

Covid-19: связь с патологией почек

Обзор литературы

Н.А. Томилина^{1,2}, Н.Ф. Фролова², Л.Ю. Артюхина², С.С. Усатюк², Т.А. Бурулева², Е.Н. Дьякова², А.В. Фролов², К.Э. Лосс², М.Л. Зубкин^{3,4,5}, И.Г. Ким^{2,3}, Г.В. Волгина¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, корпус 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

³ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, Российская Федерация

Covid-19: relationship with kidney diseases

Literature review

N.A. Tomilina^{1,2}, N.F. Frolova², L.Yu. Artyukhina², T.A. Buruleva², E.N. Djakova², A.V. Frolov², K.E. Loss², M.L. Zubkin^{3,4,5}, I.G. Kim^{2,3}, G.V. Volgina¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str, Moscow, 127473, Russian Federation

² Moscow City Hospital №52, 3/2 Pekhohnaya Str, Moscow, 123182, Russian Federation

³ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str, Moscow, 125212, Russian Federation

⁴ The Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str, Moscow, 107392, Russian Federation

⁵ N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya Sq, Moscow, 105229, Russian Federation

Ключевые слова: COVID-19, цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, острое повреждение почек, терминальная хроническая почечная недостаточность

Резюме

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

Статья представляет собой обзор литературы, в котором обсуждаются клинические аспекты и возможные патофизиологические механизмы повреждения почек при COVID-19. Полагают, что

Адрес для переписки: Томилина Наталья Аркадьевна
e-mail: natomilina@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Natalia A. Tomilina
e-mail: natomilina@yandex.ru

ренальная дисфункция при этом заболевании является следствием действия комплекса механизмов, индуцированных прямо или непрямо SARS-CoV-2 с развитием острого повреждения почек. При этом выделяют два главных патофизиологических механизма повреждения почек при COVID-19 – прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 на почечный эпителий с развитием острого тубуло-некроза и синдром цитокинового шторма, возникающий как следствие гиперактивации иммунной системы с развитием острого почечного и мультиорганного воспалительного повреждения, чему сопутствуют гипоксия, персистирующая гипотензия, рабдомиолиз, гиперактивация каскада коагуляции и нарушения микроциркуляции.

С клинической точки зрения следует отметить связь патологии почек с усилением степени тяжести COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания, причем прогноз становится особенно неблагоприятным при развитии ОПП, при котором риск смерти может возрастать в среднем в 5,3 раза.

Заболеемость COVID-19 при терминальной ХПН превышает таковую в общей популяции, а клинической особенностью COVID-19 у ГД-пациентов является преобладание у них тяжелых вариантов течения с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что определяет повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Abstract

COVID-19 is a severe acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Although COVID-19 is characterized mainly by diffuse alveolar damage and acute respiratory failure, in some cases COVID-19 may acquire extra-respiratory features, including renal dysfunction that has existed earlier or developed de novo. The reasons for the extra-respiratory manifestations are biological properties of SARS-CoV-2 based on its multiple organ tropism. It has been shown that at least 50% of patients hospitalized for COVID-19 have proteinuria, hematuria, and signs of renal dysfunction, which in some cases reaches the degree of acute kidney injury (AKI).

Here we present a review that discusses the clinical aspects and possible pathophysiological mechanisms of kidney damage in COVID-19. It is believed that renal damage observed in this disease is the result of a complex mechanism induced directly or indirectly by SARS-CoV-2 with the development of acute kidney injury. Two main pathophysiological mechanisms of kidney damage in COVID-19 are discussed. The first of them is the direct cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the renal epithelium with the development of acute tubulonecrosis. The second mechanism is the cytokine storm syndrome that results from hyperactivation of the immune system with the development of acute renal and multiorgan inflammatory damage accompanied by hypoxia, persistent hypotension, rhabdomyolysis, hyperactivation of the coagulation cascade, and microcirculation disorders.

From a clinical point of view, it should be noted that signs of kidney damage are associated with an increase in the severity of COVID-19 and a poor outcome of the disease, and the prognosis becomes the worst with the development of AKI (the risk of death may increase by 5.3 times).

The incidence of COVID-19 in patients with ESRD is higher than in the general population. The most typical for these patients is a severe course of the disease, which determines the increased mortality in comparison with the general population, caused by a respiratory failure with hyperactive inflammation, cytokine storm, hemodynamic, and multiple organ failures.

Key words: COVID-19, the cytopathic effect of SARS-CoV-2, cytokine storm, acute kidney injury, end-stage renal disease

Введение

Вспышка атипичной пневмонии, стартовавшая в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй Китая, быстро приобрела характер эпидемии. В январе 2020 г. установлен возбудитель заболевания, который Международным Комитетом по систематике вирусов был обозначен как «тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2)» и отнесен к группе β -коронавирусов, включающей также вирусы SARS (тяжелый острый респираторный синдром) и MERS (ближневосточный респираторный синдром). Заболевание, вызываемое SARS-

CoV-2, было названо ВОЗ COVID-19 (COVID-19), что означает «коронавирусная болезнь 2019 года». Оно характеризовалось стремительным повсеместным распространением, так что 11 марта 2020 г. ВОЗ провозгласила пандемию новой коронавирусной инфекции. К этому времени было уже зарегистрировано 179111 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в 159 странах мира [1, 2]. А к концу 2020 г. общее количество случаев COVID-19 в ходе пандемии по всему миру превысило 83,2 млн, и при этом более 59,29 млн человек выздоровело, но более 1,815 млн скончалось [3]. Россия заняла 4 место в мире по заболеваемости COVID-19 (после США,

Индии и Бразилии), и на начало января 2021 г. общее число заболевших за весь период пандемии достигло в нашей стране 3,34 млн человек, из которых 2,73 млн выздоровело, но 60523 умерло.

COVID-19 представляет собой респираторное заболевание с широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного носительства или легких респираторных симптомов до тяжелой двусторонней распространенной пневмонии, потенциально ведущей к острому респираторному дистресс синдрому и/или полиорганной дисфункции/недостаточности. Заболевание, как правило, дебютирует лихорадкой (в 90-98% случаев), которая сопровождается непродуктивным (реже малопродуктивным) кашлем (68-76% случаев) и одышкой (55% случаев). Нередко возникают изменения обоняния (аносмия), миалгия и выраженная слабость/утомляемость (44%). Возможны ощущения заложенности в грудной клетке (около 20% случаев), спутанность сознания (в 9% случаев), а также головные боли или головокружения (в 8% случаев). Реже развиваются гастроинтестинальные симптомы в виде тошноты, рвоты, диареи (4-5% случаев). Весьма характерны возникающие у подавляющего большинства больных изменения в легких, выявляемые при компьютерной томографии как разной распространенности участки понижения прозрачности легких по типу «матового стекла». Характерными сдвигами в лабораторных данных являются лимфоцитопения (64,5%) и повышение в сыворотке крови уровня маркеров и медиаторов системного воспалительного ответа, в том числе С-реактивного белка (44,3%), прокальцитонина, ферритина, интерлейкинов – IL-6, -8, TNF- α , а также лактатдегидрогеназы (28,3%) и D-димера [4-7].

