



Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского



ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ России
Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав. кафедрой
профессор А.П.Ребров)

Нефропатия при инфекции COVID19: разновидности, диагностика, прогноз, исходы

Алпысбаева Ж. М., Пономарева Е. Ю.



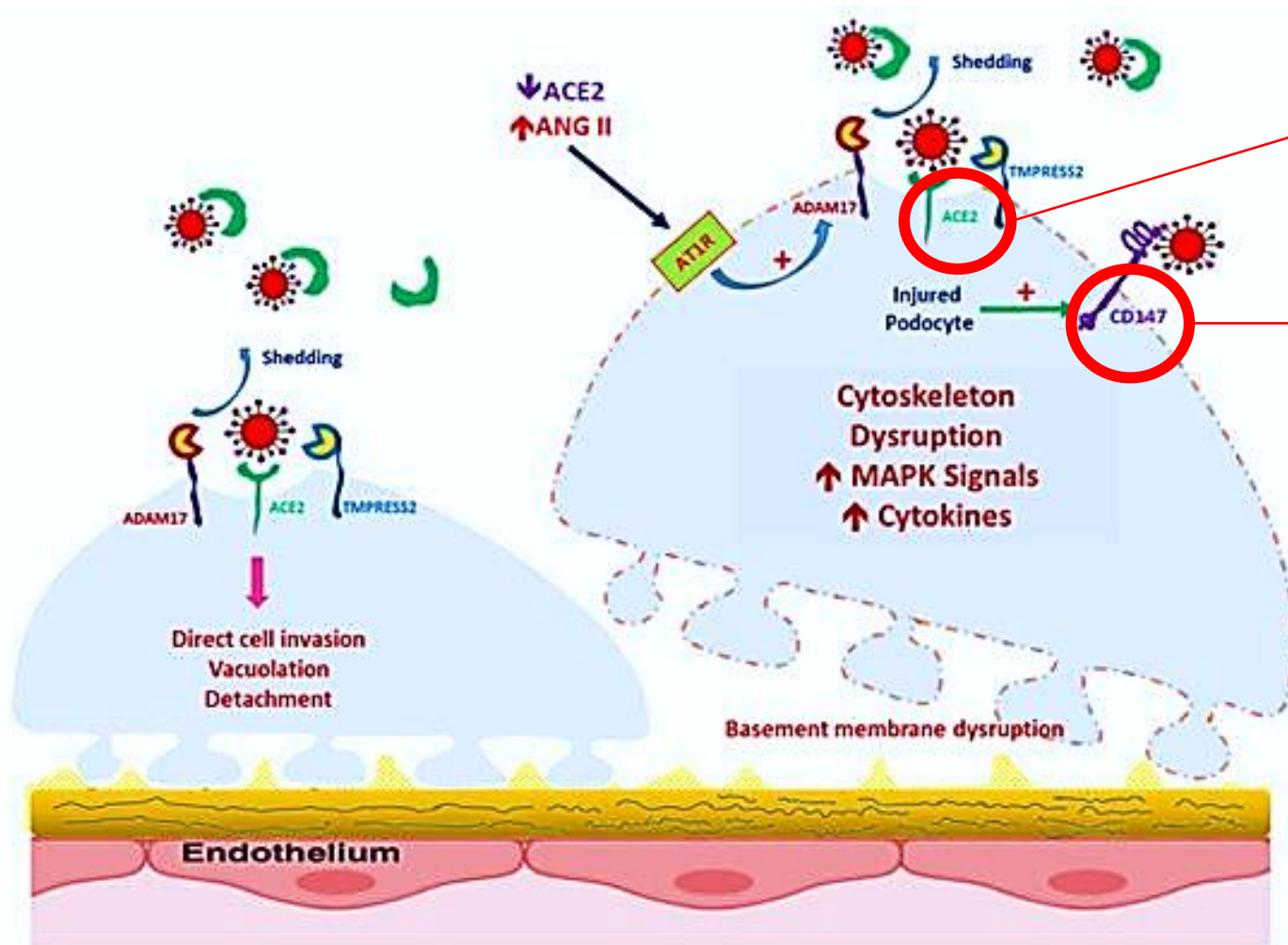
V международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь»
Донецк, 11-12 ноября 2021

