной микроскопии [15, 22, 23]. Описаны также вирусные включения в эндотелии капилляров клубочков и перитубулярных капилляров с развитием эндотелиальной дисфункции и картины микроциркуляторного воспаления [24]. Тем не менее, в исследовании прижизненных биопсий пациентов с поражением почек при COVID-19 подтвердить наличие вируса в структурах почечной ткани на удалось [25].

Помимо вышеописанных механизмов повреждения почек, рассматривается также существенный вклад активации системы комплемента в формирование аномального воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и тромбозов, что в свою очередь ведет к тяжелому органному поражению, ассоциирующемуся с высоким риском летального исхода [25-30]. В пользу этой гипотезы говорят и описанные случаи тромботической микроангиопатии с вовлечением различных органов у пациентов с COVID-19 [31, 32].

Целью настоящего исследования было изучить частоту встречаемости, причины возникновения и характер поражения почек у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы: из 359 пациентов, умерших за период с 20 апреля по 20 мая 2020 года, лишь в 9 случаях по данным аутопсии не выявлялось признаков COVID-19, еще у 56 пациентов наряду

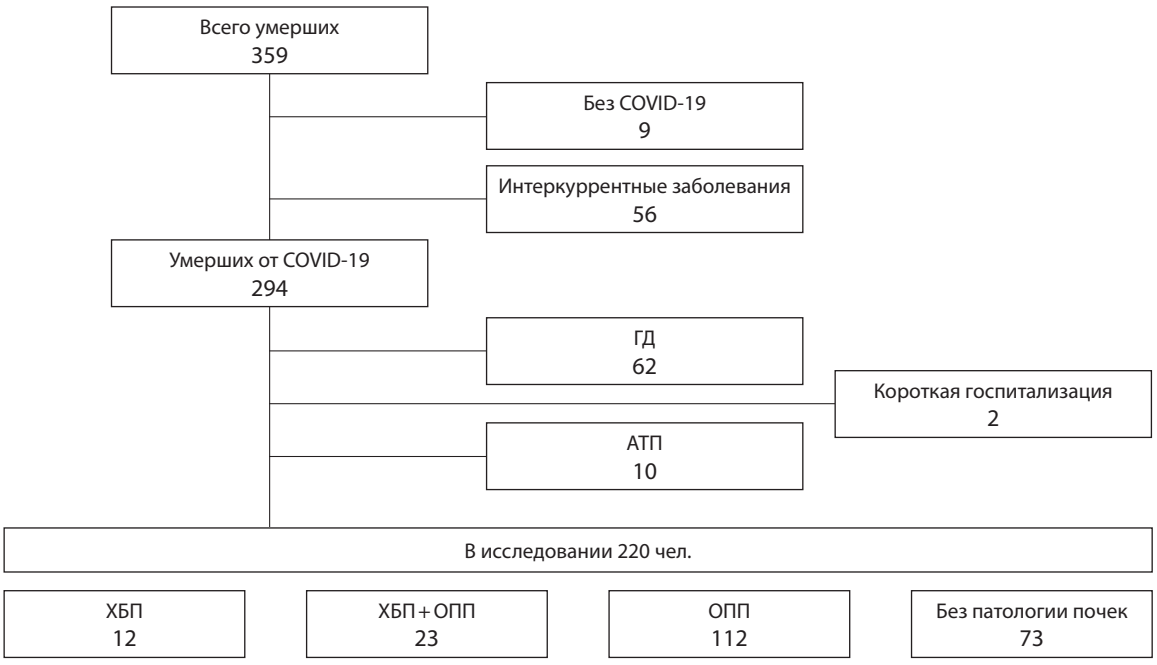


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

с COVID-19 имелись признаки других тяжелых заболеваний (прежде всего онкологических), которые расценивались как основная причина смерти. Помимо этого, из дальнейшего анализа были исключены 2 пациента с длительностью госпитализации менее 1 суток, а также пациенты, получавшие ЗПТ гемодиализом (62 человека), и реципиенты трансплантированной почки (10 пациентов). Поскольку ГКБ № 52 является специализированным центром по лечению COVID-19 у пациентов на ЗПТ, данное распределение не является репрезентативным. Таким образом, в исследование были включены 220 пациентов, не получавших ЗПТ, у которых основной причиной смерти был признан COVID-19, подтвержденный методом ПЦР прижизненно либо по данным аутопсийного материала (Рис. 1).