Как показывает уже накопленный опыт, выраженность симптоматики COVID-19 у разных лиц может значительно варьировать. По данным анализа клинического течения этого заболевания, выполненного к февралю 2020 г. Китайским центром по контролю и профилактике болезней по материалам наблюдений 44672 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19, в 81% случаев болезнь имеет легкое течение, когда пневмония отсутствует или выражена лишь минимально. В 14% она протекает тяжело и проявляется одышкой с частотой дыхания до 30 в 1 мин и более, снижением уровня оксигенации крови до 93% и ниже и инфильтрацией более 50% легочной ткани. У 5% больных развивается критическое состояние, которое характеризуется дыхательной недостаточностью, септическим шоком с полиорганной дисфункцией или недостаточностью, и уровень летальности в таких случаях достигает 49% [8].

Заболеваемость COVID-19 в известной мере зависит от возраста. Как показывают результаты упомянутого выше анализа Китайского центра по контролю и профилактике болезней, максимальный

уровень заболеваемости (90%) приходится на возраст от 30 до ≥ 80 лет (87% в возрасте 30-79 лет и 3% в возрастной группе от 80 лет и старше), но он снижается до 8% в возрасте 20-29 лет и составляет лишь по 1% в возрастных группах от 19 до 10 лет и младше 10 лет.

Возраст влияет также и на показатель летальности при COVID-19. Если среди лиц основной возрастной группы (до 70 лет) летальность составляет 2,3%, то в возрасте 70-79 лет она возрастает до 8%, а в возрастной группе 80 лет и старше достигает 14,8%, а по данным ранних сообщений из США к марту 2020 80% смертей в серии более чем 4000 наблюдений приходилось на возраст старше 65 лет [9].

На уровень летальности влияет и сопутствующая патология. В частности, по данным Китайского центра контроля и профилактики болезней, его показатель повышается до 10,5% при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, до 7,3% при сахарном диабете, до 6,3% при хронических респираторных заболеваниях, до 6% при артериальной гипертензии и до 5,6% при онкологических заболеваниях [8]. По другим отчетам риск тяжести заболевания и смерти повышен у мужчин, возрастает с возрастом и также в связи с сердечными или легочными заболеваниями, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [4, 5, 10].

COVID-19 и патология почек

По мере накопления опыта в литературе появились данные, согласно которым важным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и его фатального исхода является патология почек как имевшая место ранее, так и развивающаяся в ходе текущего заболевания [11-14]. В частности, по данным отчета за 2020 г. Института Здоровья Италии, хроническая почечная недостаточность входит в число основных сопутствующих патологий у умерших от COVID-19, составляя 23,1% и находясь по частоте на 4 месте после артериальной гипертензии (66%), сахарного диабета 2 типа (29%) и ишемической болезни сердца (27,9%) [15].

Связь между хронической болезнью почек (ХБП) и течением COVID-19 была изучена в мета-анализе, выполненном В.М. Henry и G. Lippi, которые из 84 отобранных публикаций проанализировали 4, содержащие необходимые сведения. Таким образом были оценены данные по 1389 больным, из которых у 273 наблюдалось тяжелое течение COVID-19. При этом выявилась значимая связь между ХБП и тяжестью течения последнего с отношением шансов 3,03 (95% ДИ 1,09-8,47) [13].

Y. Cheng и соавт. по материалам наблюдений 701 больного показали, что хотя среди госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов 13% имели ХБП в анамнезе, тем не менее признаки поражения почек при поступлении определялись более

чем у 40% больных. В целом у 43,9% больных выявлялась протеинурия, у 26,7% – гематурия, у 13% скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 60 мл/мин, и в 5,1% случаев за время госпитализации развилось острое повреждение почек (ОПП). При этом определялась статистически значимая связь между перечисленными параметрами и риском смерти. В регрессионной модели Кокса после коррекции на возраст, пол, тяжесть течения болезни, сопутствующую патологию и число лейкоцитов периферической крови все изученные симптомы оказались независимыми факторами риска госпитальной смерти с отношением шансов 2,1 (95% ДИ 1,36-3,26) для повышения уровня креатинина в сыворотке крови, 1,8 (95%ДИ 0,81-4,0) – для протеинурии уровня 2+ или 3+ и 5,56 (95%ДИ 2,58-12,01) – для гематурии уровня 2+ или 3+ [12].

С данными Y.Cheng и соавт. в известной мере согласуются результаты исследования E.C. Столяревич и соавт. [16], которые проанализировали клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19. Было установлено, что если до начала этого заболевания 15% пациентов страдали ХБП, то на фоне развернутого и притом тяжелого, подчас фатального течения болезни протеинурия и гематурия выявлялись в большинстве случаев. На этом фоне в 61% случаев развилось ОПП, и при аутопсийном патоморфологическом исследовании почек у подавляющего большинства пациентов обнаруживалось острое повреждение канальцевого эпителия, которое, по мнению авторов, может находить свое отражение в развитии мочевого синдрома.

В другом исследовании G. Pei с соавт. констатировали патологию почек в 75,4% случаев в группе из 333 больных с COVID-19. В этих наблюдениях протеинурия выявлялась у 65,8% пациентов, гематурия – у 41,7%. ОПП, диагностированное по критериям KDIGO, имело место в 6,6% случаев. Эти авторы, как и Y. Cheng с соавт., отметили связь между патологией почек и уровнем летальности. Интересно, что они констатировали разрешение признаков патологии почек на фоне регрессии пневмонии, в то время как при нарастании тяжести легочного процесса ремиссия почечной патологии не развивалась [17]. Вопрос об интерпретации наблюдаемого авторами мочевого синдрома остается открытым. В качестве одного из его объяснений может рассматриваться возможное повреждение подоцитов вследствие их прямого инфицирования SARS-CoV-2 [18,19] с развитием фокального сегментарного гломерулосклероза. Предположение о вероятности такого механизма, в свою очередь, следует из данных о развитии при тяжелом течении COVID-19 коллабирующего фокального сегментарного гломерулосклероза в сочетании с острым тубулонекрозом, описанного у 2 больных Африканского происхождения [18, 20, 21].

Z. Li и соавт. [11] оценили состояние почек при поступлении в стационар у 193 больных, из которых у 128 течение COVID-19 было нетяжелым, а у 65 – тяжелым. При этом протеинурия определялась у 59% пациентов, гематурия – у 44%. Уровень азота мочевины и креатинина в сыворотке крови был повышен в 14% и 10% случаев, соответственно. В однофакторном регрессионном анализе Кокса между перечисленными параметрами и риском смерти выявлялась статистически значимая связь, причем при развитии ОПП риск смерти возрастал в 5,3 раза, что превышало риск смерти при сопутствующих хронических заболеваниях.