- Почка – наиболее часто поражаемый орган после легких при инфекции вирусом SARS-CoV-2;
- Почка – орган-мишень при инфекции COVID19: рецепторы ACEII экспрессируются в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек;
- Проявления нефропатии при инфекции COVID19 : от незначительной протеинурии до прогрессирующего острого почечного повреждения (ОПП), требующего заместительной почечной терапии(ЗПТ);
- Лабораторные и инструментальные исследования помогают выявить поражение почек при инфекции COVID19 и принять соответствующее решение по дальнейшей тактике ведения пациента.

Механизмы повреждения почек при инфекции COVID19

- Прямое действие вируса SARS-CoV-2 – повреждение эндотелия, инфицирование подоцитов, проксимальных канальцев, митохондриальная дисфункция, острый канальцевый некроз;
- «Цитокиновый шторм» - поражение почек провоспалительными цитокинами; ЭКМО, непрерывная ЗПТ, инвазивная механическая вентиляция легких так же способствуют выработке цитокинов;
- Коллапсирующая гломерулопатия вследствие прямой вирусной токсичности и цитокин-опосредованное повреждение канальцев [Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient / S. Kissling [et al.] // Kidney Int. – 2020 Jul. – Vol. 98, N 1. – P. 228–231];
- Гиперкоагуляция (коагулопатия, микроангиопатия) – микротромбоз, микроэмболия на уровне мелких артерий в петлях клубочковых капилляров;

Патогенез ОПП при инфекции COVID19



- Рецептор ACE2
- Рецептор CD147 – обеспечивает базолатеральное проникновение вируса; экспрессия увеличивается только в поврежденных подоцитах
- Активация MAC (мембраноатакующий комплекс)

Факторы повреждения почек при инфекции COVID19

- Системная гипоксия вследствие альвеолярного повреждения и десатурации – ренальная медуллярная гипоксия;
- Дисфункция правых и левых отделов сердца (кардиомиопатия, острый вирусный миокардит), кардио-ренальный синдром 1 типа – ↓ сердечного выброса, гипоперфузия мозгового вещества почек, застойные явления в почках, ↓ скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- Сепсис – септическое острое почечное повреждение эндотоксинами, тромбогеморрагический синдром;
- Рабдомиолиз – повышение уровня креатинкиназы и миоглобина в сыворотке крови и моче, перегрузка и повреждение почек;
- Лекарственные воздействия (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, противовирусные препараты и т.п.)

Вышеперечисленные механизмы приводят к различным вариантам структурных изменений и нарушений функции почек:

- Гломерулопатии ^[1];
- Эндотелиальные дисфункции ^[2];
- Канальцевые дисфункции ^[3];
- Тромбозы артерий почек разного калибра ^[4]

[1] Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19 / T. I. Chute [et al.] // J. Clin. Med. – 2020 Nov. – Vol. 9, N 11. – P.3547.

[2] Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020, 395, 1417–1418.

[3] SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion [et al.] // Kidney Int. – 2020 Nov. – Vol. 98, N 5. – P. 1296–1307

[4] Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., и соавт. – Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с.

ОПП при инфекции COVID19

- Частота развития ОПП у госпитализированных пациентов с COVID19 ~ 15-30%; у госпитализированных в ОРИТ ~ 50% [COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2020 Dec. – Vol. 16. – P. 747–764]
- Критерии ОПП (KDIGO, 2012):
 - Повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или
 - Повышение SCr до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
 - Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

Клинико-морфологические варианты ОПП при COVID19

- Острый тубулярный некроз – *протеинурия, ↓ СКФ*;
- Острый интерстициальный нефрит - *↓ СКФ*;
- Подоцитопатия / коллапсирующий ФСГС – *протеинурия*;
- Тромботическая микроангиопатия - *↓ СКФ, гематурия*;

[Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19 / T. I. Chute [et al.] // J. Clin. Med. – 2020 Nov. – Vol. 9, N 11. – P. 3547.]

- **Ишемический инфаркт почки** [Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М. и соавт. Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с., ил.]