Морфологическое исследование аутопсийного материала включало световую микроскопию на срезах толщиной 3-4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом. В отдельных случаях при подозрении на иммунокомплексную патологию либо гематоонкологическое заболевание с поражением почек выполнялось также иммунофлюоресцентное исследование на замороженных срезах толщиной 4 мкм с моноклональными FITC-меченными антителами к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента и легким цепям каппа и лямбда, а также фибрину (DAKO).

Результаты исследования:

Средний возраст пациентов составил 71,4±14 лет, соотношение мужчин и женщин – 50/50. Признаки хронической болезни почек (ХБП) на момент госпитализации имели 35 пациентов (15%). Острое повреждение почек развилось в 135 случаях (61%), в том числе у 23 пациентов с предсуществующей почечной патологией. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ОПП (Табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что практически все пациенты, умершие от COVID-19, имели сопутствующие заболевания, спектр и частота которых практически совпадали в обеих группах. Исключение не составляла и ХБП, наличие которой не ассоциировалось с большей частотой развития ОПП. Последнее отмечено у 23 из 35 пациентов, исходно имевших почечную патологию, и у 112 из 185 с ранее нормальной функцией почек, что составило 66 и 61% соответственно.

На момент госпитализации пациенты с ОПП не отличались от пациентов с нормальной функцией почек по основным демографическим показателям и тяжести пневмонии (Табл. 1), однако последующее течение заболевания отличалось нарастанием дыхательной недостаточности (ДН) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса, что, вероятно, и послужило основной причиной ОПП. Так, у пациентов с ОПП сепсис отмечался в 3 раза чаще (24% *vs* 8%), длительность ИВЛ (или ЭКМО у 5 пациентов) составляла в среднем 6,1 дней, тогда как в контрольной группе этот показатель был более чем в 3 раза ниже (1,7 дней). Число пациентов, получавших ИВЛ либо ЭКМО в течение 5 и более дней, при ОПП составляло 43%, тогда как при сохранной функции

Таблица 1 | **Table 1**

Характеристика пациентов с наличием и в отсутствие ОПП

Clinical characteristics of patients with and without acute kidney injury during COVID-19

	Всего	ОПП	Без ОПП	*P*
n	220	135	85	
Возраст (годы)	71,5±14,2	69,9±13,2	74,1±15,4	0,035
М/Ж %	110/110 50/50	73/62 54/46	37/48 44/56	
Коморбидность ХБП ГБ СД ИБС Нарушения ритма Ожирение Онкологические заболевания Нет	 35 (15%) 164 (74%) 73 (33%) 68 (31%) 52 (24%) 60(27%) 15 (7%) 21 (9,5%)	 23 (17%) 103 (76%) 47 (35%) 43 (32%) 32 (24%) 36(27%) 9 (7%) 10 (7%)	 12 (14%) 61 (72%) 26 (31%) 25 (29%) 20 (24%) 24 (28%) 6 (7%) 11 (13%)	
Сепсис	41 (19%)	34 (25%)	7 (8%)	
ИВЛ средняя длительность (дни)	4,5±6,5	6,10±7,4	1,7±2,8	0,000
ИВЛ (длительность более 5 дней)	68 (31%)	59 (44%)	9 (10%)	0,000
Hb начальный (г/л)	128,4±23,9	128,5±25,6	128,2±21,1	0,90
Hb конечный (г/л)	115,4±24,8	112,6±25,4	120,4±21,1	0,016
Анемия	42%	47%	33%	
Тромбоциты нач (тыс./мл)	196±90,3	201,2±97,8	187,8±76,8	0,3
Тромбоциты конечн (тыс./мл)	191,8±109	186,6±114,9	200,1±101,1	0,4
Лимфоциты нач (тыс./мл)	1,1±0,85	1,1±0,8	1,2±0,9	0,28
Лимфоциты конечн (тыс./мл)	0,75±0,7	0,8±0,84	0,7±0,6	0,26
Креатинин начальный* (мкмоль/л)	101±40,1	93,8±21,1	106,3±49,2	0,06
Нарушение функции почек на момент госпитализации	55 (25%)	33 (24%)	22 (26%)	
Креатинин конечный* (мкмоль/л)	260,0±189	94,2±31,1	360,5±174,3	0,000
СРБ (мг/л)	146,3±91,1	153,2±95,1	134,1±83,4	0,16
ЛДГ (Ед/л)	752±629,7	805,5±725,4	669,7±426,3	0,1
Д-димер (нг/мл)**	1911,1±2583	2121,7±2958,1	1608,3±1911,4	0,29
Д-димер >1000 (%)	58%	56%	59%	NS
Протеинурия г/л (%)*	1,3±1,1	1,1±1,2	1,5±1,1	0,16
Гематурия (%)*	120 (54%)	82 (61%)	38 (44%)	
Глюкозурия (%)	74 (34%)	53 (40%)	21 (24%)	