Наконец, Q.Yang и X.Yang выполнив мета-анализ по результатам 24 исследований, обобщающих 10180 наблюдений, показали, что частота протеинурии при COVID-19 составляет 50%, гематурии – 30,3%, ОПП развивается в 16,2% случаев, и указанная патология ассоциируется с тяжелым течением заболевания [14].

Приведенные данные, таким образом, свидетельствуют о более тяжелом течении COVID-19 и повышении риска смерти больных при наличии у них патологии почек не только предсуществовавшей, но и возникающей, по-видимому, *de novo* на фоне тяжелого течения этого заболевания.

Патофизиологический механизм повреждения почек при COVID-19

Механизм повреждения почек при COVID-19 пока не вполне ясен. К настоящему времени установлено, что для входа в клетку-мишень SARS-CoV-2 использует ангиотензин-2 превращающий фермент (АПФ-2) [2,19,22], который представляет собой карбоксипептидазу, экспрессированную на клеточной поверхности и расщепляющую ангиотензин-1 на ангиотензин 1-9 и ангиотензин-2 на ангиотензин-1-7, противодействуя вазоконстрикторным, пролиферативным и фиброзирующим эффектам ангиотензина-2, генерированного АПФ [19, 23].

SARS-CoV-2 инфицирует прежде всего и в наибольшей степени клетки респираторного тракта. Однако АПФ-2 представлен также и на клетках других органов, в частности, в сердце, печени, желудочно-кишечном тракте и в почке [24], что может определять сопутствующее респираторной инфекции повреждение коронавирусом и других органов. Как следствие, при новой коронавирусной инфекции возможны острые кардиальные события (примерно в 12% случаев), а также весьма нередкие гастроинтестинальные нарушения [5, 11, 19]. В этом отношении заслуживает внимания описанный A.J. Ferrey и соавт. случай атипичного течения COVID-19, который дебютировал как тяжелый гастроэнтерит у больного с терминальной хронической почечной недостаточностью, обусловленной IgA-нефропатией. Вы-

раженные тошнота, рвота и диарея, развившиеся на фоне лихорадки, маскировали основной диагноз заболевания, который стал очевидным только спустя неделю, с развитием острого респираторного дистресс синдрома, явившегося причиной смерти пациента [25].

Zou X. и соавт. [24], стратифицируя органы человека по уровню высокой и низкой экспрессии АПФ-2, показали, что почка очень уязвима к инфекции SARS-CoV-2. При этом было установлено, что в почках АПФ-2 экспрессируется в наибольшей степени (~82%) на эпителии проксимальных канальцев, меньше на вставочных клетках собирательных трубочек, в эпителии дистальных канальцев, гломерулярных париетальных клетках и подоцитах [19, 26]. Предполагается, что вирус может проникать в почку, связываясь сначала с АПФ-2 на подоцитах, и после инвазии в них проникает в канальцевую жидкость и далее в клетки проксимальных канальцев [18, 19].

Мультиорганный и специально ренальный тропизм SARS-CoV-2 рассматривается многими авторами как фактор, лежащий в основе повреждения почек при COVID-19 [14, 27, 28]. Одним из аргументов в пользу этой точки зрения являются результаты работы F. Braun с соавт. Эти авторы путем исследования материалов почек 63 умерших от COVID-19 больных обнаружили в 60% случаев присутствие в таких почках SARS-CoV-2 РНК [28]. При этом между выявлением РНК и пожилым возрастом пациентов, а также числом сопутствующих заболеваний имелась связь. Авторы установили также, что присутствие в почках SARS-CoV-2 РНК ассоциируется с сокращением срока жизни пациента. Кроме того, при ОПП вирусная РНК определялась в почках чаще, чем в случаях, протекавших без ОПП – у 23 (72%) из 32 больных в сравнении с 3 (43%) из 7 больных. Полученные данные, таким образом, позволили авторам констатировать корреляцию между экстра-респираторным и, в частности, почечным тропизмом SARS-CoV-2, и тяжестью течения COVID-19, а также развитием ОПП и риском смерти.

Значение ренального тропизма SARS-CoV-2 как одного из значимых механизмов развития ОПП обсуждают также Z. Li и соавт. [11, 29]. По их мнению, поражение почек при COVID-19 может развиваться параллельно с действием SARS-CoV-2 на легочный эпителий и связано с нефротропным эффектом вируса и его цитопатическим воздействием на канальцевый эпителий. Возникающая при этом дисфункция почек может усиливать воспалительный процесс в легких не просто как параллельное событие, но развиваться в рамках легочно-почечного взаимодействия, когда, с одной стороны, воспалительная реакция в легких может дополнительно повреждать почку, а с другой стороны, повреждение почечного эпителия может усугублять легочный процесс и приводить к повреждению других органов вследствие массивного действия воспалительных факторов. Ав-

торы полагают, что после некоторой критической точки почечно-легочное взаимодействие приводит к необратимому самоусиливающемуся цитокиновому шторму, который быстро индуцирует полиорганную недостаточность и смерть.

Сходной точки зрения придерживаются и Q. Yang и X. Yang [14]. Обсуждая механизм ОПП при COVID-19, эти авторы полагают, что повреждение почки связано, с одной стороны, с прямым цитопатическим эффектом SARS-CoV-2, а с другой стороны, оно возникает в рамках легочно-почечного взаимодействия как реакция на выделяемые из легких циркулирующие воспалительные факторы, такие как TNF- α и интерлейкин-6 [29, 30]. При этом локальный воспалительный ответ на повреждение и гибель почечных клеток усугубляет ОПП и приводит к повреждению других органов. В развитии ОПП в таких случаях дополнительную роль играет обусловленная тяжелым повреждением легких длительная вентиляционная поддержка, предрасполагающая к развитию сепсиса с выраженной гипотензией и потребностью в инотропных препаратах. Возникающие таким образом в конечном счете персистирующая гипотензия и вазоконстрикция могут индуцировать или усугублять острый тубулонекроз как морфологический субстрат ОПП.

С целью дальнейшего уточнения возможного цитопатического действия SARS-CoV-2 на проксимальный канальцевый эпителий A. Werion и соавт. провели специальное исследование у 49 больных, госпитализированных в связи с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, и выявили у большинства из них признаки проксимальной канальцевой дисфункции. Последняя не зависела от сопутствующих заболеваний, гломерулярной протеинурии, лекарственных нефротоксических воздействий и вирусной нагрузки и проявлялась низкомолекулярной протеинурией (в 70-80%), нейтральной аминокислотурией (в 46%), нарушением канальцевого транспорта мочевой кислоты (46%) и фосфатов (19%). При этом обращала на себя внимание независимая связь гипоурикемии и гиперурикозурии с тяжестью течения заболевания, в том числе со значительным увеличением риска дыхательной недостаточности с ее усилением до уровня, требующего применения ИВЛ, отношение шансов 6,2 (95%ДИ 1,9-20,11). Аутопсийное исследование, выполненное в 6 случаях, показало, что на структурном уровне канальцевой дисфункции соответствовали острый тубулонекроз с потерей щеточной каймы и значительным снижением в ней экспрессии мегалина. При трансмиссионной электронной микроскопии в эндоплазматическом ретикулууме проксимальных канальцев были идентифицированы частицы, напоминающие коронавирус [31].

