

Механизмы острого повреждения почек при Covid-19

Обзор

Л.Д. Мальцева, И.М. Васалатий, Ю.А. Исаакян, О.Л. Морозова*

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Мальцева Л.Д., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.Л. Механизмы острого повреждения почек при Covid-19. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365

Mechanisms of acute kidney injury in Covid-19

Review

L.D. Maltseva, I.M. Vasalatii, Y.A. Isaakyan, O.L. Morozova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, b. 2, Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Maltseva L.D., Vasalatii I.M., Isaakyan Y.A., Morozova O.L. Mechanisms of acute kidney injury in Covid-19. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365

Ключевые слова: острое повреждение почек, COVID-19, иммунотромбоз, биомаркеры, цитокиновый шторм

Резюме

Важнейшая особенность острого повреждения почек (ОПП) при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – отсутствие единого ведущего звена патогенеза. Глубокое понимание механизмов и основных звеньев патогенеза заболевания позволит определить ранние маркёры ОПП, что будет способствовать ранней диагностике, прогнозированию, персонализированной терапии и профилактике повреждения почек у пациентов с COVID-19.

Цель обзора: обобщить данные клинических и научных исследований по известным механизмам ОПП при COVID-19. Определить маркёры раннего повреждения почек при COVID-19.

Материалы и методы: в базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ отобрали 81 релевантный источник, содержащий актуальные данные клинических и научных исследований по теме данного обзора.

Результаты: отмечены основные механизмы повреждения почек при COVID-19: внутриклеточная активность вируса, приводящая к клеточной гибели, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и цитокиновый шторм, патология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперергическое воспаление и иммунотромбоз. Определены основные эффекты ангиотензина II при нарушении регуляции РААС, а также спектр провоспалительных цитокинов и их функций в развитии цитокинового шторма. Рассмотрена возможность прямого цитопатического действия SARS-CoV-2 на почечный эпителий как самостоятельной причины ОПП при COVID-19. Представлена взаимосвязь между гиперергической воспалительной реакцией и процессом иммунотромбоза, которая опосредована действием множества защитных систем организма, в том числе нейтрофилами, тромбоцитами и белками системы комплемента. Оценен риск тромботических ос-

Адрес для переписки: Морозова Ольга Леонидовна

e-mail: morozova_ol@list.ru

Corresponding author: Dr. Olga L. Morozova

e-mail: morozova_ol@list.ru

* <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

ложнений в почечных сосудах у пациентов с COVID-19. Также представлен анализ потенциальных ранних биомаркёров повреждения почек при COVID-19 и сравнили их с клиническими биомаркёрами ОПП.

Заключение: ОПП – одно из наиболее частых осложнений у тяжелобольных пациентов с COVID-19, которое значительно ухудшает прогноз течения болезни. Изучение механизмов повреждения почек способствует открытию новых маркёров, необходимых для ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и дальнейшего выбора оптимальной персонализированной терапии.

Abstract

The most important feature of acute kidney injury (AKI) in COVID-19 is the absence of a single main link of pathogenesis. A thorough understanding of the mechanisms and main links of the pathogenesis of the disease will allow the identification of early markers of AKI, which will contribute to early diagnosis, prognosis, personalized therapy and prevention of kidney damage in patients with COVID-19.

Aim: to summarize data from clinical and scientific studies on the known mechanisms of AKI in COVID-19. To identify markers of early kidney injury in COVID-19.

Materials and methods. In the Web of Science, Scopus and RSCI databases, 81 sources were selected that contained relevant data from clinical and scientific researches on the topic of this review.

Results: the main reported mechanisms of kidney damage in COVID-19 patients are as follows: intracellular activity of the virus leading to cell death, excessive release of pro-inflammatory cytokines and cytokine storm, pathology of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), hyperergic inflammation and immunothrombosis. The main effects of angiotensin II in the case of dysregulation of the RAAS, as well as the spectrum of pro-inflammatory cytokines and their functions in the development of the cytokine storm, were determined. The possibility of a direct cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the renal epithelium as an independent cause of AKI in COVID-19 was considered. The association between the hyperergic inflammatory response and the process of immunothrombosis, which is mediated by many defense systems, including neutrophils, platelets and proteins of the complement system was presented. The risk of thrombotic complications in the renal vessels in patients with COVID-19 was analysed. An analysis of potential early biomarkers of kidney injury in COVID-19 were also presented and compared with clinical biomarkers of AKI.

Conclusions: AKI is one of the most common complications in critically ill patients with COVID-19, which significantly worsens the prognosis of the disease. The study of the mechanisms of kidney injury contributes to the discovery of new markers necessary for early diagnosis, prognosis of the course of the disease, and further determination of the optimal personalized therapy.

Key words: acute kidney injury, COVID-19, immunothrombosis, biomarkers, cytokine storm

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее частых внелёгочных проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сопровождающимся значительным ухудшением прогноза болезни и её исходов [1]. Существующие данные, хотя и неоднородные по размеру исследуемых групп и степени тяжести заболевания, демонстрируют высокую (до 46%) частоту развития почечных осложнений у пациентов, инфицированных COVID-19 [2]. В наиболее показательном когортном исследовании Chan L et al. определили ОПП у 1406 (46%) из 3325 пациентов с COVID-19, 20% требовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ)[2]. В самой большой когорте из 5449 госпитализированных пациентов с COVID-19 доля пациентов с ОПП составляет 31,1%. [3]

Наличие хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе является одним из наиболее значительных факторов риска развития осложнений при COVID-19 и дальнейшей госпитализации пациента. В когорт-

ном исследовании Malberti F et al. среди пациентов с COVID-19 и ХБП уровень смертности составил 88%, а в итальянском исследовании пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе стационарно или амбулаторно, показатели смертности были 42% и 8% соответственно [4, 5]. Также высокому риску развития осложнений при COVID-19 подвергаются пациенты, перенёвшие трансплантацию почки. Показатели заболеваемости ОПП и общей смертности у этих пациентов достигали 28%[6].

Одной из основных особенностей ОПП при новой коронавирусной инфекции, согласно современным представлениям о данной болезни, является комплексный механизм повреждения почек, включающий внутриклеточную активность вируса с последующей клеточной гибелью, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и цитокиновый шторм, особенности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперергическое воспаление и иммунотромбоз. Действие и соотношение активности перечисленных звеньев у каждого пациента индивидуально,

может быть представлено одинаковым вкладом в развитие патологии, либо преобладанием роли одного из механизмов.

Используемые в клинической практике маркеры острого повреждения почек, такие как повышение сывороточного креатинина на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или повышение сывороточного креатинина $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней) не являются информативными, они не отражают начальные этапы повреждения клубочков и канальцев почек при COVID-19. Необходимо определить, какие ранние гематологические, мочевые, биохимические, иммунные маркеры повреждения почек существуют при COVID-19.

Глубокое понимание механизмов и основных звеньев патогенеза заболевания позволит определить ранние маркеры ОПП, что будет способствовать ранней диагностике, прогнозированию, персонализированной терапии и профилактике повреждения почек у пациентов с COVID-19.

Патология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Важным механизмом развития ОПП является нарушение РААС у больных с COVID-19. Особую роль в патологии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных SARS-CoV-2 играет ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2). Исследования с использованием метода РНК-секвенирования показали, что экспрессия АПФ2 клетками почек (Gene ID: ENSG00000130234, FPKM: 65,62) примерно в 65 раз выше, чем клетками легких (Gene ID: ENSG00000130234, FPKM: 1,08) [7]. В норме АПФ2 играет важную роль в РААС. Данный фермент конвертирует ангиотензин I в ангиотензин (1-9) и ангиотензин II в ангиотензин (1-7). Функции ангиотензина (1-9) слабо изучены, но известно, что ангиотензин (1-9) способен конвертироваться в ангиотензин (1-7) под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Противовоспалительный и антифибротический спектр действия ангиотензина (1-7) противоположен основным эффектам ангиотензина II [8, 9]. Таким образом, при помощи АПФ2 происходят регуляция РААС. Также при помощи нозерн-блот метода и иммуногистохимических методов была выявлена экспрессия трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) в почках (особенно в проксимальных канальцах) [10]. SARS-CoV-2 использует TMPRSS2 для расщепления S-протеина на S1/S2 и S2' сайты, которые способствуют слиянию мембран и проникновению вируса внутрь клетки [11]. Гистопатологический анализ биоптатов ткани почек подтверждает наличие вируса в тканях почек. При использовании световой микроскопии для анализа биоптатов были

выявлены множественные повреждения почечных структур у пациентов с симптомами почечной недостаточности. На электронной микроскопии были обнаружены коронавирус-подобные частицы в цитоплазме клеток проксимальных канальцев, подоцитов и клеток дистальных канальцев [12].