* у пациентов без ХБП; ** по результатам 120 измерений

почек – только 10%. Помимо этого, при ОПП несколько чаще отмечалась анемия (47% и 33%, соответственно), имевшая тенденцию к усугублению, тогда как у пациентов с нормальной функцией почек уровень гемоглобина снижался незначительно. Различий в динамике других лабораторных показателей у пациентов с и без ОПП не выявлялось (Табл. 1). Протеинурия свыше 0,5 г/с отмечалась у большинства пациентов, в том числе и не имевших предсуществующей почечной патологии (90% и 87% у пациентов с и без ОПП), гематурия и глюкозурия отмечались несколько реже, но частота их выявления также существенно не различалась (64% *vs* 54% и 43% *vs* 32%, соответственно).

Таблица 2 | **Table 2**

Прогностическое значение основных демографических и клинико-лабораторных характеристик для развития ОПП

Prognostic value of the main clinical and laboratory features for the development of AKI

	Sig.	OR	95,0% C.I.	
			Lower	Upper
Возраст	0,572	1,012	0,972	1,053
Пол	0,513	0,735	0,293	1,845
Тяжесть пневмонии	0,950	1,024	0,484	2,166
Длительность ИВЛ	0,014	1,459	1,081	1,968
ИВЛ более 5 суток	0,491	0,543	0,096	3,086
Сепсис	0,818	1,155	0,339	3,934
Коагулопатия	0,204	0,552	0,220	1,381
Протеинурия	0,053	1,423	0,995	2,036
Креатинин	0,446	1,003	0,995	1,011

При исследовании в регрессионной модели единственным значимым предиктором развития ОПП оказалась длительность ИВЛ (Табл. 2)

С целью изучения характера почечного повреждения морфологическое исследование было выполнено у 178 умершим пациентам, у 117 из которых диагностирована ОПП (в том числе 23 ОПП на ХБП), а у 61 признаков поражения почек не было. Характеристика выявленных изменений представлена в таблице 3.

В обеих группах с высокой частотой выявлялись хронические изменения, обусловленные пожилым возрастом и сопутствующей патологией: артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом. Так, гломерулосклероз разной степени выраженности выявлен примерно у половины (46%) всех пациентов, у 46 из них (26%) он сопровождался интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев (Рис. 2А). Признаки гипертонического нефроангиосклероза выявлены в 51 (29%) случаев, у 9 пациентов с морбидным ожирением отмечался вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) на фоне выраженной гломеруломегалии, еще в 4 случаях имелись признаки диабетической нефропатии. В 2 случаях морфологическая картина соответствовала хроническому интерстициальному нефриту. У одного пациента отмечена эмболия кристаллами холестерола с развитием ишемической нефропатии. В целом, по данным морфологического исследования, предсуществующая