В пользу возможного значения нефротропного эффекта SARS-CoV-2 в механизме повреждения почек при COVID-19 рассматривают свои данные

также и В. D'áio и соавт., которые выполнили посмертное гистоморфологическое исследование почек у 6 больных. При этом они обнаружили тяжелый острый тубулонефроз и лимфоцитарную инфильтрацию интерстиция, а при иммуногистохимическом исследовании – в почечных канальцах присутствие SARS-CoV-2 антигена нуклеокапсидного протеина. Кроме того, этими авторами были выявлены депозиты C5b-9 на щеточной кайме канальцевого эпителия, а в интерстиции – значительное количество CD68 макрофагов. При трансмиссионной электронной микроскопии в почках были видны вирусоподобные частицы. На основании полученных данных авторы заключили, что SARS-CoV-2 индуцирует тубулонефроз через непосредственный цитопатический эффект, наряду с которым посредством иммунного механизма он инициирует также тубуло-интерстициальное повреждение [32].

Н. Su и соавт. изучили изменения в почках по материалам 26 аутопсий больных, умерших в критическом состоянии при явлениях дыхательной недостаточности и полиорганной дисфункции. В 9 из этих случаев определялась протеинурия и был повышен креатинин в сыворотке крови. При световой микроскопии во всех случаях выявлено диффузное повреждение проксимального канальцевого эпителия с потерей щеточной каймы, не-изометрической вакуольной дегенерацией и даже явным некрозом. Иногда обнаруживались гранулы гемосидерина и пигментные цилиндры. Были видны агрегаты эритроцитов, обтурирующие просвет гломерулярных и перитубулярных капилляров без признаков воспаления, тромбоцитов и фибриноидного материала. При электронной микроскопии в канальцевом эпителии и подоцитах выявлялись скопления коронавирусоподобных частиц с характерными шипами. Кроме того, определялась активация рецептора SARS-CoV-2 АПФ 2. Иммуно-окрашивание канальцев с применением антител к нуклеопротеинам было положительным. По мнению авторов, наблюдаемый ими тяжелый тубулонефроз с необычной картиной повреждения эндотелия позволяет думать о прямой паренхиматозной инфекции эпителия канальцев и вирусной инфекции подоцитов, хотя при этом они отмечают, что наряду с признаками прямой вирусности, при оценке материалов аутопсий следует иметь также в виду действие таких факторов, способствующих развитию ОПП, как системная гипоксия, аномальная коагуляция и, возможно, рабдомиолиз в связи с лекарственными воздействиями, гипервентиляцией или прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на мышцу [33]. Следует отметить, однако, что в приведенной работе важным аргументом в пользу прямого паренхиматозного эффекта вируса рассматривается выявление в ткани почек при электронной микроскопии коронавирусоподобных частиц с характерными шипами, но именно

этот факт заставил ряд специалистов усомниться в корректности интерпретации представленных авторами данных, поскольку по своему виду указанные частицы напоминают мультивезикулярные тельца с пока неизвестной функцией, наблюдаемые при других, разнообразных патологиях почек [34].

Тем не менее следует признать, что к настоящему времени получены достаточно убедительные данные в пользу возможного непосредственного цитопатического эффекта SARS-CoV-2, что позволяет предполагать его роль в механизме развития наиболее тяжелого ренального осложнения COVID-19 – острого повреждения почек (ОПП). Однако, признавая значение этого механизма, большинство авторов, как только что отмечено в работе Н. Su и соавт., имея в виду особенности клинического течения заболевания, придерживаются мнения о многофакторной природе ОПП при COVID-19, которая включает не только прямое инфицирование почки вирусом, но и индуцированные инфекцией иммунный и воспалительный ответы с развитием цитокинового шторма и стимуляцией гиперкоагуляции и связанным с этим действием гемодинамических факторов и ишемии, а также системную реакцию, ассоциированную с респираторной недостаточностью [18, 19, 35-37].

Гиперкоагуляционный синдром и диссеминированное внутрисосудистое свертывание с тромбозом мелких сосудов и инфарктом легких бесспорно осложняют течение COVID-19. Показано, что повышение уровня D-димера и низкий уровень тромбоцитов коррелируют с его худшими исходами [38]. В ряде случаев при COVID-19 выявляются признаки микроангиопатии с развитием инфаркта селезенки или более в поясничной области и гематурии, подозрительных на инфаркт почки [39]. В исследовании Е.С. Столяревич с соавт. по материалам аутопсий больных, умерших от COVID-19, в 6 случаях (5%) в почках были диагностированы изменения, характерные для тромботической микроангиопатии (ТМА) с сегментарным тромбозом капиллярных петель клубочков и приносящих артериол, расширением субэндотелиального пространства и интралюминальным тромбозом в сосудах малого и среднего калибра, а также в ряде случаев формированием участков кортикального некроза. Клиническая картина в этих случаях в основном соответствовала критериям ТМА и включала анемию, абсолютную или относительную анемию и высокий уровень ЛДГ, превышающий таковой у пациентов без ТМА [16]. В свете сказанного нельзя исключить, что гиперкоагуляционное состояние как характерное осложнение тяжелого COVID-19 может способствовать эволюции острого канальцевого некроза в кортикальный некроз, что означает необратимое повреждение почек.

Очевидно, что более глубокое понимание механизма повреждения почек при COVID-19 требует

дальнейшего изучения. В этом отношении следует отметить одно из недавних исследований, согласно которому предполагается иной возможный путь вторжения SARS-CoV-2 в клетки хозяина – через альтернативный клеточный рецептор, известный как CD147 (также называемый базигином), который является трансмембранным гликопротеином и экспрессируется на всех эндотелиальных клетках [40].

Клиническая характеристика острого повреждения почек при COVID-19

Частота ОПП при COVID-19 в наблюдениях разных авторов колеблется в широком диапазоне – от 5 до 36,6%, а его развитие, как уже следует из изложенного выше, сопряжено с высокой смертностью (60-90%) [41]. Клиническая характеристика ОПП при COVID-19 достаточно убедительно представлена в мета-анализе P.Nansrivijit и соавт., обобщающем данные 26 исследований, охватывающих наблюдения 5407 больных с COVID-19. В этом исследовании общая частота ОПП составила 8,3%, заместительная почечная терапия (ЗПТ) при этом применялась лишь в 3,6% случаев. Развитие ОПП было ассоциировано с возрастом и сопутствующими сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также с исходным уровнем креатинина в сыворотке крови. ОПП возникало преимущественно у больных в критическом состоянии, достигая в таких случаях 19%, тогда как в общем стационаре оно диагностировалось лишь у 7,3% больных. Как и в других публикациях, ОПП было ассоциировано с повышенным риском смерти – отношение шансов 13,3 (95% ДИ 4,05-43,9), и связь сохранялась после коррекции на возраст и пол [42].