Патогенез нарушения регуляции РААС заключается в том, что SARS-CoV-2 взаимодействует с АПФ2 и TMPRSS2 на поверхности клеток почек и при этом инициирует эндоцитоз комплекса АПФ2 с SARS-CoV-2 (рис. 1). При этом снижается количество АПФ2 на поверхности клетки, что ведет к накоплению ангиотензина II и уменьшению количества ангиотензина (1-7) [13].

Увеличение концентрации ангиотензина II и уменьшение концентрации его антагониста – ангиотензина (1-7), приводит к усилению эффектов ангиотензина II. К его эффектам относятся: провоспалительная активность; апоптотическая активность; усиление пролиферации мезангиальных клеток, клеток эндотелия и фибробластов (усиление пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов может приводить к развитию фиброза); вазоконстрикторное действие; активация реабсорбции натрия; стимуляция синтеза альдостерона и другие.

Провоспалительная активность ангиотензина II обусловлена взаимодействием со специфическими рецепторами (AT₁, AT₂, Toll-like 4), в результате чего происходит экспрессия провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B, приводящая к образованию множества хемоаттрактантов для клеток иммунной системы и молекул адгезии [14, 15]. Также, возможно, накопление ангиотензина II является одним из дополнительных условий, способствующих проникновению SARS-CoV-2 в клетку. AT₁ взаимодействует с АПФ2 на поверхности клетки. При активации АПФ2 комплекс AT₁/АПФ2 расщепляется, и АПФ2 направляется к лизосомам, в то время как AT₁ выходит обратно на поверхность клетки. Повышение уровня ангиотензина 2 способствует расщеплению комплекса, дальнейшему убиквитинированию с последующим разрушением АПФ2 в лизосомах [15]. Ангиотензин II способен стимулировать экспрессию генов, отвечающих за экспрессию TGF- β , фибронектина и коллагена 1 типа, что будет приводить к нарастанию фиброза [14]. Также новые исследования показали, что ренин может напрямую индуцировать экспрессию генов мезангиальных клеток, отвечающих за синтез TGF- β . Таким образом, ренин способен напрямую усиливать провоспалительный эффект ангиотензина II [16]. Накопление ангиотензина 2 стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников. Согласно последним исследованиям, альдостерон участвует не только в реабсорбции ионов натрия и хлора, экскреции ионов калия и реабсорбции воды, а также стимулирует образование активных форм кислорода через NADPH-зависимый механизм; прямо стимулирует

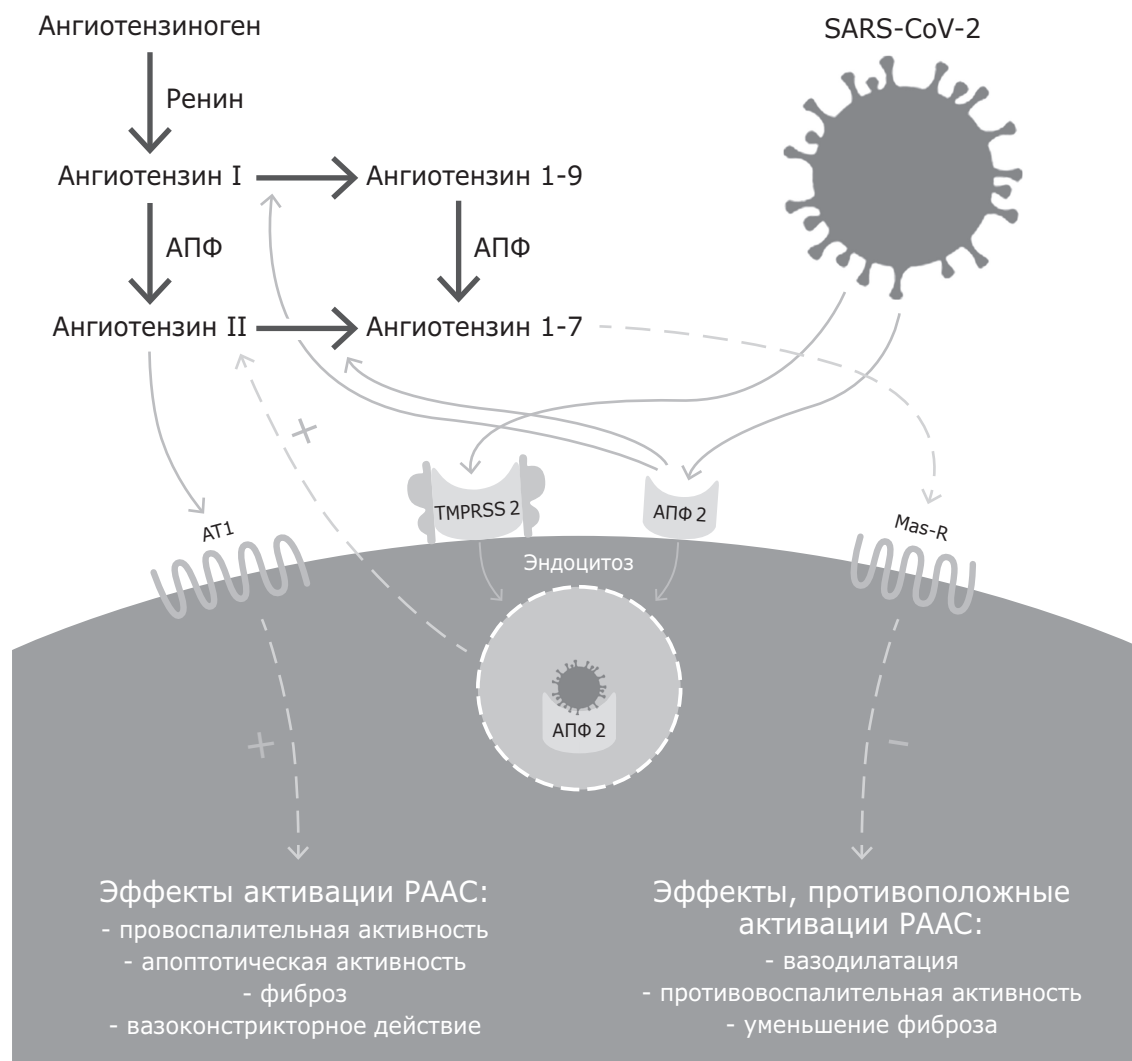


Рис. 1. Механизм нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Адаптировано из [13]) (АПФ – ангиотензин превращающий фермент, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, AT1 – ангиотензиновые рецепторы первого типа, TMPRSS2 – мембрано-связанная сериновая протеаза, Mas-R – Mas-рецептор).

Эндоцитоз АПФ2 потенцирует увеличение концентрация ангиотензина II, что сопровождается усилением эффектов от активации РААС.

Fig. 1. The mechanism of dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (Adapted from [13]) (ACE – angiotensin converting enzyme, RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system, AT1 – angiotensin receptors of the first type, TMPRSS2 – membrane-bound serine protease, Mas-R – Mas-receptor).

Endocytosis of ACE2 leads to an increase in the effects of angiotensin 2, resulting in increased effects from the activation of RAAS.