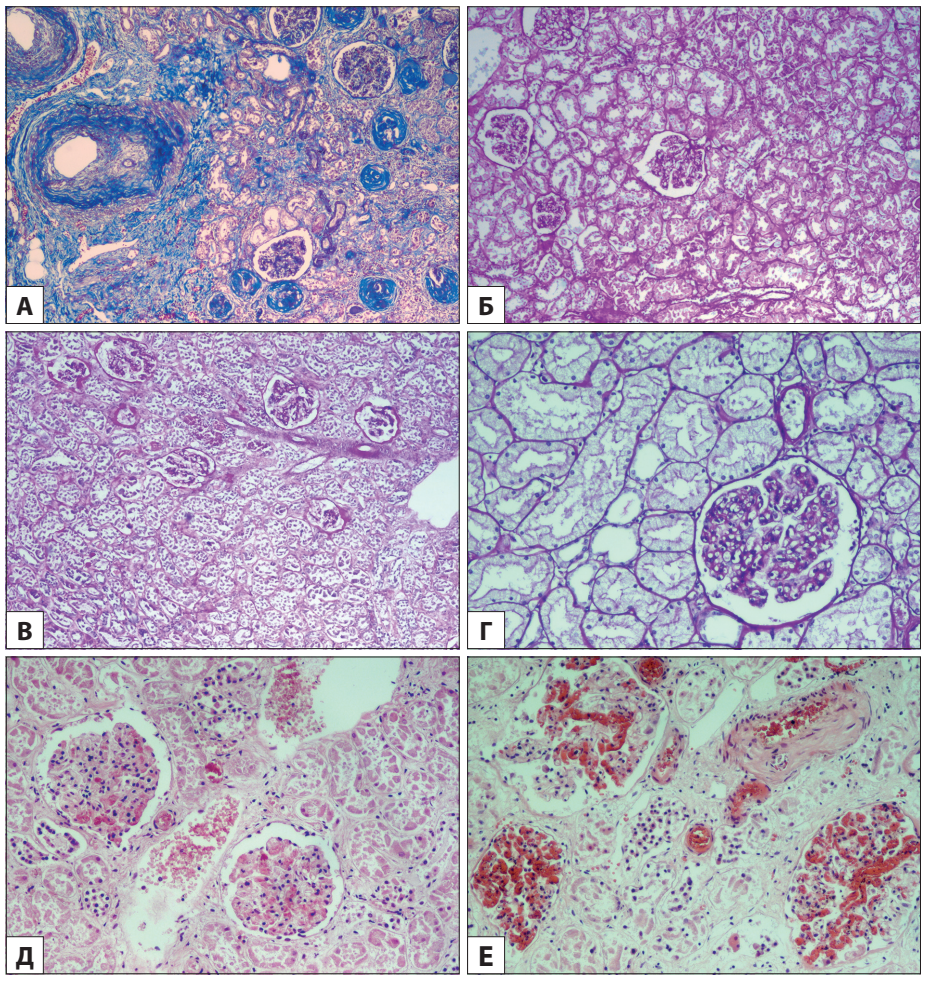


Рис. 2. Морфологические признаки повреждения почек у пациентов, умерших от COVID-19

Fig. 2. Kidney pathology features in patients died from COVID-19

Таблица 3 | **Table 3**

Морфологические проявления поражения почек

Morphological characteristics of kidney damage

	Всего	ОПП	Без ОПП	*P*
n	178	117	61	
Гломерулосклероз	83 (47%)	56 (48%)	27 (44%)	0,36
Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев	46 (26%)	28 (24%)	18 (29%)	0,2
Артериосклероз	51 (29%)	32 (27%)	19 (31%)	0,4
ОКН* ОКН 3 ст.	153 (86%) 86 (48%)	107 (91%) 66 (56%)	46 (75%) 21 (33%)	0,012 0,007
Венозное полнокровие	81 (46%)	51 (44%)	30 (49%)	0,27
Полнокровие клубочков	42 (24%)	31 (26%)	11 (18%)	0,1
ТМА	6 (3%)	6 (5%)	0	0,07
Сопутствующая патология	76 (43%)	46 (39%)	30 (49%)	0,2