В другом мета-анализе, выполненном S.Y. Robbins-Juarez и соавт., обобщены данные 20 когорт, охватывающие 13137 больных, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Медиана возраста больных составила 56 лет, мужчин было 55%. Примерно у 43% пациентов имело место тяжелое течение заболевания, около 11% из них умерло. Частота ОПП составила в этом исследовании 17%, потребность в ЗПТ мало отличалась от данных предыдущего исследования и была равна примерно 5%. Примечательно, что в 77% случаев ОПП наблюдалось при тяжелом течении болезни, и 52% из этих больных умерли. Риск смерти при ОПП в этом исследовании, как и в других, был значительно повышен: отношение шансов составляло 15,27% (95% ДИ 4,82-48,32), но все же обращала на себя внимание известная гетерогенность данных в зависимости от региона, представившего информацию [43].

Значительный интерес представляют также данные J.S. Hirsch и соавт. [44], которые обобщили результаты наблюдений 5499 больных, лечившихся по поводу COVID-19 в 13 госпиталях Нью Йорка. ОПП было диагностировано у 1993 из них (36,6%),

что было существенно чаще, чем в данных других авторов. При этом ОПП 1 стадии было констатировано у 46,5% больных, ОПП 2 стадии – у 22,4%, ОПП 3 стадии – в 31,1% случаев. Частота ОПП резко преобладала среди больных, нуждавшихся в ИВЛ, в группе которых оно констатировано в 89,7% случаев, тогда как среди пациентов, которым ИВЛ не проводилась, оно наблюдалось только в 21,7%. Факторами риска развития ОПП были пожилой возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, черная раса, артериальная гипертензия, а также потребность в ИВЛ и в вазопрессорах. Заслуживает также внимания факт, что у 52,2% больных ОПП развилось в течение первых 24 часов после интубации. В ЗПТ нуждались 14,3% пациентов, и почти все они (96,8%) одновременно нуждались в ИВЛ. Уровень летальности в данной серии наблюдений составил 35%.

COVID-19 при терминальной хронической почечной недостаточности

Обобщая сказанное выше, следует еще раз подчеркнуть, что патология почек, даже если она не сопровождается заметным нарушением функции почек, является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Тем более она становится фактором риска смерти при развитии ОПП, и уже это позволяет предполагать тяжелое течение COVID-19 также и при далеко зашедшей хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако, если при ОПП течение COVID-19 проанализировано достаточно подробно, то данные об особенностях этого заболевания при терминальной ХПН (тХПН) и, в частности, у больных, получающих программный гемодиализ, в литературе освещены довольно скудно. Публикации по этому поводу посвящены главным образом оценке заболеваемости COVID-19 в популяциях гемодиализных больных и уровня их летальности. Лишь в отдельных работах обсуждаются клиническое течение болезни, причины и факторы риска смерти, в то время как вопросы оптимального лечения практически не рассматриваются.

По общему признанию, пациентов на гемодиализе (ГД) отличает повышенная предрасположенность к инфицированию, что обусловлено, во-первых, дисфункцией иммунной системы, присущей тХПН [46], а во-вторых, рядом факторов, связанных с условиями проведения диализного лечения. Они включают необходимость частых (3 раза в неделю) визитов в диализный центр, а также проблемы разделения потоков инфицированных и неинфицированных пациентов и в целом организации социального дистанцирования в связи со скученностью и скоплением в диализных отделениях и пациентов, и медицинского персонала. Кроме того, многие, если не большинство гемодиализных больных находятся в преклонном возрасте и/или страдают предраспо-

лагающими к инфицированию сопутствующими патологиями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания [46-50]. В этом отношении заслуживают внимания данные С. Li и соавт., которые, применив бинарный логистический регрессионный анализ показали, что у пациентов, получающих программный ГД, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются независимыми факторами риска инфицирования SARS-CoV-2 с отношением шансов 3,099 (95% ДИ 1,38-6,963) и 5,6 (95% ДИ 1,95-14,976) соответственно [51]. Таким образом, с учетом сказанного естественно ожидать повышенную в сравнении с общей популяцией распространенность COVID-19 среди гемодиализных пациентов (ГД-пациентов).

Данные литературы подтверждают это предположение, хотя доля ГД-пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в публикациях разных авторов и варьирует в широком диапазоне (от 2,5% до 36% и даже 49%). Анализ этих данных позволяет считать, что высокая вариабельность приведенного показателя зависит от ряда факторов, в том числе от географического региона, в котором функционирует конкретный диализный центр, его размеров, состава больных и, в частности, от соотношения числа госпитальных и амбулаторных пациентов, а также от организации их обследования, которое может выполняться в порядке скрининга с охватом всех больных или только в случаях появления симптомов, подозрительных на COVID-19.

По данным регистра ERA-EDTA, в Европейском Союзе доля заболевших COVID-19 среди превалентных ГД-больных на 01.05.2020 г. составила 2,9% с диапазоном по странам от 1 до 3,7%, что примерно в 10 раз выше частоты этого заболевания в общей популяции (0,28% с диапазоном 0,03-0,66 на апрель 2020 г.) [53]. В Италии, как следует из данных общества нефрологов Италии и сообщества нефрологов северной Италии, показатель заболеваемости COVID-19 среди больных на ГД равен 3,39-3,55% [53, 54]. Близкие показатели (1,1-2,49%) приводятся в сообщениях из Китая и Турции [55-57]. При этом F. Xiong, et al., сравнивая уровень заболеваемости общего населения города Ухань (0,5%) с его показателем в ГД-популяции (2,15% среди 7154 больных), специально подчеркивает более чем 4-кратную уязвимость ГД-пациентов в отношении COVID-19 [57]. Еще красноречивее об этом свидетельствуют сообщения других авторов, согласно которым доля ГД-больных, заболевших COVID-19, может достигать 12-19% и даже более [48, 58-62]. Так, по данным почечного регистра Великобритании, обобщающим данные 54 диализных центров Англии и Уэльса, доля ГД-больных с COVID-19 на этих территориях варьирует в диапазоне 10,4%-24% и в Лондоне равна 18,7%. Максимальный уровень инфицирования, достигающий 36%-49%, приводят отдельные авторы из Тегерана, Лондона и Мадрида [63-65]. Однако эти

исследования отличаются от всех других упомянутых выше тем, что базируются на результатах скринингового обследования, которые выявили высокую, достигающую 40% и более частоту бессимптомного течения COVID-19 у ГД-пациентов. Эти данные свидетельствуют, во-первых, о сходстве течения этого заболевания у больных на ГД и в общей популяции, а во-вторых, диктуют необходимость повсеместного скринингового обследования ГД-пациентов, что является необходимой предпосылкой ограничения распространения новой коронавирусной инфекции в центрах диализа [65].