гены фибробластов, ответственные за синтез коллагена, посредством чего индуцирует формирование фиброза; стимулирует рост и пролиферацию клеток при помощи сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinases) [17]. Из этого следует, что секреция альдостерона, как и секреция ренина, будет усиливать провоспалительное действие ангиотензина II. Таким образом, нарастание эффектов ангиотензина II при его накоплении (в сумме с эффектами других компонентов РААС) приводит к прогрессирующему повреждению почек и развитию почечной недостаточности.

Также, потенциально, SARS-CoV-2 может попадать в клетку путем связывания с рецепторами CD147

(Basigin) и CD26 (DPP4), которые широко экспрессируются в почках [18-20].

Цитопатическое действие вируса

SARS-CoV-2, попадая внутрь клетки, может проявлять внутриклеточную цитопатическую активность. Исследования, которые бы доказывали данный эффект вируса на клетки почек, с SARS-CoV-2 еще не проводились, однако имеются исследования, доказывающие цитопатическое действие SARS-CoV и SARS-CoV-2 на клетки других органов. Исследования с использованием секвенирования показали генетическую схожесть SARS-CoV и SARS-CoV-2

(≈80%) [21]. Геном SARS-CoV кодирует 8 белков открытых участков считывания (ORF – open reading frame). Как показали исследования, ORF 3a (SARS 3a) играет важную роль в индукции некроптоза. При попадании SARS-CoV в клетку элемент сигнального пути Rip1-Rip3-MLKL (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase; Mixed lineage kinase domain like pseudokinase), индуцирующего некроптоз, Rip3 олигомеризует SARS 3a. В результате этого SARS 3a приобретает способность встраиваться в мембрану клетки и образовывать в ней поры. Но SARS 3a встраивается не только в клеточную мембрану, а также в мембрану лизосом, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов. Помимо своей активности в отношении мембран, SARS 3a также индуцирует экспрессию генов транскрипционного фактора EB (TFEB), ответственного за регуляцию синтеза и функции лизосом, лизосомальный экзоцитоз и аутофагию [22]. Дополнительно SARS 3a способен активировать NLRP3 (NOD-like receptor 3) инфламмосому [23]. Активация инфламмосомы может приводить через каспаза-1 зависимый механизм к развитию воспаления, а также к пироптозу [24]. Хотя схожие исследования с SARS-CoV-2 не проводились, однако из-за генетического сходства SARS-CoV-2 с SARS-CoV возможность прямого цитопатического действия следовало упомянуть, поскольку это может оказаться важным механизмом повреждения почек, если дальнейшие исследования SARS-CoV-2 это подтвердят.

Также известно, что белок SARS-CoV ORF-9 способен взаимодействовать с митохондриальными противовирусными сигнальными системами (MAVS), которые выполняют функцию цитоплазматического рецептора распознавания вирусов и функцию белка-импортера [25]. В результате чего происходит нарушение клеточного и гуморального противовирусного иммунитета. Аналогом ORF-9 у SARS-CoV-2 являются неструктурные белки (NSP), которые способны нарушать митохондриальный транспорт, воспалительный и интерфероновый ответы и взаимодействовать с тРНК метил-трансферазой 1, которая ответственна за процессинг клеточной и митохондриальной тРНК (особую роль во всех этих нарушениях занимает NSP5) [26, 27]. В связи с повреждением митохондрий развивается нарушение катаболизма клетки и тканевая гипоксия, а нарушение сигнальной системы является одной из причин нарушения противовирусного иммунного ответа.

Таким образом, взаимодействие SARS-CoV-2 со специфическими рецепторами и проникновение внутрь клетки способно вызывать не только патологии различных систем организма (нарушение регуляции РААС, цитокиновый шторм, иммунотромбоз), но и приводить к снижению количества клеток почек за счет цитопатического действия. Хотя исследований в этой области пока еще совсем мало, и данный вопрос все еще остается открытым.

Цитокиновый шторм

Одним из ключевых факторов развития ОПП и полиорганной недостаточности у больных COVID-19 является цитокиновый шторм. Его проявления и механизмы хорошо описаны во многих исследованиях.

В норме в организме человека имеется баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. При инфицировании SARS-CoV-2 этот баланс нарушается, что ведет к гиперергической воспалительной реакции организма на антиген. У SARS-CoV-2 эти антигены представлены патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), к которым относятся вирусная РНК и гликопротеины мембраны вируса. Клетки организма хозяина распознают PAMP при помощи паттерн-распознающих рецепторов (PRR), среди которых наиболее распространены Toll-like рецепторы (TLR). Определенные подтипы TLR рецепторов в большей степени вовлечены в распознавание специфических для них PAMP. Так, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают вирусные нуклеотиды, к которым относится и РНК SARS-CoV-2, а гликопротеины мембраны распознаются при помощи TLR2 и TLR4. При распознавании РНК и гликопротеинов SARS-CoV-2 происходят конформационные изменения TLR и формируются комплексы с участием адапторных молекул (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые формируют комплексы и активируют сигнальные пути. В зависимости от типа TLR и, как следствие, от типа рекрутированных адапторных молекул происходит активация специфического сигнального пути. Это приводит к синтезу транскрипционных факторов: ядерный фактор κ B (NF- κ B), митоген-активированные протеинкиназы (MAPK), регуляторные факторы интерферона (IRF-3/5/7). В результате действия транскрипционных факторов усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, интерферона-1 (IFN-1), хемокинов и молекул адгезии. Важно отметить, что активация тех же сигнальных путей возможна и при стимуляции IL-1 рецепторов. Синтезированные провоспалительные цитокины и IFN-1 активируют те же сигнальные пути в других клетках. А хемокины и молекулы адгезии способствуют инфильтрации очага воспаления клетками иммунной системы. Нейтрофилы и макрофаги также продуцируют провоспалительные цитокины [28]. В результате, все это способствует вовлечению всё большего количества клеток в воспалительную реакцию и, как следствие, ее нарастанию [29-31].

Гиперергический иммунный ответ также обусловлен тем, что SARS-CoV-2 вызывает нарушения в сигнальных системах клеток. Так, подвергая свою РНК процессированию вирус способен избежать распознавания рецепторами клеточных сигнальных систем, а также при помощи структурного протенна М препятствует формированию промежуточных комплексов

сов сигнальных путей (TRAF3, TANK и TBK1/IKK). Данные нарушения ведут к тому, что синтез IFN-1 уменьшается, вследствие чего распространение сигнала замедляется. К тому же SARS-CoV-2 способен препятствовать экспрессии антигенов в комплексе с молекулами МНС I и II классов на поверхности клетки, что ведет к замедлению распознавания антигенов клетками иммунной системы и ингибирует Т-клеточный иммунный ответ. В период, пока иммунная система не реагирует адекватно на вирус, SARS-CoV-2 активно реплицируется, в результате чего накапливается большое количество вирусных РАРМ, что еще больше стимулирует гиперергический иммунный ответ [32, 33]. Поскольку развитие цитокинового шторма имеет системный характер, то нарастание уровня провоспалительных цитокинов приводит и к повреждению клеток почек у больных с COVID-19 за счет прямого повреждения клетками иммунной системы, а также за счет повреждения сосудов (в том числе и сосудов почек), в результате чего развивается ишемическая нефропатия и микротромбообразование.

Как уже было отмечено раньше, во время цитокинового шторма происходит выброс огромного количества различных медиаторов воспаления. На данный момент имеются исследования, в которых определены цитокины, циркулирующие в крови у пациентов с COVID-19: IL-1 β , IL-1R α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, CCL11, FGF-2, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN γ , IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1A (CCL3), MIP-1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF α , и VEGFA [34]. Из них наиболее активными провоспалительными цитокинами являются: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ и TNF α (табл. 1) [35].

IL-1 β существует в двух видах: в виде предшественника и в активном состоянии. В отличие от IL-1 α , IL-1 β в виде предшественника не проявляет активности.