* ОКН – острый канальцевый некроз

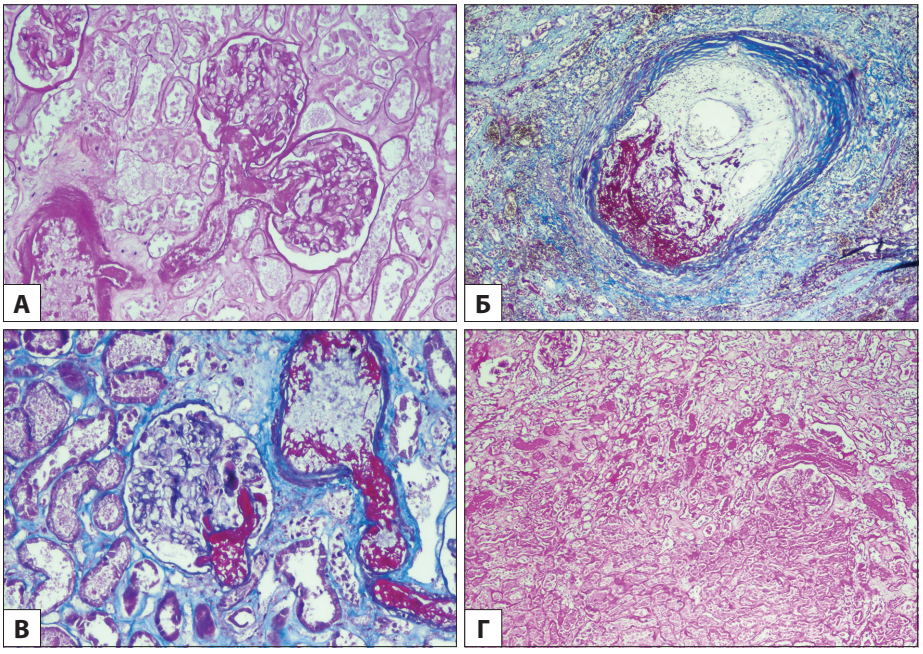


Рис. 3. Морфологические проявления тромботической микроангиопатии у пациентов, умерших от COVID-19

Fig. 3. Morphological signs of thrombotic microangiopathy in patients died from COVID-19

патология обнаружена у 76 пациентов (43%), что, тем не менее, в большинстве случаев не проявлялось снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). И напротив, не все пациенты, имевшие снижение СКФ на момент госпитализации, имели морфологические изменения, характерные для ХБП. Так морфологические признаки предсуществующей почечной патологии отмечены у 34 из 55 (62%) пациентов, имевших на момент госпитализации снижение СКФ, и у 40 из 165 (24%) пациентов с нормальной функцией почек при поступлении ($P<0,01$).

Морфологическим субстратом ОПП у пациентов, умерших от COVID-19, в подавляющем большинстве случаев оказалось острое повреждение канальцевого эпителия, отмечавшееся в той или иной степени практически у всех пациентов с ОПП. Несмотря на то, что более чем у 3/4 пациентов с нормальной функцией почек также отмечались признаки острого канальцевого повреждения, в большинстве случаев они ограничивались лишь полной либо частичной утратой щеточной каймы (Рис. 2Б), и повреждение в целом было менее выраженным, чем у пациентов без ОПП. Так, тяжелый острый канальцевый некроз (ОКН) с явлениями кариолизиса и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны отмечался в 60% случаев ОПП и 31% случаев нормальной функции почек. (Рис. 2В). Более редким вариантом повреждения была дистрофия канальцевого эпителия по типу неизометрической вакуолизации (Рис. 2Г). Эти изменения оказались основным морфологическим признаком у 13 пациентов, 11 из которых имели признаки ОПП при исходно нормальной функции почек. Помимо этого, примерно у половины пациентов независимо от клинической картины отмечалось выраженное венозное полнокровие со стазами крови в перитубулярных капиллярах и венулах (Рис. 2Д). В ряде случаев эти изменения сочетались с выраженным полнокровием клубочков и образованием в них эритроцитарных сладжей и стазов крови без явлений тромбоза и фибриноидного некроза (Рис. 2Е).

Таким образом, складывается впечатление, что повреждение почек при COVID-19 в большинстве случаев определяется острым повреждением канальцев, связанными главным образом с тяжестью поражения легких и длительным проведением ИВЛ либо ЭКМО.

У 6 пациентов с ОПП наряду с вышеописанными изменениями отмечались также признаки тромботической микроангиопатии (ТМА) с сегментарным тромбозом капиллярных петель клубочков и приносящих артериол (Рис. 3А, Б), расширением субэндотелиального пространства и интралюминальным

Таблица 4 | **Table 4**

Характеристика пациентов с ТМА

Characteristic of patients with TMA

	Возраст	Пол	Тяжесть пневмонии	Сепсис	Hb		Тромбоциты		Креатинин		СРБ		ЛДГ	Д-димер
					нач.	кон.	нач.	кон.	нач.	кон.	нач.	кон.		
1	76	ж	4	0	149	120	143	96	386	425	147	166	523	Не определяли
2	60	м	3	1	132	102	334	184	100	362	323	128	1073	Не определяли
3	62	м	4	1	146	104	167	25	174	551	230	454	3833	Не определяли
4	72	ж	3	1	97	115	82	151	173	370	117	102	4694	5823
5	79	ж	2	0	142	125	187	144	254	351	73	26	1291	771
6	85	м	3	1	163	134	57	21	81	289	59	226	879	6930

тромбозом в сосудах малого и среднего калибра (Рис. 3Г, Д) а также, в ряде случаев, формированием участков кортикального некроза.