Клинические проявления COVID-19 в общей популяции и у больных на ГД, по мнению большинства авторов, не различаются, но при этом можно констатировать различия в соотношении легкого и тяжелого вариантов течения болезни. В этом отношении заслуживают внимания результаты исследований Y. Ma и соавт., которые по материалам наблюдений 42 ГД-больных с COVID-19 отмечают значительное преобладание легких случаев заболевания при том, что тяжелое течение, требовавшее интенсивной терапии, они наблюдали только у отдельных пациентов [62]. У инфицированных SARS-CoV-2 ГД-больных эти авторы определили уровни в крови цитокинов — IL-4, IL-6, TNF- α , а также содержание в периферической крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров, естественных киллеров и В-лимфоцитов и сравнили полученные данные с результатами такого же исследования у пациентов с COVID-19 в общей популяции, а также у неинфицированных ГД-пациентов и у здоровых волонтеров. Было обнаружено, что количество определявшихся Т-клеток в периферической крови неинфицированных ГД-больных было ниже, чем в общей популяции, а в условиях COVID-19 оно снижалось еще значительнее. Уровни IL-4, IL-6 и TNF- α при COVID-19 в общей популяции были выше, чем у здоровых лиц. В то же время, у ГД-пациентов, независимо от того были они инфицированы или нет, значения этих гуморальных факторов были значительно ниже, чем в общей популяции в условиях COVID-19. На основании этих данных авторы предполагают, что свойственная ГД-больным дисфункция иммунной системы, с одной стороны, может приводить к ослаблению развития эффективных противовирусных реакций, но с другой стороны, это же может иметь и благоприятный эффект, ограничивая избыточное высвобождение цитокинов и развитие цитокинового шторма.

Выводам Y. Ma и соавт., однако, противоречат данные большинства других исследований, согласно которым у значительной части ГД-пациентов наблюдается тяжелое течение COVID-19. Об этом, в частности, свидетельствует летальность в этой категории больных, существенно превышающая таковую в общей популяции. Так, по данным регистра ERA-EDTA, показатель летальности при COVID-19, рассчитанный на основании данных 7 Европейских

государств по 3160 ГД-пациентам, составляет 20% (95% ДИ 18,7-21,4%), в то время как в общей популяции в Европейском Союзе в аналогичной возрастной группе он равен в среднем 11,7% (диапазон от 0,6 до 18,9%) [52]. Заслуживает также внимания тот факт, что риск смерти ГД-больных с COVID-19 оказался в 21,1 (95%ДИ 18,6-23,9) раза выше, чем в нефункционирующей диализной группе, летальность в которой составляет в среднем 1,2%.

При анализе данных регистра по отдельным странам Европы между уровнем летальности больных новой коронавирусной инфекцией, получающих программный ГД, отмечены большие региональные различия. Так, если в Нидерландах его показатель достигал 29,9%, в Великобритании – 26%, то в Румынии он был равен только 8,5%. Значительные различия были выявлены также и при анализе летальности по отдельным диализным центрам. В частности, в центрах Италии и Испании ее показатели варьировали в диапазоне 29%-41%. Комментируя эти данные, авторы публикации отмечают, что при их интерпретации следует принять во внимание зависимость летальности при COVID-19 от возраста пациентов. Последний в среднем во всей анализируемой Европейской ГД-популяции был равен 71,7 лет. Если принять, что ожидаемая летальность от COVID-19 в этой возрастной группе в общей популяции составляет около 13-14%, то уровень летальности ГД-пациентов с COVID-19, достигающий 20% и более, означает что у диализных больных Европейского Союза в сравнении с общей популяцией риск смерти повышен примерно в 2 раза и более. В качестве независимых факторов риска смерти при этом определены возраст и мужской пол (мужчин было около 2/3).

По данным других авторов летальность среди заболевших COVID-19 ГД-пациентов в отдельных диализных центрах варьирует в диапазоне от 21 до 41%, чаще составляя около 25-30% [40, 43, 46, 47, 51, 52, 54, 59-62]. При этом она может превышать таковую в общей популяции в том числе и в тех регионах, где смертность от COVID-19 в общей популяции достигает весьма значительного уровня. Так, по обобщенным данным, представленным 13 госпиталями Нью-Йорка, в условиях новой коронавирусной инфекции показатель летальности в группе из 419 диализных пациентов равен 31,7% и значимо превышает госпитальную летальность среди больных без терминальной ХПН (25,4%) с отношением шансов после коррекции на демографические данные и сопутствующую патологию 1,37 (95% ДИ 1,09-1,73) [66]. Близкие данные приводят М. Fisher с соавт., согласно которым летальность ГД-больных с COVID-19 равна 28% при том, что в общей популяции она значимо ниже, составляя 23% [67]. В качестве причин смерти ГД-больных с COVID-19 чаще всего рассматриваются респираторная недостаточность, в том числе с аноксическим повреждением мозга, респираторный

дистресс синдром, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, сепсис и полиорганная недостаточность [58, 60, 61, 63, 67-69]. F. Alberici и соавт. в 18,5% случаев констатировали внезапную смерть [61]. Отдельные авторы отмечают как причину смерти гиперкалиемию, развитие которой они связывают с неадекватностью диализа вследствие укорочения диализного времени из-за перевода части больных на режим 2 раза в неделю, что, в свою очередь, обусловлено необходимостью рассредоточения пациентов по эпидемиологическим сообщениям [62, 67]. Возможное фатальное значение неадекватности ГД подтверждается и результатами исследований С. Li и соавт., согласно которым сокращение недельного диализного времени и уменьшение объема и скорости ультрафильтрации, усугубляя расстройство гомеостаза, а также способствуя ретенции жидкости и развитию белково-энергетической недостаточности, может повышать риск смерти. По данным выполненного этими авторами бинарного регрессионного логистического анализа, адекватный гемодиализ, напротив, имеет независимое протективное значение [51].

Среди факторов риска смерти ГД-больных при COVID-19, наряду с уже отмеченным выше возрастом, обсуждаются также общая длительность лечения гемодиализом (так называемый «диализный стаж»), выраженность синдрома системного воспалительного ответа, и респираторная недостаточность в дебюте заболевания, а также эффект ИВЛ и сопутствующая патология.

Большинство авторов, как и К. J. Jager с соавт., считает влияние возраста весьма значимым для исхода заболевания у ГД-пациентов [49, 54, 66, 68]. Так, в наблюдениях А. М. Valeri и соавт. [46] возраст в группе умерших пациентов составлял в среднем 75 лет, тогда как при благоприятном течении его средняя величина была равна только 62 года ($p < 0,04$).

По данным этой же группы авторов, фатальный исход COVID-19 в условиях программного ГД зависит также от индекса коморбидности Charlson, что согласуется с точкой зрения G. Quintaliani с соавт. и F. Alberici и соавт., которые также считают, что сопутствующая патология у ГД-больных с COVID-19 сопряжена с повышенным риском смерти [46, 54, 61]. Наши собственные данные совпадают с приведенными выше и также демонстрируют, что умершие пациенты были статистически значимо старше и имели достоверно более высокий индекс коморбидности, в первую очередь, за счет сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни и хронической обструктивной болезни легких [69].