Активация IL-1 β имеет два механизма: каспаза-1 зависимый механизм и каспаза-1 независимый механизм. Каспаза-1 зависимый путь начинается с первичной антигенной стимуляции PRR, в результате которой образуется, как было упомянуто до этого, транскрипционный фактор NF- κ B, который инициирует сборку инфламмосомы и синтез предшественников IL-1 β . Вторичная антигенная стимуляция приводит к активации NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing 3) рецептора, в результате чего через адапторный протеин (ASC) привлекается каспаза-1, которая претерпевает конформационные изменения и активирует другие неактивные каспазы-1, а также IL-1 β . Каспаза-1 независимая активация происходит при помощи матриксных металлопротеиназ (ММР) (особую роль в патогенезе играют металлопротеиназы нейтрофилов и эпителиальных клеток), гранзимов НК-клеток и химаз тучных клеток.

В результате активный IL-1 β секретируется и при помощи IL-1 рецепторов (относятся к семейству TLR) запускает активацию IL-1 β в других клетках, а также синтез остальных медиаторов воспаления. Помимо этого IL-1 β стимулирует эритропоэз, лейкопоэз, синтез молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток и так далее [36-38]. В почках дендритные клетки канальцев и интерстиция являются основным источником IL-1 β , однако механизм его образования до сих пор остается спорным. Некоторые исследования косвенно демонстрируют наличие только каспаза-1 независимого механизма образования IL-1 β . Другие же, наоборот, свидетельствуют о наличии только каспаза-1 опосредованного механизма. Однако независимо от механизма образования, избыточная экспрессия IL-1 β у пациентов с повреждением почек при COVID-19 инфекции приводит к негативному действию перечисленных выше эффектов на почки, что проявляется в виде разрушения эпителия избыточно активированными клетками иммунной системы, микротромбозом и, как следствие, ишемией и нарастающим ОПП [39].

IL-6 может проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную активность. Взаимодействуя со специфическим рецептором IL-6R (комплекс из молекул IL-6R и gp130 с янус киназой [JAK]), индуцирует образование сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STATs), которые являются транскрипционными факторами. Действуя через данный классический путь сигнализации IL-6, усиливает экспрессию белков острой фазы в печени (при остром повреждении почек он индуцирует образование фактора роста фибробластов 23 – FGF23 – который связывается с печеночным FGF23-рецептором и стимулирует синтез белков острой фазы), ингибирует апоптоз эпителиальных клеток, обеспечивает противомикробную защиту, а также способствует регенерации интерстиция печени, почек (в почках IL-6 также стимулирует рост мезангиальных клеток) и поджелудочной железы. При взаимодействии с растворимым рецептором sIL-6R активируется трансигнальный каскад, который в свою очередь стимулирует пролиферацию клеток эндотелия, привлечение лейкоцитов, ингибирование апоптоза Т-клеток, повышение проницаемости сосудистой стенки и так далее. Образование sIL-6R регулируется протеазой ADAM17. В норме она присутствует в небольших количествах, но при воспалении ее количество сильно увеличивается, что ведет к увеличению sIL-6R, а следовательно и преобладанию воспалительной активности IL-6, как было отмечено выше [40, 41]. У пациентов с COVID-19 инфекцией преобладает провоспалительная активность IL-6 [42]. Хотя отдельное влияние IL-6 на клетки почек еще изучено недостаточно, однако поскольку активность IL-6 не имеет специфической тропности к определенной ткани, то можно предположить, что все известные на данный

Таблица 1 | Table 1

Цитокины и их эффекты Cytokines and their effects			
Цитокины	Эффекты	Трансляционные таргеты	Авторы
IL-1 β	Провоспалительная активность; индукция синтеза остальных провоспалительных цитокинов	Канакинумаб	Grebe A., Hoss F., Latz E. [36] Yazdi A.S., Ghoreschi K. [37] Bent R., Moll L., Grabbe S. [38] Anders H.J. [39]
IL-6	Провоспалительная активность: • стимуляция синтеза белков острой фазы • рекрутирование лейкоцитов • ингибирование апоптоза Т-клеток • повышение проницаемости сосудистой стенки Противовоспалительная активность: • стимуляция регенерации интерстиция • ингибирование апоптоза эпителиальных клеток • стимуляция пролиферации клеток эндотелия	Тоцилизумаб Азитромицин Хлорохин	Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R. [40] Rose-John S. [41] Liu B., Li M., Zhou Z. [42]
IL-8	Хемотаксис и активация нейтрофилов	Инфликсимаб	Kohidai L., Csaba G. [43]
IL-12	Усиление адгезии NK-клеток; Стимуляция образования пула Т-хелперов	Устекинумаб	Vignali D.A.A., Kuchroo V.K. [44]
IFN γ	Активация макрофагов; Синтез иммуноглобулинов; Провоспалительная активность	Цертолизумаб	Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T. [45]
TNF α	Синтез цитокинов; Активация нейтрофилов и макрофагов; Провоспалительная активность	Азитромицин Хлорохин Цертолизумаб	Holtmann H., Resch K. [35] Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M. [46]

Обозначения: IL – интерлейкин, IFN γ – интерферон гамма, TNF α – фактор некроза опухоли альфа
Designations: IL – interleukin, IFN γ – interferon gamma, TNF α – tumor necrosis factor alpha

момент общие провоспалительные эффекты (часть из которых перечислена выше) оказывают сильное влияние на развитие повреждения почек в результате прогрессирования воспалительной реакции.

IL-8 участвует в хемотаксисе клеток иммунной системы и активации нейтрофилов [43].

IL-12 повышен у пациентов с COVID-19 инфекцией. Он участвует в усилении адгезии NK-киллеров к клеткам эндотелия и в положительной обратной связи с IFN γ , участвует в развитии пула Т-хелперов [44].

IFN γ участвует в активации макрофагов, передаче сигнала, синтезе иммуноглобулинов, а также играет роль в других провоспалительных и противовоспалительных реакциях [45].

TNF α способствует синтезу цитокинов, активации нейтрофилов и макрофагов и участвует в иных провоспалительных реакциях [35, 46].

В результате развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 может наблюдаться полиорганная недостаточность, в частности, может развиваться ОПП в результате массивного повреждения ткани почек и нарушения почечного кровотока из-за реализации провоспалительных эффектов цитокинов.

Иммунотромбоз

Иммунотромбоз – это один из основных механизмов врожденного иммунного ответа, сопровожда-

ющийся образованием тромбов внутри кровеносных сосудов, в частности, в микрососудах [47]. Иммунотромбоз и его центральные компоненты обеспечивают важнейшие защитные механизмы, включая распознавание, предотвращение распространения и инвазии и уничтожение патогенов, а также возможность установления адаптивного иммунного ответа и иммунной памяти [47]. Иммунотромбоз возникает обычно на ограниченном участке микрососудистого русла, он позволяет уменьшить распространение патогенов в ткани, при этом может не оказывать серьезного влияния на общую перфузию органа [47].

Большое количество проведенных исследований показывает, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют высокий риск тромботических осложнений. Endres P et al. отмечают наличие тромботических осложнений у 83% пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [48]. Philipponnet et al. описали клинический случай определения массивного тромбоза левой почечной артерии с обширным ишемическим поражением почечной паренхимы при проведении компьютерной томографии (КТ) у пациента с подтвержденным COVID-19 [49]. В крупном гистопатологическом исследовании аутопсийных образцов почек пациентов с COVID-19 авторы Su et al. и Adachi et al. определяли наличие микротромбов в сосудах почек и отложений фибрина в клубочковом аппарате [12, 50].

Инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита во многих органах как прямое следствие

присутствия вирусных элементов в эндотелиальных клетках и скопления клеток воспаления с дальнейшей гибелью эндотелиоцитов [51, 52]. Согласно принципам триады Вирхова, повреждение эндотелия, нарушение функции тромбоцитов и изменение кровотока при COVID-19 приводят к образованию венозных и артериальных тромбов [53].

Важную роль в патогенезе иммунотромбоза почечных сосудов, как одного из основных механизмов развития ОПП при COVID-19, играют нейтрофилы, тромбоциты, белки системы комплемента и множество других иммунокомпетентных клеток.