Демографические и клинико-лабораторные характеристики этих пациентов приведены в таблице 4.

Клиническая картина в целом также соответствовала критериям ТМА: так, у всех пациентов отмечалась анемия (либо тенденция к снижению гемоглобина), абсолютная либо относительная тромбоцитопения. Уровень ЛДГ был также значимо более высоким, чем в целом у пациентов без ТМА, что может служить аргументом в пользу микроангиопатического гемолиза. Тем не менее, в большинстве случаев анемия была лишь умеренной, выраженная тромбоцитопения отмечалась лишь у 2-х пациентов. При этом отмечалось разнообразие клинических проявлений болезни, таких как тяжесть пневмонии, наличие сепсиса и ДВС-синдрома, степень ОПП (Табл. 4), что позволяет предположить мультифакторную природу ТМА при COVID-19.

Обсуждение результатов

Несмотря на то, что основной мишенью коронавируса являются легкие и именно тяжесть их поражения является основным предиктором неблагоприятного исхода, вовлечение в процесс других органов и систем также может оказывать негативное влияние на прогноз. Именно это во многом определяет тяжелое течение заболевания у пациентов с сопутствующей патологией.

По данным метаанализа, распространенность сопутствующих заболеваний среди всех пациентов с COVID-19 была невелика и не превышала 12-16%. Однако в случаях тяжелого течения COVID-19 сопутствующая патология отмечается значительно чаще, а у пациентов, умерших от этого заболевания, коморбидность наблюдалась практически всегда [36]. При этом, частота выявления таких патологий как сахарный диабет и морбидное ожирения значительно превышала таковую для умерших от других причин [21]. По нашим данным, сопутствующую патологию имело подавляющее большинство пациентов: лишь у 34 пациентов не было ни одного из 5 наиболее распространенных заболеваний, включающих АГ, СД, ИБС, ХОБЛ и ХБП. А пациентов, вообще не имевших сопутствующей патологии (в том числе морбидное ожирение), оказалось всего 22 (10%).

Достоверно оценить частоту предсуществующей почечной патологии не всегда возможно, так как зачастую пожилые пациенты с коморбидным фоном имеют ХБП, не зная об этом. С другой стороны, при поздней госпитализации причиной нарушения функции почек и изменений в анализе мочи может быть ОПП.

По данным метаанализа частота выявления ХБП оказалась заметно ниже, чем в общей популяции, в среднем составляя менее 1% [33]. Однако столь низкая распространенность почечной патологии может быть обусловлена недостаточной осведомленностью и недообследованностью пациентов на догоспитальном этапе. По данным же исследований со скрининговым определением СКФ, распространенность ХБП достигает 11-13% населения [34], что может быть экстраполировано и на пациентов с коронавирусной инфекцией. О высокой распространенности почечной патологии свидетельствуют и данные Cheng с соавторами: 43,9% пациентов с COVID-19 на момент госпитализации имели протеинурию, а у 13,1% пациентов скорость СКФ составляла менее 60 мл/мин/1,73 м^2, что соответствует ХБП 3 ст. [16]. Наши данные также свидетельствуют о достаточно большой распространенности патологии почек у пациентов, умерших от COVID-19, как по клиническим, так и морфологическим признакам. Так, на момент госпитализации креатинин крови был повышен у 55 пациентов (15%), из них лишь 33 (62%) имели морфологические признаки хронической почечной патологии (чаще всего гипертонического нефроангиосклероза). В оставшихся случаях повышение креатинина, вероятно, было связано с ОПП, дебютировавшего на догоспитальном этапе. И напротив, у большинства пациентов, имевших морфологические признаки предсуществующей почечной патологии, на момент госпитализации функция почек была нормальной.