Инфильтрация
воспалительными
клетками: **c** – канальцев
(черные стрелки);
d – дугообразной
артерии (черные
стрелки);
слепки лейкоцитов

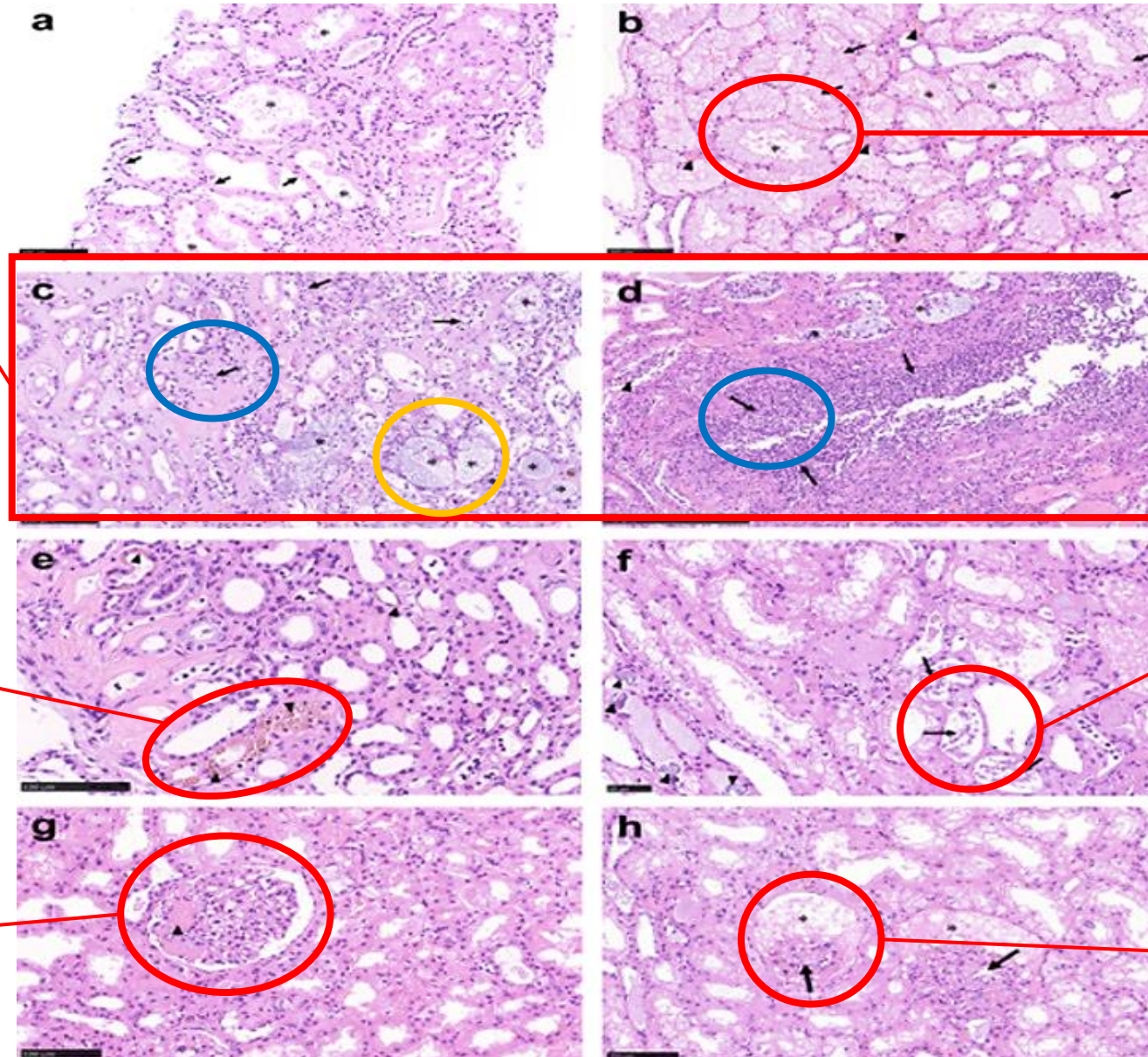
Некротический эпителий в
просвете канальцев