Роль нейтрофилов в иммунотромбозе

Нейтрофилы как компоненты врождённого иммунного ответа играют центральную роль в процессе иммунотромбоза. Sodhi et al. продемонстрировали в своём исследовании, что ослабление активности АПФ2 приводит к активации системы des-Arg⁹ брадикинина и рецептора брадикинина B1 (BKB1R), увеличению высвобождения провоспалительных сигнальных молекул: хемокинового лиганда 5 (CXCL5), макрофагального воспалительного белка-2 (MIP2), CXCL1 и ФНО- α [54, 55]. Повышение концентрации вышеперечисленных цитокинов, также являющихся хемотаксантами, способствует рекрутированию нейтрофилов в очаг повреждения, инфильтрации ими поражённой ткани и развитию гиперергической воспалительной реакции [54]. Основным клеточно-специфическим механизмом потенцирования иммунотромбоза нейтрофилами является высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в ответ на появление PAMPs и DAMPs [47, 56]. NETs представляют собой трёхмерные сети из конденсированного хроматина, белков гистонов и таких противомикробных пептидов, как миелопероксидаза, эластаза нейтрофилов, пентраксин, лактоферрин, матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9) и белок распознавания пептидогликана 1 (PGLYRP1), уничтожающих микробные агенты в рамках механизмов врождённого иммунного ответа и иммунотромбоза [57]. Было показано, что образование внеклеточных ловушек активирует рядом расположенные тромбоциты и вызывает некроз эндотелиоцитов капилляров и эпителиоцитов почечных канальцев в условиях ишемии ткани при ОПП [58, 59]. Считается, что образование комплексов «NETs – тромбоциты» играет важную роль в развитии коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [47]. По результатам гистопатологических исследований ткани почек у 14% пациентов с подтверждённым COVID-19 были обнаружены агрегаты нейтрофилов, смешанные с тромбоцитами [60]. Lerpkes M. et al. в своём исследовании определили наличие NETs и высокую экспрессию маркёров NETоза – нейтрофильной эластазы (NE)

и цитруллинированного гистона H3 (citH3) – в повреждённых клубочках нефрона [61]. Также во многих исследованиях у пациентов с COVID-19 были повышены уровни маркёров NETоза и тромбоза в периферической крови: D-димера, фактора фон Виллебранда (vWF), растворимых тромбоцитарных факторов (PF4, RANTES), комплексов миелопероксидаза-ДНК, NE и citH3 [62, 63]. Данные показатели продемонстрировали значительную корреляцию с уровнями С-реактивного белка, АДГ, IL-1 β , IL-8, IFN γ и MCP-3, а сами нейтрофилы были частично дегранулированы и часто находились в комплексе с тромбоцитами, образуя многоклеточные агрегаты в просвете сосуда [61-64]. Указанные результаты, полученные при исследовании пациентов с коронавирусной инфекцией, доказывают наличие выраженной воспалительной реакции вместе с состоянием гиперкоагуляции и микротромбоза.

Veras FP et al. обнаружили, что нейтрофилы, изолированные из крови пациентов с COVID-19 выделяют большее количество NETs по сравнению с контрольной группой [63]. В этих нейтрофилах обнаруживались антигены SARS-CoV-2, что подразумевает возможность прямой активации нейтрофилов коронавирусом через рецептор одноцепочечных РНК вирусов – TLR7 и комплекс АПФ2 и сериновой протеазы TMPRSS2 [63].

NETs играют важную роль в тромбообразовании у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, исследователи выделяют несколько основных механизмов, благодаря которым нейтрофильные внеклеточные ловушки поддерживают процесс иммунотромбоза [47, 65, 66]. Во-первых, NETs могут напрямую активировать XII фактор свёртывания (внутренний путь коагуляции), вероятно, благодаря своей отрицательно заряженной поверхности [47, 65, 66]. Во-вторых, NETs связываются с vWF и поддерживают рекрутинг тромбоцитов в очаг воспаления [47, 65, 66]. В-третьих, гистоны H3 и H4, которые присутствуют в NETs, могут запускать активацию тромбоцитов [47, 65]. В-четвертых, NETs локально концентрируют ферменты, такие как NE и МПО, которые соответственно расщепляют и окисляют антикоагулянты, включая ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) и тромбомодулин [47]. Также NETs могут связываться с тканевым фактором (ТФ) и способствовать активации внешнего пути коагуляции [47, 65].

Данные исследования подчёркивают тесную взаимосвязь между гиперергической воспалительной реакцией, процессом иммунотромбоза и активностью нейтрофилов у пациентов с COVID-19.

Роль тромбоцитов в иммунотромбозе

Engelmann B. и Massberg S. в своём обзоре отметили важнейшую поддерживающую роль тром-

боцитов в процессе иммунотромбоза [47]. Эта роль включает в себя активацию XII фактора свёртывания и внутреннего пути коагуляции поверхностными полифосфатами тромбоцитов, а также активацию тканевого фактора тромбоцитарной дисульфид-изомеразой (PDI), что способствует увеличению образования фибрина [47].

Лабораторные показатели крови пациентов с COVID-19 демонстрировали значительную тромбоцитопению, удлинение ПТВ, удлинение АЧТВ, снижение уровня фибриногена, повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибрина (PDF) по сравнению с контрольной группой [67]. Значительная корреляция определялась между выраженным изменением данных лабораторных показателей и степенью тяжести инфекции/уровнем смертности у пациентов с COVID-19. Manne BK et al. провели крупное исследование по изучению функции и экспрессии генов тромбоцитов у пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией [68]. Уровень экспрессии P-селектина и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) был значительно выше у пациентов с COVID-19, находящихся в стационаре или отделении интенсивной терапии (ОИТ), повышенная экспрессия P-селектина способствовала образованию большого количества агрегатов нейтрофилов и тромбоцитов у данной категории больных [68]. Тромбоцитарный фактор 4 (PF4), высвобождаемый из тромбоцитов при образовании агрегатов с нейтрофилами, связывается с NETs, делая их компактными и устойчивыми к ДНКазе [68]. Эта петля положительной обратной связи PF4 / NET инициирует и поддерживает каскад коагуляции, ассоциированный с NETs. Также увеличение экспрессии P-селектина и дальнейшая передача сигнала моноцитам через ось P-селектина и гликопротеина IIb-IIIa индуцируют презентацию тканевого фактора (TF) – важнейшего фактора свёртывания крови, инициирующего процесс иммунотромбоза почечных сосудов и поддерживающего каскад реакций внешнего и внутреннего путей коагуляции [69].

Группа исследователей обнаружила у небольшого количества пациентов транскрипционную экспрессию гена N1 SARS-CoV-2 в изолированных тромбоцитах пациентов с COVID-19 и высокий уровень экспрессии гена IFITM3, предотвращающего проникновение и репликацию вируса [68]. Однако, согласно многим транскрипционным и протеомным базам данных, рецептор АПФ2 отсутствует в тромбоцитах и мегакариоцитах. Альтернативным механизмом проникновения SARS-CoV-2 в тромбоциты является их захват *toll-like* рецепторами, особенно TLR7, расположенными на поверхности данных клеток [68].

У пациентов с COVID-19, особенно находящихся в ОИТ, отмечалась повышенная способность тромбоцитов к агрегации и адгезии [68]. Частично повышенная функциональная активность тромбоцитов

связана с высокой экспрессией MAPK-сигнального пути, дальнейшей активацией цитозольной фосфолипазы A2 и повышением образования и секреции тромбоксана A2 тромбоцитами в очаге воспаления [68]. Следовательно, тромбоциты выполняют важную вспомогательную функцию при COVID-19-ассоциированном иммунотромбозе и повреждении почек, поскольку они запускают и регулируют каскад коагуляции, распознают патогенные агенты и усиливают протромботические функции клеток врожденного иммунитета.

