



Амонов Муҳаммад Комил угли

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

**COVID-19 DA BUIRAKLARNING YASHIRIN ZARARLANISHI**

Амонов Муҳаммад Комил ўғли

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон республикаси, Бухоро ш.

**LATENT ACUTE KIDNEY INJURY IN COVID-19**

Amonov Mukhammad Komil ogli

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [amonovmuhammad2403@gmail.com](mailto:amonovmuhammad2403@gmail.com)

**Резюме:** Буйракнинг шикастланиши COVID-19 билан касалланган беморларда ўткир буйрак шикастланиши ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланишига олиб келадиган оғир кечувчи ўткир респиратор синдромнинг белгисидир. Бироқ, COVID-19 билан касалланган беморларда буйрак шикастланишини аниқлаш фақат жорий клиник қон ва сийдик анализлари асосида кеч босқичда бўлиши мумкин. Баъзи тадқиқотлар COVID-19 да субклиник ўткир буйрак шикастланиши (субЎБШ) синдроми ривожланишини кўрсатиб ўтади. Ушбу синдром гломеруляр филтрация тезлигини ўзгартирмасдан сезиларли интерстициал найча шикастланиши билан тавсифланади. СубЎБШ ривожланишига асосланган механизм(лар)нинг мураккаблигига қарамасдан, ўзгаришларда проксимал найчаларнинг эпителий ҳужайраларидаги оқсилли эндоцитознинг иштироки тахмин қилинган. Ушбу мақолада субЎБШ ва COVID-19 ҳақидаги маълумотларга асосий эътибор қаратилган.

**Калим сўзлар:** COVID-19, буйрак шикастланиши, буйракда оқсил реабсорбцияси, проксимал найча, мегалин, ренин-ангиотензин тизими.

**Abstract:** Kidney damage is a hallmark of severe acute respiratory syndrome in COVID-19 leading to the development of acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) in patients with COVID-19. However, detection of kidney damage in patients with COVID-19 may only occur at a late stage based on current clinical blood and urine tests. Some studies point to the development of a subclinical acute kidney injury syndrome (subAKI) with COVID-19. This syndrome is characterized by significant interstitial tubular damage without altering the estimated glomerular filtration rate. Despite the complexity of the mechanism(s) underlying the development of subAKI, changes in the mechanism of protein endocytosis in proximal tubular epithelial cells have been suggested. This article focuses on data related to sub-AKI and COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; kidney disease; renal protein reabsorption; proximal tubule; megalin; renin-angiotensin system.

**Введение.** COVID-19, синдром, вызванный тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС) коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), с декабря 2019 года оказал серьезное влияние на человечество в глобальном масштабе [1–3]. Первоначально описываемый как вызывающий атипичную пневмонию, связанную с высокой смертностью и заболеваемостью, теперь принято считать, что COVID-19 способствует дисфункции многих органов [4,5]. Беспрецедентные научные усилия расширили наше понимание патогенеза и прогрессирования заболевания, что привело к значи-

тельным улучшениям в клиническом лечении COVID-19, таким как лечение противовирусными препаратами и моноклональными антителами, а также к разработке стандартизированных протоколов лечения госпитализированных пациентов, а также кампании по вакцинации [6]. Использование биомаркеров канальцевого повреждения для определения раннего повреждения почек создало новую концепцию, названную субклиническим ОПП (субОПП) [17,18]. До сих пор нет единого мнения относительно конкретного определения субОПП. Основываясь на недавних сообщениях,

мы предполагаем, что субОПП представляет собой широкий спектр паренхиматозных поражений почек без изменений функции клубочков, определяемых критериями KDIGO, ассоциированными с наличием биомаркеров поражения почек в моче [17–19]. Биомаркеры канальцевого повреждения в моче могут включать b2-микроглобулин и молекулу повреждения почек 1 (KIM-1), маркеры проксимального повреждения и липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), маркер дистального повреждения [19]. Наличие этих биомаркеров в моче обычно связано с микроальбуминурией [17–19]. В настоящее время субОПП признано новым синдромом и фактором риска развития ОПП и ХБП [17,18]. Кроме того, субОПП позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы, такие как потребность в диализе и смертность у пациентов без установленного ОПП [17,20]. Таким образом, раннее выявление субОПП может улучшить лечение и исходы у пациентов с повреждением почек. Однако клинические данные о развитии суб-ОПП и его влиянии на прогноз COVID-19 до сих пор малоизвестны. В этом обзоре мы обсуждаем новые взгляды на возможное развитие субОПП у пациентов с COVID-19 и его возможные вредные последствия.

**COVID-19 и заболевание почек.** Данные рабочей группы Acute Disease Quality Initiative показывают, что примерно у 20% пациентов, госпитализированных с COVID-19, развивается ОПП, а распространенность увеличивается примерно до 50% у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии [8]. Систематический обзор, включающий 30 639 пациентов, госпитализированных с COVID-19, показал аналогичные результаты [11]. Кроме того, было замечено, что использование заместительной почечной терапии колебалось от 9% у госпитализированных пациентов до 20% у пациентов в отделении интенсивной терапии.

И наоборот, почечная дисфункция является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 [13–15]. Исследование с использованием платформы OpenSAFELY с записями примерно 17 миллионов пациентов показало, что снижение функции почек, измеряемое рСКФ, является ключевым фактором риска смертности, связанной с COVID [15]. Диализ или почечная недостаточность увеличивают риск смертности от COVID-19 в 3,7 раза. У пациентов с COVID-19, у которых развивается ОПП, рСКФ ниже, чем у пациентов с ОПП, не зависящим от COVID-19. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что у пациентов с COVID-19 развивается более тяжелое поражение почек [10–12].