Отложение
гемосидерина в
канальцах

Отложение кальция
в канальцах

Сегментарные
фибриновые
тромбы в клубочках

Ишемическое
сокращение клубочков
с просочившейся
плазмой в пространство
Боумена



Сведения о частоте ОПП при инфекции COVID19 противоречивы

- Данные Wang D. et al. [1] и Wang L. et al. [2] свидетельствуют о том, что ОПП у пациентов с COVID19 встречается редко, а клинические проявления нарушения функции почек не соответствуют диагностическим критериям KDIGO
- Zhen Li et al. – протеинурия выявляется с частотой 59%, гематурия - 44%, ↑ мочевины - 14%, ↑ креатинина -10%; соответствие критериям ОПП отмечается у 66% тяжелых пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID19 [3]

[1] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020, Epub ahead of print.

[2] Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., Gong Z. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China

[3] Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao, Jie Guo et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>

Диагностика нефропатии при инфекции COVID19

- Клинические симптомы: изменение количества и цвета мочи, боли в области поясницы и/или живота, появление отеков, чаще в области лица, рук, голеней; тошнота/рвота

- Лабораторные исследования:

Общий анализ мочи – протеинурия, гематурия, альбуминурия;

Биохимический анализ крови – ↑ уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты;

Снижение скорости клубочковой фильтрации.

- Инструментальные исследования:

Ультразвуковое исследование/компьютерная томография почек – снижение плотности, воспаление и отек почечной паренхимы

Лечение пациентов с инфекцией COVID-19 и ОПП

- Ведение пациентов с COVID-19 согласно общим принципам;
- Противовирусная терапия – ремдесвир;
- Экстракорпоральные методы лечения – продленные методы (CRRT);
- Глюкокортикостероиды;
- Плазма реконвалесцентов/плазматерапия;
- Моноклональные антитела.



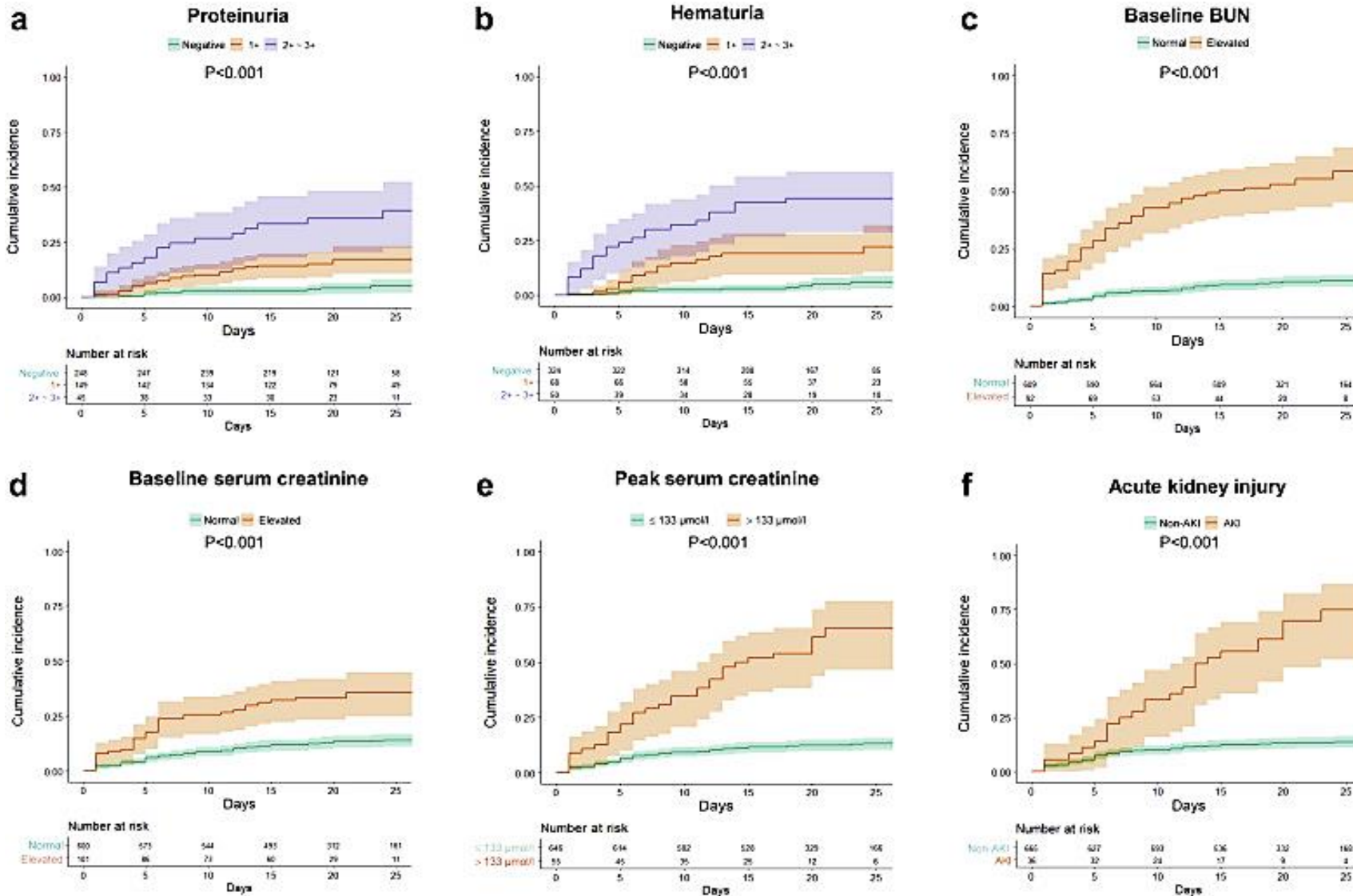
Поражение почек и прогноз у пациентов с COVID-19