Роль белков системы комплемента

Система комплемента является одним из самых первых звеньев иммунного ответа, активируемых при проникновении SARS-CoV-2 в организм человека [47]. Однако избыточная активация и накопление белков данной системы часто являются причиной повреждения эндотелиальных клеток, тромбоза почечных сосудов и внутрисосудистой коагуляции. В иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании аутопсийного материала шести пациентов с подтверждённым COVID-19 Diao B et al. в 100% случаев определяли высокий уровень мембран атакующего комплекса (МАК) C5b-9, расположенного на проксимальных канальцах, клубочках и капиллярах нефрона [70]. ИГХ анализ ткани лёгких пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией также показал высокие уровни манноз связывающего лектина (MBL), C3 и C5 компонентов, что определяет высокую активность системы комплемента как в лёгких, так и в почках при коронавирусной инфекции [70]. Согласно данным исследования экспрессия мембран атакующего комплекса C5b-9 в паренхиме почки приводит к развитию острого тубулярного некроза и ОПП [70]. Белки системы комплемента играют важную роль в процессе иммунотромбоза, имеющиеся данные выделяют несколько опосредованных комплементом механизмов повреждения сосудистой стенки при COVID-19. Сформированные комплексы C5b-9 и анафилотоксин C5a способствуют высвобождению эндотелиоцитами IL-8, MCP-1 и увеличивают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, E-селектин, VCAM-1) на их поверхности, что активирует процесс хемотаксиса, адгезии и трансэндотелиальной миграции ПМЯ лейкоцитов и макрофагов [71]. Протеазы и активные формы кислорода (АФК), выделяемые в инфицированном SARS-CoV-2 участке, разрушают субэндотелиальный матрикс, потенцируют гиперергическую воспалительную реакцию и запускают ремоделирование стенки, что приводит к васкулитоподобным поражениям сосуда [71]. Прямое воздействие C5a и МАК на эндотелиоциты индуцирует экзоцитоз молекул P-селектина и фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля-Паладе, что способствует адгезии тромбоцитов и дальнейшему усилению каскада коагуляции

[72]. Также комплекс C5b-9 активирует тромбоциты, вызывая их агрегацию и высвобождение прокоагулянтных микрочастиц [72].

Исходом всех вышеперечисленных механизмов повреждения эндотелия, ассоциированных с патологией системы комплемента, является массивный тромбоз почечных сосудов. Следует отметить, что необходимо проведение дополнительных исследований и дальнейшее изучение основных звеньев патогенеза COVID-19 инфекции для подтверждения роли компонентов системы комплемента в процессе имунотромбоза в почках и понимания механизмов ОПП.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 определяется тесная взаимосвязь между прямым цитопатическим действием вируса, гиперергической воспалительной реакцией и процессом имунотромбоза, которые опосредованы действием множества иммунокомпетентных клеток и защитных систем организма (рис. 2). Имунотромбоз является одним из важнейших звеньев патогенеза COVID-19, приводящих к развитию тромботических осложнений в почках.

Молекулярные маркёры повреждения почек

Почки являются органом, высокочувствительным к новой коронавирусной инфекции. Увеличение количества пациентов с ОПП и последующими почечными осложнениями требует определения маркёров раннего повреждения почек при COVID-19 с целью своевременного назначения комплексной таргетной терапии. Основываясь на знании ключевых звеньев патогенеза заболевания и механизмов повреждения почек, возможен поиск и анализ потенциальных маркёров для их практического применения в общей реаниматологии.

Li Y. et al. провели протеомный анализ образцов мочи пациентов с COVID-19 разной степени тяжести [73]. Было обнаружено значительное увеличение уровня экспрессии ИЛ-6 – важнейшего провоспалительного цитокина, у пациентов с тяжёлой формой заболевания [73]. Полученные результаты доказывают наличие выраженной воспалительной реакции в ответ на вирусную инфекцию [73].

Прогностически важными мочевыми биомаркерами острого повреждения почек могут быть тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор

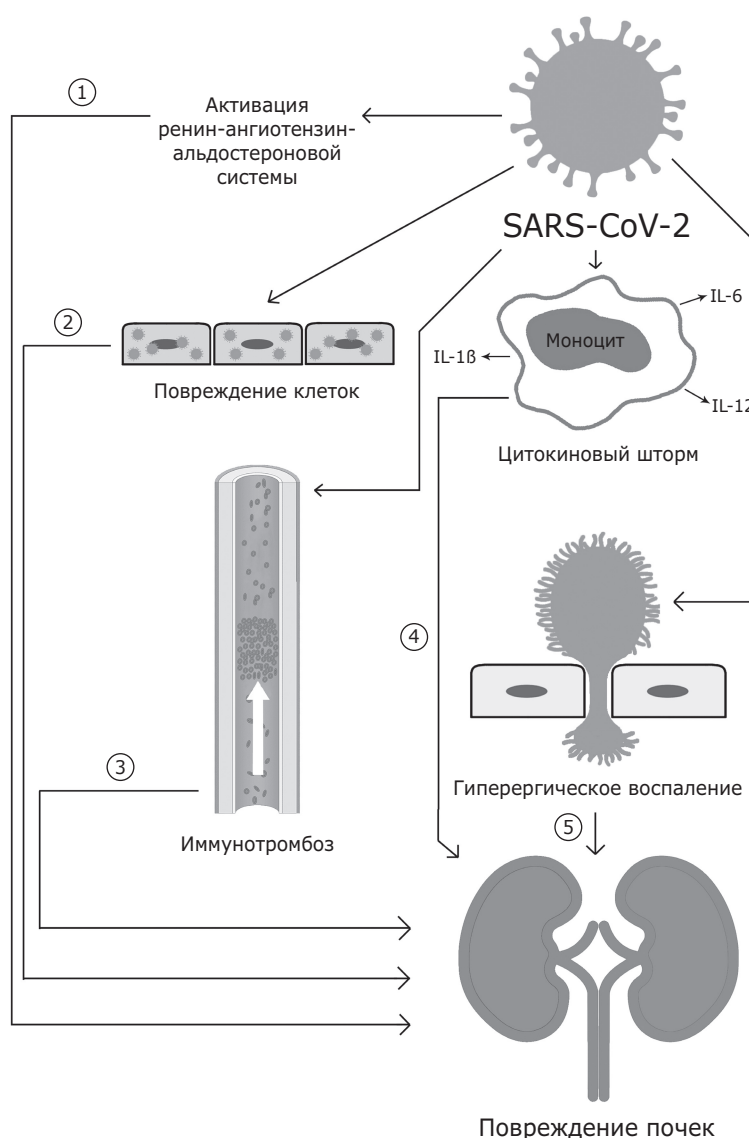


Рис. 2. Механизмы действия SARS-CoV-2, приводящие к повреждению почек (Адаптировано из [82])

- 1) избыточное действие ангиотензина II; 2) прямое цитопатическое действие;
- 3) окклюзия сосудов почек тромбом; 4) чрезмерная провоспалительная активность цитокинов; 5) развитие гиперергического воспаления в тканях почек

Fig. 2. Mechanisms of action of SARS-CoV-2, leading to kidney damage (Adapted from [82])

- 1) excessive effect of angiotensin II; 2) direct cytopathic effect;
- 3) occlusion of renal vessels by a blood clot; 4) excessive pro-inflammatory activity of cytokines; 5) development of hyperergic inflammation in kidney tissues

роста 7, (IGFBP7), участвующие в остановке фазы G1 в эпителиоцитах почечных канальцев [74, 75]. Отмечалась прямая корреляция между степенью тяжести болезни, потребностью в ЗПТ, общей смертностью пациентов и уровнем экскреции TIMP-2 и IGFBP7, а также α 1-микроглобулина с мочой [74]. Возможными ранними мочевыми маркёрами повреждения почек при COVID-19 являются β 2-микроглобулин, отражающий активность цитокинового шторма, и белок, связывающий жирные кислоты, печёночного типа (L-FABP), который экспрессируется

в проксимальных канальцах почек в условиях гипоксии [76]. Авторы предполагают, что определение таких биомаркёров в моче, как β_2 -микроглобулин и L-FABP, будет способствовать раннему определению ОПП и своевременному назначению таргетной терапии [76]. Исследования показали, что структурный белок коронавируса ORF10 атакует 1- β цепь гемоглобина, вызывая диссоциацию гема и ионов железа [77]. Компенсаторно усиливается транскрипция фермента 5-аминолевулинатсинтазы и увеличивается концентрация аминоклевулиновой кислоты и порфибилиногена, которые легко выводятся с мочой и могут быть ранними маркёрами инфекции SARS-CoV-2, независящими от других возможных патологических процессов в организме [77]. Молекулярные маркёры uNGAL, KIM-1, u-Цистатин С использовались для возможной стратификации пациентов по степени тяжести заболевания и риска развития ОПП у пациентов с патологией почек при COVID-19 [75, 78].