Приведенным данным, однако, противоречат результаты наблюдений М. Fisher и соавт. [67], согласно которым частота сопутствующей патологии в группе умерших и пациентов с благоприятным исходом не различается. С этим согласуются и ре-

зультаты исследований М. Goicoechea с соавт. [58], которые показали, что кардиоваскулярные факторы риска смерти, свойственные общей популяции, как и в целом факторы риска смерти, присущие общей популяции, такие как возраст, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, не ассоциируются с риском смерти ГД-больных при COVID-19.

Противоречивы также и мнения об исходе болезни в зависимости от общей длительности лечения ГД. В то время как М. Goicoechea и соавт. и М. Savino и соавт. выявили связь между суммарной продолжительностью диализного лечения и риском смерти [49, 58], другие авторы отрицают значение этого фактора [48,53,67].

Как уже упомянуто выше, в качестве значимого и важного фактора риска смерти рассматривается респираторная недостаточность в дебюте заболевания [58, 61, 67, 68]. Но ведущими факторами риска смерти единодушно признаются лимфоцитопения и значительное повышение уровня в крови белков острой фазы, маркеров и медиаторов воспаления – прокальцитонина, С-реактивного белка, IL-1, IL-6, а также ферритина, лактатдегидрогеназы и Д-димера, угрожающее развитием цитокинового шторма с гипервоспалительным синдромом, нестабильностью гемодинамики, требующей применения вазопрессоров, с формированием полиорганной недостаточности, сепсиса [46, 58, 61, 66, 67]. При этом J.H. Ng и соавт. [66] полагают, что именно более тяжелым, чем в общей популяции, воспалением при тХПН можно объяснить факт более высокой летальности при COVID-19 ГД-пациентов в сравнении с группой больных без почечной недостаточности при отсутствии между ними каких-либо различий в других факторах риска смерти. Эти же авторы специально подчеркивают самостоятельное фатальное значение применения ИВА, что полностью согласуется и с результатами наших собственных исследований [69].

Таким образом, завершая обсуждение проблемы течения COVID-19 при терминальной хронической почечной недостаточности в популяции ГД-пациентов, следует еще раз подчеркнуть особую уязвимость этой категории больных к инфицированию SARS-CoV-2, что определяет высокий уровень их заболеваемости в сравнении с общей популяцией. При отсутствии разработанных оптимальных алгоритмов лечения COVID-19 в условиях тХПН обращает на себя внимание преобладание среди этих пациентов тяжелых вариантов течения заболевания с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что закономерно определяет и повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием респираторного дистресс-синдрома, гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Заключение

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

Возникающая при этом ренальная дисфункция может рассматриваться как следствие действия комплекса механизмов, индуцированных прямо или непрямо вирусом SARS-CoV-2 с развитием острого повреждения почек. В настоящее время можно выделить два главных патофизиологических механизма повреждения почек при COVID-19. Первый из них включает прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 на почечный эпителий с развитием острого тубулонекроза и иммуноопосредованного повреждения почечного интерстиция. Второй механизм представляет собой синдром цитокинового шторма, возникающий как следствие гиперактивации иммунной системы с развитием острого почечного и мультиорганного воспалительного повреждения, чему сопутствуют гипоксия, персистирующая гипотензия, рабдомиолиз, гиперактивация каскада коагуляции и нарушения микроциркуляции.

С клинической точки зрения следует специально подчеркнуть связь патологии почек как предсуществовавшей, так и развившейся *de novo* с усилением степени тяжести COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания. При этом прогноз становится особенно неблагоприятным при развитии ОПП, при котором риск смерти возрастает в среднем в 5,3 раза.

Заболеваемость COVID-19 при терминальной ХПН превышает таковую в общей популяции, что обусловлено как свойственной уремии дисфункцией иммунной системы, так и пожилым возрастом, и соматической отягощенностью ГД-пациентов, а также рядом проблем, связанных с необходимостью разделения потоков инфицированных и неинфицированных пациентов. Клинической особенностью COVID-19 у ГД-пациентов является преобладание у них тяжелых вариантов течения, с развитием выраженного синдрома воспалительного ответа, что определяет и повышенную в сравнении с общей популяцией летальность, основной причиной которой является респираторная недостаточность с развитием гиперактивного воспаления с формированием цитокинового шторма, гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *World Health Organization*. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>. Accessed March 16, 2020;
2. *Perico L, Benigni A, Remuzzi G*. Should COVID-19 Concern Nephrologists. Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 2020 DOI: 10.1159/000507305
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Arcgis Johns Hopkins University
4. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al*. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. *Huang Ch., Wang Y., Li X., Ren L. et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. *Li L., Huang T., Wang Y., Wang Z. et al*. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis *J Med Virol*. 2020; 1-7. DOI: 10.1002/jmv.25757.
7. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G. et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62 doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. *Wu Z, McGoogan JM*. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
9. CDC COVID-19 Response Team: Severe outcomes among patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 343-346.
10. CDC: Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>. Accessed April 14, 2020
11. *Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X. et al*. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
12. *Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M. 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>
13. *Henry B.M., Lippi G*. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID 19) infection. *International Urology and Nephrology*. 2020; 52:1193-1194 <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
14. *Yang Q., Yang X*. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: A meta-analysis of 10180 patients. *PLOS One* 2020; 15(11): e0241953 doi: 10.1371/journal.pone.0241953
15. SARS-CoV-2 Surveillance Group, Istituto Superiore di Sanità (2020) Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths>.
16. *Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В.* Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и Диализ*. 2020, т 22 Спецвыпуск, стр 46-55. DOI: 10.28996/2618-9801
17. *Stolyarevich E.S., Frolova N.F., Artyukhina L.Y. et al*. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19 *Nephrology and dialysis*. 2020. 22(Special Issue): 46-55. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55
18. *Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L. et al*. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia *JASN* 2020; 31: 1157-1165, doi: 10.1681/ASN.2020030276.
19. *Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S. et al*. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020, 31, 1380-1383. doi: org/10.1681/ASN.2020040419.
20. *Gagliardi I., Patella G., Michael A., Serra R. et al*. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice *J. Clin. Med*. 2020, 9, 2506; doi:10.3390/jcm9082506.
21. *Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E. et al*. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep* 2020. 5: 940-945;doi. org/10.1016/j.ekir.2020.04.017.
22. *Kissling S., Rotman S., Gerber C., Halfon M. et al*. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International*. 2020; 98:228-239.
23. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T. et al*. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 16:181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
24. *Ye M., Wysocki J., William J., Cokic M.J., Battle D.* Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17:3067-3075.
25. *Zou X., Chen K., Zou J., Han P. et al*. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med*. 2020; 14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
26. *Ferrey A.J., Choi G., Hanna R.M., Chang Y., Tantisattamo E. et al*. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease *Am J Nephrol* 2020 DOI: 10.1159/000507417.
27. *Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 21;526(1):135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
28. *Puelles V.G., Lütgebetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P. et al*. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
29. *Braun F., Lütgebetmann M., Pfefferle S., Wong M.N.*