75.4% с протеинурией, гематурией, ОПП

- 59,6% - ремиссия пневмонии;
- 68,5% - ремиссия протеинурии;
- 16/35 (47,5%) с ОПП – восстановление функции почек;
- У пациентов с вовлечением почек смертность была выше, чем у пациентов без вовлечения почек (11.2% / 1,2%);
- Тяжесть пневмонии – негативный фактор риска в отношении ремиссии почечного поражения.

Несмотря на то, что ранний почечный прогноз при COVID-19 благоприятный, почечные осложнения ассоциированы с более высокой смертностью.

Частота госпитальной смертности, сгруппированная по показателям поражения почек



Значительно более **высокий** уровень госпитальной смертности для пациентов с почечными аномалиями, включая повышенный исходный креатинин сыворотки, повышенный исходный уровень азота мочевины, протеинурию, гематурию и ОПП ($P < 0,001$)

Поражение почек и прогноз у пациентов с COVID-19

- Смертность от ОПП составила от 35% до 80%, а среди пациентов, которым потребовалась заместительная почечная терапия, уровень смертности достигал 75-90%;
- **Поздний прогноз:** отдаленные последствия поражения почек у пациентов, выживших после перенесенной инфекции, неизвестны.

- Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia / G. Peg [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020 Jun. – Vol. 31, N 6. – P. 1157–1165.
- Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng [et al.] // Kidney Int. – 2020 May. – Vol. 97. – P. 829–838.

Хроническое заболевание почек и инфекция COVID-19

- Пациенты с ранее существовавшим заболеванием почек или хронической болезнью почек (ХБП) имеют повышенный риск тяжелой инфекции COVID-19;

Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020 Jun;52(6):1193–1194

- В метаанализе с участием 53000 пациентов с COVID-19, ХБП была связана с 6-кратным риском тяжести инфекции по сравнению с пациентами без ХБП;

Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19, a systematic review and meta-analysis, Predictors of clinical prognosis of COVID-19. medRxiv. 2020. Mar 17, p. 20037572

Ограничения в применении лекарственных препаратов при инфекции COVID-19 у пациентов с ХБП

Лечение	Лекарственные препараты	Противопоказания
Этиотропное	Фавипиравир, ремдесевир	- СКФ < 30 мл/мин/1.73м²; - С осторожностью при СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин
Патогенетическое	Барицитиниб, тофацитиниб	Клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин
	Тоцилизумаб, сарилумаб	Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов (в т.ч. почек)
	Дексаметазон, метилпреднизолон	С осторожностью при СД, АГ и др.
Симптоматическое	Парацетамол	С осторожностью у пациентов с нарушением функции почек
Антибактериальное, при развитии бактериальной инфекции	Левифлоксацин	- Нарушения функции почек (контроль функции почек, коррекция режима дозирования) - Гиперкреатининемия, острая почечная недостаточность
	Азитромицин	Тяжелые нарушения функции почек (КК < 40 мл/мин)