Одним из активно развивающихся подходов к диагностике острого повреждения почек является проведение метаболомного анализа мочи. Wendt R et al. исследовали спектр мочевых пептидов пациентов с COVID-19, используя методы капиллярного электрофореза и масс-спектрометрии [79]. Было определено 20 специфических аминокислотных последовательностей, представляющих собой фрагменты коллагена [79]. Экспрессия данных молекул, согласно данным протеомных атласов, определяется во многих тканях и органах, особенно в паренхиме лёгких, клубочках почек и ангиоцитатах [79]. Исследователи, используя метод опорных векторов поднадзорного обучения, создали классификатор «COVID20», который производил высокоточную стратификацию степени тяжести заболевания и повреждения почек при COVID-19 на основе мочевого пептидного спектра пациента [79]. В связи с этим поиск биомаркеров – предикторов повреждения почек у пациентов с COVID-19 в метаболомном профиле мочи представляется перспективным направлением научных исследований.

Помимо мочевых биомаркёров повреждения почек, у пациентов с подтверждённым COVID-19 было значительно увеличено количество лейкоцитов и уменьшено количество лимфоцитов и тромбоцитов [80]. В сыворотке крови повышены уровни ИЛ-6, ИЛ-10, ферритина, креатинина и мочевины, что указывает на наличие системной гиперергической воспалительной реакции [80, 81].

Повреждение почек при COVID-19 – предиктор тяжёлого течения и неблагоприятного исхода болезни. Определение метаболомного профиля мочи, провоспалительных цитокинов и компонентов процесса иммунотромбоза, как ранних биомаркёров повреждения почек, является одним из актуальных направлений для будущих исследований патологии почек при новой коронавирусной инфекции.

Заключение

ОПП – одно из наиболее частых осложнений у тяжелобольных пациентов с COVID-19, которое значительно ухудшает прогноз болезни и показатели общей выживаемости. Остаются открытыми вопросы, касающиеся диагностики начальных этапов повреждения почек у больных коронавирусной инфекцией, так как рутинные методы диагностики имеют ряд ограничений и информативны на поздних этапах развития патологии.

Важной особенностью функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при коронавирусной инфекции является усиление эффектов ангиотензина II, ренина и альдостерона. Данные изменения РААС способствуют проникновению SARS-CoV-2 в клетки, формированию провоспалительного состояния, образованию активных форм кислорода и фиброзу паренхимы, что приводит к прогрессирующему повреждению паренхимы почек.

Проникновение SARS-CoV-2 внутрь клеток почки, особенно в подоциты, запускает процесс репликации вируса и в результате приводит к цитолизу посредством митохондриального повреждения или запуску таких видов клеточной гибели, как аутофагия и пироптоз.

Распознавание SARS-CoV-2 иммуннокомпетентными клетками активирует дальнейшие специфические сигнальные пути и их ключевые транскрипционные факторы, усиливающие экспрессию основных провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов, молекул адгезии и хемоаттрактантов. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов или так называемый феномен "цитокинового шторма" является результирующим фактором в формировании провоспалительного микроокружения в паренхиме почки и развитии почечного повреждения.

Иммунотромбоз – комплексная реакция иммунной системы и системы гемостаза, способствующая ограничению распространения и элиминации патогенов в кровеносном русле. Эффективная и сбалансированная комбинация процесса тромбообразования и иммунного ответа способна минимизировать потенциальное повреждение паренхимы почки от вирусной инфекции и гиперергической воспалительной реакции. Нейтрофилы играют центральную роль в процессе иммунотромбоза, запуская высвобождение NETs, усиливающих тромбоз сосудов почек и привлечение в очаг воспаления клеток врождённого и адаптивного иммунитета. Повышенная активности тромбоцитов при коронавирусной инфекции запускает и поддерживает внутренний и внешний пути коагуляции, развивает синергизм их взаимодействия с нейтрофилами и, конечно же, потенцирует тромбообразование. Исходом повреждающего действия белков системы комплемента на эндотелий является массивный тромбоз почечных

сосудов. Таким образом, иммунотромбоз является одним из важнейших звеньев патогенеза COVID-19, приводящих к развитию тромботических осложнений в почках.

Необходимо определение биомаркёров раннего повреждения почек при COVID-19 с целью своевременного назначения комплексной таргетной терапии. Анализ метаболома и протеома мочи является перспективным подходом для оценки состояния почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Изучение ключевых патогенетических звеньев и механизмов повреждения почек: внутриклеточная активность вируса, цитокиновый шторм, патология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперергическое воспаление и иммунотромбоз – способствует открытию новых маркёров, необходимых для ранней диагностики, прогнозирования течения болезни, лучшего понимания состояния пациента, дальнейшего выбора оптимальной персонализированной терапии, профилактики повреждения почек и дальнейших осложнений у пациентов с COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Farouk S.S., Fiaccadori E., Cravedi P., et al. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *Journal of Nephrology*. 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00789-y.
2. Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv: the preprint server for health sciences. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090944.
3. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
4. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney International*. 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.030.
5. Malberti F., Pecchini P., Marchi G., et al. When a nephrology ward becomes a COVID-19 ward: the Cremona experience. *Journal of Nephrology*. 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00743-y.
6. Akalin E., Azzi Y., Bartash R., et al. COVID-19 and Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/nejmc2011117.
7. Fagerberg L., Hallstrom B.M., Oksvold P., et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2014. Vol. 13, № 2. P. 397-406. DOI: 10.1074/mcp.M113.035600.
8. Lelis D. de F., Freitas D.F. de, Machado A.S., et al. Angiotensin-(1-7), Adipokines and Inflammation. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2019. Vol. 95. P. 36-45. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.03.006.
9. McKinney C.A., Fattah C., Loughrey C.M., et al. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): Function in cardiac and vascular remodelling. *Clinical Science*. 2014. Vol. 126, № 12. P. 815-827. DOI: 10.1042/CS20130436.
10. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kellokumpu S., et al. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *Journal of Pathology*. 2001. Vol. 193, № 1. P. 134-140. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::AID-PATH743>3.0.CO;2-T.
11. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. Vol. 181, № 2. P. 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
12. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
13. Gabarre P., Dumas G., Dupont T., et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. Vol. 46, № 7. P. 1339-1348. DOI: 10.1007/s00134-020-06153-9.
14. Küster C., Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. Vol. 17, № 11. P. 2985-2991. DOI: 10.1681/ASN.2006040356.
15. Deshotels M.R., Xia H., Sriramula S., et al. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an Angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014. Vol. 64, № 6. P. 1368-1375. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743.
16. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J., et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney International*. 2006. Vol. 69, № 1. P. 105-113. DOI: 10.1038/sj.ki.5000011.
17. Nishiyama A., Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: Renoprotective effects of aldosterone blockade. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2006. Vol. 100, № 1. P. 9-16. DOI: 10.1254/jphs.FMJ05003X3.
18. Mori Y., Masuda T., Kosugi T., et al. The clinical relevance of plasma CD147/basigin in biopsy-proven kidney diseases. *Clinical and Experimental Nephrology*. Springer Japan; 2018. Vol. 22, № 4. P. 815-824. DOI: 10.1007/s10157-017-1518-2.
19. Nistala R., Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: Role of DPP4. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2017. Vol. 312, № 4. P. F661-F670. DOI: 10.1152/ajprenal.00316.2016.
20. Radzikowska U., Ding M., Tan G., et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. 0-3 p. DOI: 10.1111/all.14429.
21. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infezioni in Medicina*. 2020. Vol. 28, № 2. P. 174-184.