Частота развития ОПП при COVID-19, по данным различных источников, варьирует в широких пределах. Однако очевидно, что ОПП значительно чаще отмечается у пациентов с тяжелым течением легочного процесса, особенно у погибших от COVID-19. В ретроспективном сравнительном исследовании выживших и умерших ОПП отмечалось у погибших с частотой 18,3%, тогда как у выживших функция почек оставалась стабильной во всех случаях [11]. Hirsch и соавт. описывают ОПП уже у 37% пациентов, госпитализированных с COVID-19. Летальность у этих пациентов составила 35% [19]. В другом исследовании частота ОПП у умерших пациентов достигала 48% [33], что сопоставимо с нашими данными, свидетельствующими о развитии ОПП в 61% случаев. Еще большая частота почечного повреждения была продемонстрирована в морфологическом исследовании – признаки острого повреждения канальцевого эпителия отмечались в той или иной степени практически у всех пациентов с ОПП и у 75% – с нормальной функцией почек, что, по-видимому, находило свое отражение в появлении протеинурии и изменении мочевого осадка, отмечавшихся у большинства пациентов, независимо от динамики СКФ.

При этом в нашем исследовании, как и в работах других авторов, отмечается разнообразие морфологических проявлений почечной патологии, отражающее многофакторный характер поражения почек. Тем не менее, основным механизмом

почечного повреждения, по-видимому, является нарушение перфузии, гипоксия и ишемия, развивающиеся вследствие тяжелого поражения легких, что проявляется картиной острого канальцевого повреждения (ишемический ОКН), венозного застоя и полнокровия клубочков. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у всех пациентов с ОПП отмечалась тяжелая дыхательная недостаточность, в том числе требовавшая вентиляционной поддержки в 84% случаев. Подобную закономерность отмечали и другие авторы, в частности Hirsch и соавт. описывает четкую временную зависимость между развитием ОПП и началом ИВЛ [19]. Более редким вариантом поражения канальцев является дистрофия канальцевого эпителия по типу неизометрической вакуолизации, описанная и в других исследованиях, изучавших характер почечного повреждения у пациентов с COVID-19. При ультраструктурном анализе в эпителиоцитах с подобными изменениями выявлялись вирусные включения, что по мнению авторов может рассматриваться как следствие прямого эпителиотоксического действия вируса [22]. При исследовании же почечной патологии по данным прижизненных биопсий, выполнявшихся с использованием электронной микроскопии, не удалось подтвердить наличие вируса в эпителии проксимальных канальцев [25]. В связи с отсутствием ультраструктурного анализа, уточнить характер данных изменений в нашем исследовании не представляется возможным, однако диффузный характер дистрофии противоречит представлениям о специфической (вирусной) природе описанных изменений.

Редким вариантом почечного поражения при COVID-19 является тромботическая микроангиопатия, ранее описанная у отдельных пациентов [31, 32]. В нашем исследовании частота выявления ТМА как причины ОПП составила 5% (6 пациентов из 119, имевших нарушение функции почек). Трудность прижизненной диагностики этого осложнения обусловлена, в первую очередь, неспецифичностью его клинических проявлений и их распространенностью у пациентов с COVID-19. Так, анемия отмечалась у 92 (42%) пациентов, тромбоцитопения – у 121 (55%), в том числе выраженная (менее 100×10^9/л) – у 52 (24%), высокий уровень ЛДГ имел место у 87 пациентов (39%), что могло быть отражением как микроангиопатического гемолиза, так и тяжести легочного процесса. В целом наличие полной триады признаков определялось у 23 пациентов (10%), большинство из которых не имело морфологической картины почечной ТМА. Возможно, в этих случаях основной мишенью тромбообразования являлись другие органы, прежде всего легкие. Действительно, при анализе морфологических изменений ткани легких, многими авторами характерная картина, описанная как микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром (MicroCLOTS) [37]. Эта гипотеза подтверждается данными о развитии у ряда пациентов характерной картины микрососудистого тромбоза в легких, представляющую собой изолированный легочный вариант ТМА, спровоцированной прямым действием вируса и последующим воспалением [21, 30, 37].

Тромботическая микроангиопатия с вовлечением других органов, в том числе почек, по-видимому, является более редким осложнением COVID-19. При этом, в нашем исследовании у пациентов с морфологической картиной ТМА отмечалось разнообразие клинических проявлений болезни, таких как тяжесть пневмонии, наличие сепсиса и ДВС-синдрома, степень ОПП (Табл. 3), что позволяет предположить мультифакторную природу этого осложнения при COVID-19.