- et al.* SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury *Lancet*. 2020; Aug 29;396(10251):597-598. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1.
29. *Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T.* Kidney-Lung Cross-talk in the Critically Ill Patient. *Blood Purif*. 2009;28:75-83 DOI: 10.1159/000218087
30. *Maeda A., Hayase N., Doi K.* Acute Kidney Injury Induces Innate Immune Response and Neutrophil Activation in the Lung. *Front. Med*. 2020;7:565010. doi: 10.3389/fmed.2020.565010.
31. *Werion A., Belkhir L., Perrot M., Schmit G. et al.* SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney International* 2020; 98, 1296-1307; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>
32. *Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z. et al.* Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
33. *Su H., Yang M., Wan C., Yi L., Tang F. et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
34. *Calomeni E., Satoskar A., Ayoub I., Brodsky S. et al.* Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney International* 2020; 98, 233-234; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.003>
35. *Braun F., Huber T.B. and Puellas V. G.* Proximal tubular dysfunction in patients with COVID-19: what have we learnt so far? *Kidney International* 2020. 98: 1092-1094; doi: 10.1016/j.kint.2020.09.002.
36. *Zhang F., Liang Y.* Potential risk of kidney vulnerable novel coronavirus 2019 infection *Am J. Physiol Renal Physiol* 2020 May 1; 318: F1136-F1137
37. *Taverna Gianluigi, Di Francesco Simona, Borroni Elena Monica, Yiu Daniel et al.* The kidney, COVID 19, and the chemokine network: an intriguing trio. *International Urology and Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02579-8>
38. *Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847.
39. *Battle D., Soler M.J., Sparks M.A. et al.* Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(7):1380-1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
40. *Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
41. *Naicker S., Yang C.-W., Hwang S.-J., Liu Bi-C. et al.* The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International* 2020. 97: 824-828; doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
42. *Hansrivijit P., Qian C., Boonpheng B., Thongprayoon C. et al.* Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis *J Investig Med*. 2020;0:1-10. doi:10.1136/jim-2020-001407
43. *Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S. et al.* Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis *Kidney Int Rep* (2020) 5, 1149-1160; doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013
44. *Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P. et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 98: 209-218; doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006
45. *Syed-Abmed M., Narayanan M.* Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(1):8-15
46. *Valeri A.M., Robbins-Juarez S. Y., Stevens J.S., Ahn W. et al.* Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *JASN*. 2020; 31:1409-1415. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470>
47. *Rombola G., Hedemperger M., Pedrini L., Farina M. et al.* Practical indications for the prevention and management of SARS CoV 2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *Journal of Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00727-y>.
48. *Corbett R. W., Blakey S., Nitsch D., Loucaidou M. et al.* Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *JASN* 31: 1815-1823, 2020. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040534>.
49. *Savino M., Casula A., Santhakumaran S., Pitcher D. et al.* Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARS-CoV-2: A UK Renal Registry data analysis *PLOS ONE* 2020 | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241263>.
50. *Ibernon M., Bueno I., Rodriguez-Farré N, Ruiz P. et al.* The impact of COVID-19 in hemodialysis patients: Experience in a hospital dialysis unit. *Hemodialysis International* 2020 Nov 22;10.1111/hdi.12905. doi: 10.1111/hdi.12905
51. *Li C., Yonglong M., M, Can T, Dongdong M. et al.* (2020) An Analysis on the Clinical Features of MHD Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18043/v1> <https://www.researchsquare.com/article/rs-18043/v1>
52. *Jager K. J., Kramer A., Chesnaye N. C., Couchoud C. et al.* Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec; 98(6):1540-1548. doi:10.1016/j.kint.2020.09.006. Epub 2020 Oct 15
53. *Manganaro M., Baldovino S.* on behalf of The Working group of the Piedmont and Aosta Valley Section of the SIN. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J. Nephrol*. 2020; 33(3):393-395. doi: 10.1007/s40620-020-00732-1.
54. *Quintaliani G., Reboldi G., Napoli A.Di, Nordio M. et al.* Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID 19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *Journal of Nephrology* 2020; 33:725-736 doi: 10.1007/s40620-020-00794-1
55. *Arslan H., Musabak U., Soy E. H. A., Azap O. K.* Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience. *Experimental and Clinical Transplantation* 2020; 3: 275-283 DOI: 10.6002/ect.2020.0194.
56. *Wang R., Liao C., He H., Hu C. et al.* COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76(1):141-143. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009.
57. *Xiong M F, Tang H, Liu L, Tu C. et al.* Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in He-

modialysis Patients in Wuhan, China J Am Soc Nephrol. 2020; 31(7): 1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354

58. Goicoechea M., Ca'mara L. A. S., Maci'as N., de Morales A. et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. Kidney International 2020; 98: 27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

59. Scarpioni R., Manini A., Valsania T., De Amicis S. et al. COVID-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. G Ital Nefrol. 2020; Apr 9; 37(2): 1-4.

60. Creput C., Fumeron C., Toledano D., Diaconita M., Izzedine H. COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. Kidney Med. 2020; 2(6): 716-723.

61. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., Econimo L. 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; 98: 27-34 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

62. Ma Y., Diao B., Lu X., Liang W et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>

63. Ossareh S., Bagheri S. M., Abbasi M., Abolfathi S., Bobboli A. Role of Screening for COVID-19 in Hemodialysis Wards, Results of a Single Center Study. IJKD 2020;14:389-98.

64. Clarke C., Prendecki M., Dhutia A., Ali M. A. et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. JASN. 2020; 31: 1969-1975.

65. Albalade M., Arribas P., Torres E., Cintra M. et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 in Haemodialysis: Learning Day by Day in the First Month of the COVID-19 Pandemic. Nefrologia. 2020; 40 (3): 279-286 doi 1016/j.nefro.2020.04.005

66. Ng H., Hirsch J.S., Wanchoo R., Sachdeva M. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020 Dec;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.

67. Fisher M., Yunes M., Mokerzycki M.H., Golestaneh L. et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. Kidney360 August 020, 1 (8) 755-762; DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0003672020>.

68. Sánchez-Álvarez J. E., Pérez Fontán M., Martínc C. J., Pelicano M. B. Status of SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). Nefrologia. 2020; 40(3):272-278.

69. Фролова Н.Ф., Ушакова А.И., Усатюк С.С., Артюхина Л.Ю. и соавт. COVID-19 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек: анализ работы одного диализного центра. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. т. 10, № 1. стр. 14-23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>

Frolova N.F., Ushakova A.I., Usatyuk S.S., Artyubina L.YU. i soavt. COVID-19 u bol'nyh s terminal'noj stadij hronicheskoy bolezni pochetk: analiz raboty odnogo dializnogo centra. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2021. t. 10, № 1. str. 14-23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>

Дата получения статьи: 24.04.2021

Дата принятия к печати: 28.05.2021

Submitted: 24.04.2021

Accepted: 28.05.2021