22. *Napolitano G., Ballabio A.* TFEB at a glance. *Journal of Cell Science.* 2016. Vol. 129, № 13. P. 2475-2481. DOI: 10.1242/jcs.146365.
23. *Yue Y., Nabar N.R., Shi C.S., et al.* SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death and Disease.* Springer US; 2018. Vol. 9, № 9. DOI: 10.1038/s41419-018-0917-y.
24. *Kelley N., Jeltema D., Duan Y., et al.* The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. Vol. 20, № 13. P. 1-24. DOI: 10.3390/ijms20133328.
25. *Shi C.-S., Qi H.-Y., Boullaran C., et al.* SARS-Coronavirus Open Reading Frame-9b Suppresses Innate Immunity by Targeting Mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 Signalosome. *The Journal of Immunology.* 2014. Vol. 193, № 6. P. 3080-3089. DOI: 10.4049/jimmunol.1303196.
26. *Food U.S.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. 2020. Vol. 583, № March. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
27. *Shenoy S.* Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflammation Research.* Springer International Publishing; 2020. № 0123456789. DOI: 10.1007/s00011-020-01389-z.
28. *McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., et al.* The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews.* Elsevier; 2020. Vol. 19, № 6. P. 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
29. *Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.* Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006. Vol. 124, № 4. P. 783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
30. *Kumar H., Kawai T., Akira S.* Pathogen recognition by the innate immune system. *International Reviews of Immunology.* 2011. Vol. 30, № 1. P. 16-34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976.
31. *Ragab D., Salah Eldin H., Taaimah M., et al.* The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology.* 2020. Vol. 11, № June. P. 1-4. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
32. *Paces J., Strizova Z., Smrz D., et al.* COVID-19 and the Immune System. 2020. Vol. 9973. P. 379-388.
33. *Song P., Li W., Xie J., et al.* Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta.* Elsevier; 2020. Vol. 509, № April. P. 280-287. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
34. *Huang C., Wang Y., Li X., et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
35. *Holtmann H., Resch K.* Naturwissenschaften aktuell. *Naturwissenschaften.* 1996. Vol. 83, № 7. P. 336-338. DOI: 10.1007/bf01152220.
36. *Grebe A., Hoss F., Latz E.* NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circulation Research.* 2018. Vol. 122, № 12. P. 1722-1740. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362.
37. *Yazdi A.S., Ghoreschi K.* The Interleukin-1 Family. 2016. Vol. 1. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5.
38. *Bent R., Moll L., Grabbe S., et al.* Interleukin-1 beta—A friend or foe in malignancies? *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. Vol. 19, № 8. DOI: 10.3390/ijms19082155.
39. *Anders H.J.* Of Inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016. Vol. 27, № 9. P. 2564-2575. DOI: 10.1681/ASN.2016020177.
40. *Durlacher-Betzler K., Hassan A., Levi R., et al.* Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney International.* Elsevier Inc; 2018. Vol. 94, № 2. P. 315-325. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.026.
41. *Rose-John S.* Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2018. Vol. 10, № 2. P. 1-18. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
42. *Liu B., Li M., Zhou Z., et al.* Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity.* Elsevier; 2020. Vol. 111, № March. P. 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
43. *Kobidai L., Csaba G.* Chemotaxis and chemotactic selection induced with cytokines (IL-8, RANTES and TNF- α) in the unicellular *Tetrahymena pyriformis*. *Cytokine.* 1998. Vol. 10, № 7. P. 481-486. DOI: 10.1006/cyto.1997.0328.
44. *Vignali D.A.A., Kuchroo V.K.* IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nature Immunology.* 2012. Vol. 13, № 8. P. 722-728. DOI: 10.1038/ni.2366.
45. *Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., et al.* Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology.* 2004. Vol. 75, № 2. P. 163-189. DOI: 10.1189/jlb.0603252.
46. *Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., et al.* SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* Elsevier; 2020. Vol. 54, № May. P. 62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
47. *Engelmann B., Massberg S.* Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2013. DOI: 10.1038/nri3345.
48. *Endres P., Rosovsky R., Zhao S., et al.* Filter clotting with continuous renal replacement therapy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* Springer US; 2020. № 0123456789. P. 4-8. DOI: 10.1007/s11239-020-02301-6.
49. *Philipponnet C., Aniot J., Chabrot P., et al.* Renal artery thrombosis induced by COVID-19. *Clinical Kidney Journal.* 2020. DOI: 10.1093/ckj/sfaa141.
50. *Adachi T., Chong J., Nakajima N., et al.* Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient. 2020. Vol. 26, № 9.
51. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* Elsevier Ltd; 2020. Vol. 395, № 10234. P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
52. *Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A.* Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2020. Vol. 21, № 3. P. 315-319. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.126.
53. *Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y.* Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology.* 2020. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.

54. Tomar B., Anders H.J., Desai J., et al. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020. DOI: 10.3390/cells9061383.
55. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2018. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016.
56. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID19 Treatment. 2020. Vol. 2020.
57. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
58. Jansen M.P.B., Emal D., Teske G.J.D., et al. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney International*. 2017. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.006.
59. Nakazawa D., Kumar S. V., Marschner J., et al. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. 2017. P. 1753-1768.
60. Schurink B., Roos E., Radonic T., et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020. DOI: 10.1016/s2666-5247(20)30144-0.
61. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E., et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBio-Medicine*. 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
62. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020. DOI: 10.1182/blood.2020007008.
63. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *Journal of Experimental Medicine*. 2020. DOI: 10.1084/jem.20201129.
64. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*. 2020. DOI: 10.1084/jem.20200652.
65. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020. DOI: 10.1177/1076029620943293.
66. Henry B.M., Vixse J., Benoit S., et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
67. Wang L., He W.B., Yu X.M., et al. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World Journal of Clinical Cases*. 2020. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4370.
68. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020. DOI: 10.1182/blood.2020007214.
69. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020. DOI: 10.1182/blood.2020007252.
70. 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. 2020. Vol. 2. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120.
71. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*. 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
72. Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sciences*. 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118431.
73. Li Y., Wang Y., Liu H., et al. Urine Proteome of COVID-19 Patients. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.02.20088666.
74. Husain-Syed F., Wilhelm J., Kassoumeh S., et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2020. DOI: 10.1093/ndt/gfaa162.
75. Luther T., Anders S.B., Lipssey M., et al. COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury. 2020. № November. P. 1-9. DOI: 10.1111/aas.13746.
76. Katagiri D., Ishikane M., Asai Y., et al. Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urine Biomarkers. *Critical Care Explorations*. 2020. DOI: 10.1097/ccx.0000000000000170.
77. Comentale G., Manzo R., Pilato E. Sars-Cov-2 interference in HEME production: is it the time for an early predictive biomarker? *Journal of Molecular Medicine*. 2020. DOI: 10.1007/s00109-020-01945-4.
78. Gomes B.C., Silva Júnior J.M., Tuon F.F. Evaluation of Urinary NGAL as a Diagnostic Tool for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients With Infection: An Original Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020. DOI: 10.1177/2054358120934215.
79. Wendt R., Kalbitz S., Liibbert C., et al. Urinary Peptides Significantly Associate with COVID-19 Severity: Pilot Proof-of-Principle Data and Design of a Multicentric Diagnostic Study. *Proteomics*. 2020. DOI: 10.1002/pmic.202000202.
80. Henry B.M., De Oliveira M.H.S., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. Vol. 58, № 7. P. 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
81. Yang X., Jin Y., Li R., et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020. DOI: 10.1186/s13054-020-03065-4.
82. Ronco C., Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.

Дата получения статьи: 11.05.2021

Дата принятия к печати: 14.07.2021

Submitted: 11.05.2021

Accepted: 14.07.2021