Пациенты на программном диализе и коронавирусная инфекция

- Во время эпидемии атипичной пневмонии (SARS, MERS) было замечено, что пациенты, находящиеся на поддерживающем диализе, имели более высокий риск заражения атипичной пневмонией по сравнению с населением в целом;

Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):175–202

- Смертность среди них существенно не отличалась от смертности других.

Kwan BC, Leung CB, Szeto CC. Severe acute respiratory syndrome in dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004 Jul;15(7):1883–8

- Инфекция вирусом SARS-CoV-2 у больных на гемодиализе характеризуется высокой частотой летального исхода;
- Предикторами тяжелого течения болезни в этой когорте являются высокий индекс коморбидности и применение искусственной вентиляции легких.

Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., Усатюк С.С., Артюхина Л.Ю., Исаков Р.Т., Варясин В.В., Синявкин Д.О., Дьякова Е.Н., Лосс К.Э., Червинко В.И., Володина Е.В., Томилина Н.А., Крюков Е.В., Зубкин М.Л. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 14–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>

Эпидемиологические аспекты профилактики инфекции COVID-19 в гемодиализных центрах

How can we reduce transmission of COVID-19 in haemodialysis centres?

This review from the Eudial Working Group of ERA–EDTA provides recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres

Рекомендации для медицинской команды



Рекомендации для диализных больных



Преимущества перитонеального диализа у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 при ОПП

- Постоянная заместительная почечная терапия – у гемодинамически нестабильных пациентов;
- Минимальные требования к инфраструктуре и менее высокая стоимость - опция для стран с низким и средним доходом;
- Не требует сосудистого доступа – оставляет возможность использования сосудистого доступа для других целей;
- Не требует применения антикоагулянтов – может использоваться у пациентов с повышенной кровоточивостью или с противопоказаниями к применению системной антикоагуляции;
- Не требует больших затрат времени от диализных сестер и длительного контакта с пациентами – теоретически медсестра нужна только для подключения и отключения, если используется циклер.

Трансплантация почки и инфекция COVID-19



- Пациенты с трансплантацией почки более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 и быстрому прогрессированию заболевания по сравнению с населением в целом;
- Иммуносупрессивная терапия у пациента с почечным трансплантатом + поражение вирусом SARS-CoV-2 Т-клеток иммунитета;
- Смертность у пациентов с инфекцией COVID-19, перенесших трансплантацию, выше, чем у населения в целом.

Мужчина, 69 лет, реципиент трансплантата поджелудочной железы-почки с инфекцией COVID-19*

Биопсия аллотрансплантата почки (острый интерстициальный нефрит):

- Интерстициальная инфильтрация (черная стрелка);
- Повреждение канальцев

РНК вируса SARS-CoV-2 (точечное красное окрашивание)

КТ легких – двусторонняя вирусная пневмония;
КТ головного мозга (менингоэнцефалит) : а – линейное усиление менингеальной оболочки; в – область ограничения диффузии; с – отек.

10 день от начала заболевания – госпитализирован;