Заключение

Острое повреждение почек является частым осложнением тяжелых форм коронавирусной инфекции, значимым предиктором которого является длительность ИВЛ. Морфологическим субстратом почечного повреждения в большинстве случаев является острое повреждение канальцевого эпителия. Тромботическая микроангиопатия может быть одной из редких причин поражения почек при COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. *Lu R, Zhao X, Li J, et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395:565-574.
2. *Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al.* A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases–Wuhan, China 2019– 2020. China CDC-Weekly.2020;2(4):61-2.
3. *Guarner J.* Three Emerging Coronaviruses in Two DecadesThe Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. American Journal of Clinical Pathology. 2020.
4. *Gorbalenya AE.* Severe acute respiratory syndrome related coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. BioRxiv. 2020.
5. *Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. The Lancet. 2020;395(10223):470-3
6. *Leisman D, Deutschman C and Legrand M* Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation Intensive Care Med. 2020 Apr 28: 1-4. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6 [Epub ahead of print]
7. *Chang J.C.* Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Volume 25: 1-20

8. *Sun K, Chen J, Viboud C.* Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. The Lancet Digital Health. 2020.

9. *Wu C. et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994 (2020).

10. *Liang W,GuanW, Chen R,WangW, Li J, Xu K, et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. The Lancet Oncology. 2020;21(3):335-7.

11. *Yan Deng, Wei Liu, Kui Liu et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chinese Medical Journal, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824

12. *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;51:343-348. doi: 10.1159/000507471

13. *Guan, W.-j. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032 (2020).

14. *Huang, C., Wang, Y., Li, X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497-506

15. *Diao B, Wang C, Wang R, et al.:* Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. In medRxiv, 2020

16. *Cheng Y, Luo R, Wang K et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 Kidney International (2020) 97, 829-838; https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005

17. *Panitchote, A., Mehkri, O., Hastings, A. et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Ann. Intensive Care 9, 74 (2019). https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5

18. *Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al.* Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive Care Med. 2020;46(4):654-672. doi:10.1007/s00134-019-05869-7

19. *Hirsch J S. Ng J H., Rosset D W al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 Kidney International, (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006.

20. *Ronco, C., Reis, T.* Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol 16, 308-310 (2020). https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7

21. Патологическая анатомия covid-19 – атлас под общей редакцией О.В.Зайратьянца, Москва 2020

Patologicheskaja anatomija COVID-19 – atlas pod obshhej redakciej O.V.Zajrat'janca, Moskva 2020

22. *Su H, Yang M, Wan C, et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. Kidney Int. 2020;S0085-2538(20)30369-0. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

23. *Farkash, E.A., Wilson, A.M., and Jentzen, J.M.* Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. J Am Soc Nephrol. 2020;

24. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

25. *Kudose S, Batal I, Santoriello D et al.* Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19 Vol. 31, Issue 8 August 2020. doi:https://doi.org/10.1681/ASN.2020060802

26. *Noris M, Benigni A, Remuzzi G,* The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact Kidney International DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.013

27. *Wilk, C.M.* Coronaviruses hijack the complement system. Nat Rev Immunol 20, 350 (2020). https://doi.org/10.1038/s41577-020-0314-5

28. *Gao, T. et al.* Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962 (2020)

29. *Gralinski, L.E., Sheahan, T.P., Morrison, T.E. et al.* Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. mBio. 2018; 9

30. *Chang JC.* Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619887437. doi:10.1177/1076029619887437

31. *Magro, C., Mulvey, J.J., Berlin, D. et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. Transl Res. 2020

32. *Jhaveri, K. D., Meir, L. R., Flores Chang, B. S., Parikh, R., Wanchoo, R., Barilla-LaBarca, M. L., Bijol, V., & Hajizadeh, N. (2020).* Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. Kidney international, S0085-2538(20)30629-3. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.025

33. *Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A.* Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad EmergMede. 2020; 8(1): e35.

34. *Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765

35. *Henry B.M, Lippi G.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. International Urology and Nephrology https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9

36. *Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, Shen B, Gong Z,* Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China, International Journal of Infectious Diseases (2020), doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053

37. *Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. 2020 Apr;22(2):95-97.

Дата получения статьи: 05.08.2020
Дата принятия к печати: 20.09.2020
Submitted: 05.08.2020
Accepted: 20.09.2020