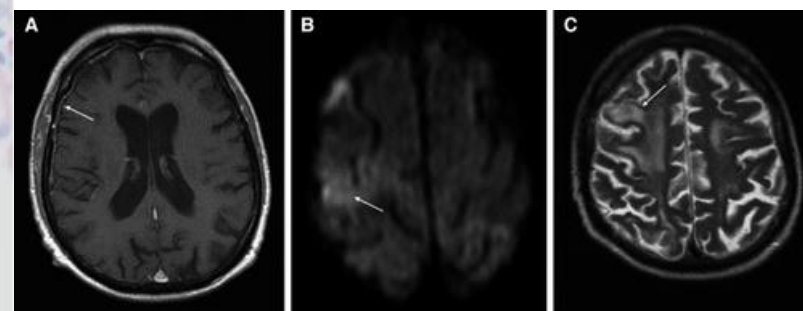
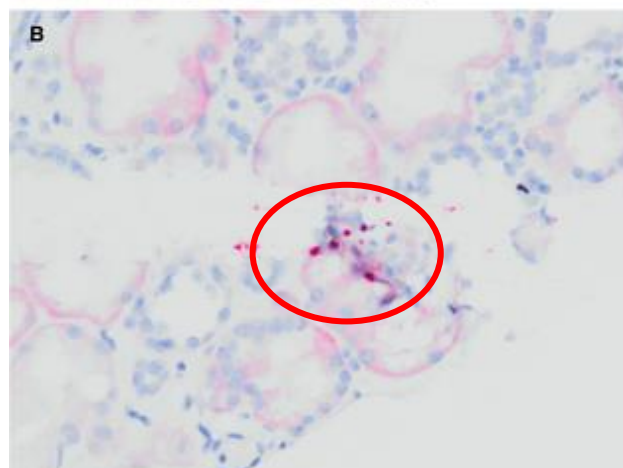
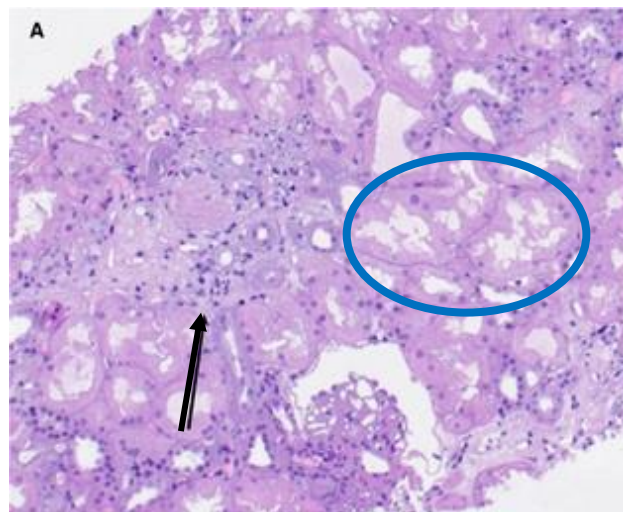
14 день – биопсия аллотрансплантата;

21 день – перевод в ОРИТ;

28 день – выписан из ОРИТ;

Исчезновение неврологических, нефрологических симптомов

38 день – выписан из госпиталя.



*Timm H. Westhoff et al. Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient <https://doi.org/10.1111/ajt.16223>

Опубликованные данные о больных с почечным трансплантатом и с инфекцией COVID-19

- **1 больной, эпизод ОПП, сложности с комбинацией препаратов**

Guillen E. et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1875-1878. doi: 10.1111/ajt.15874. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32198834; PMCID: PMC7228209.

- **1 больная, 52 года, пневмония успешно лечена**

Lan Zhu et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>

- **2 больных без потребности в ОРИТ, излечение**

Gandolfini I. et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1941-1943. doi: 10.1111/ajt.15891. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32233067; PMCID: PMC7228396.

- **1 больной с пневмонией, выздоровление**

Hui Zhang et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.030>

- **1 больной с излечением**

Elena Seminari et al. SARS Cov-2 infection in a renal-transplanted patient: A case report <https://doi.org/10.1111/ajt.15902>

Выводы

- Вирус SARS-CoV-2 напрямую или опосредованно поражает почки;
- Наблюдаемые при инфекции COVID-19 нарушения функций и морфологии ранее здоровых почек (гломерулопатии, тубулопатии, эндотелиальные дисфункции, тромбозы артерий почек разного калибра) в большинстве случаев обратимы;
- Показатели поражения почек при инфекции COVID-19 (протеинурия, гематурия, повышение креатинина, мочевины, снижение СКФ и развитие ОПП) ассоциированы с более высокой смертностью;
- Пациенты с ранее существовавшим заболеванием почек или хроническим заболеванием почек, а так же больные на гемодиализе имеют повышенный риск тяжелой инфекции COVID-19 и летального исхода;
- Пациенты с трансплантацией почки более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 и быстрому прогрессированию заболевания по сравнению с населением в целом.

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!