Все большее число сообщений предполагает, что у пациентов с острым COVID-19 может

наблюдаться стойкая почечная дисфункция после выписки [14,21–23]. Yende и Parikh [21] предположили, что субклиническое воспаление и повреждение могут сохраняться в течение многих месяцев после постановки диагноза COVID-19, что увеличивает риск развития ОПП и ХБП. В соответствии с Al-Aly et al. [22] в когортном исследовании (с последующим 6-месячным наблюдением) с использованием базы данных Министерства здравоохранения США по делам ветеранов наблюдали, что пациенты с COVID-19 имеют более высокий риск повреждения почек даже после первых 30 дней с момента постановки диагноза. В другом когортном исследовании с участием 89 216 пациентов было показано, что выжившие после COVID-19 имеют повышенный риск развития ОПП, снижения рСКФ, прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности и серьезных заболеваний почек [23]. Несмотря на данные, свидетельствующие о том, что снижение почечной функции может быть симптомом пост-COVID, будущие клинические исследования должны проверить, вызвано ли стойкое повреждение почек после острого COVID-19 инфекцией SARS-CoV-2 и/или результатом медицинских ограничений во время пандемии [24].

В 6-месячном последующем исследовании Нвангиотензина et al. [25] показали, что у 13% пациентов с COVID-19 без клинического ОПП наблюдалось снижение рСКФ. Это наблюдение указывает на развитие скрытого поражения почек, такого как субОПП, во время острого COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании маркеры субОПП, такие как протеинурия и уровень b2-микроглобулина в моче, были связаны с тяжестью течения COVID-19 и меньшей частотой выписки из стационара, несмотря на неизменную рСКФ [26]. В недавнем обзоре Legrand et al. [11] указали на возможную роль субОПП у пациентов с COVID-19. Они отметили, что поздняя диагностика, основанная на рекомендациях KDIGO, может способствовать плохому прогнозу у пациентов с COVID-19. Хотя развитие ОПП обычно связано с тяжелой формой COVID-19, было показано, что субОПП развивается у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, включая детей [27,28]. Эти наблюдения подчеркивают важность своевременного выявления субОПП у пациентов с COVID-19. В проспективном исследовании наличие биомаркеров в моче было связано с неблагоприятными исходами для почек у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [29].

**Эпителиальные клетки проксимальных канальцев являются мишенью для развития субОПП у пациентов с COVID-19.** Отличительной чертой субОПП является повреждение ПТ, связанное с провоспалительным и профибротическим фенотипом, что приводит к интерстициаль-

ному повреждению канальцев [17–19]. Интересно, что РТЕС были предложены в качестве основного места репликации SARS-CoV-2 в почках [10,30]. Рахмани и др. [31] с помощью секвенирования РНК показали, что РТЕС обладают высокой потенциальной коэкспрессией рецепторов SARS-CoV-2 и протеаз, участвующих в клеточной инфекции, таких как ACE2, NPR-1, TMPRSS2, CTSD и FURIN.

Также были предложены альтернативные пути заражения клеток SARS-CoV-2. Ван и др. [32] показали, что CD147 опосредует проникновение SARS-CoV-2 в клетки VeroE6 (почечные клетки обезьяны) и клетки BEAS-2B (бронхиолярные клетки человека). Авторы обнаружили, что человеческий CD147 (также известный как бацигин) позволяет вирусу проникать в нечувствительные клетки ВНК-21 (клетки почечных фибробластов хомячка). CD147 высоко экспрессируется на базолатеральной стороне ПТЭО [33]. Мори и др. [34] показали, что клетки LLC-PK1 (линия РТЕС свиньи) экспрессировали человеческий KIM-1, который поддерживал поглощение псевдовируса, демонстрирующего спайковый белок SARS-CoV-2. Интересно, что KIM-1 увеличивается при ПТЭО при развитии субОПП и ОПП [35,36].

Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что прямая инфекция эпителиальных клеток ПТ (ПТЭК) SARS-CoV-2 может быть центральным механизмом развития субОПП у пациентов с COVID-19. Согласившись с этим, Касерес и соавт. [37] показали, что существует корреляция между наличием SARS-CoV-2 в моче и частотой ОПП и смертностью у пациентов с COVID-19. Однако до сих пор нет исследований, показывающих прямую корреляцию между инфекцией SARS-CoV-2 в почечных клетках и развитием ОПП у пациентов с COVID-19. Повреждение нескольких органов также может быть связано с пагубным влиянием SARS-CoV-2 на функцию почек, что проявляется гемодинамическими изменениями и/или обострением иммунного ответа, таким как цитокиновый шторм [1,2,4,38]. РТЕС экспрессируют различные цитокиновые рецепторы, включая IL-6R [39], IL-4R [40] и TNF-R [41]. Существует связь между уровнями ИЛ-6 в плазме и развитием ОПП у пациентов с COVID-19 [40]. Медейрос и др. [4] показали, что ОПП, связанная с COVID-19, сопровождается значительными изменениями циркулирующих уровней иммунных медиаторов, таких как IFN-, IL-2, IL-6, TNF-, IL-1Ra, IL-10 и VEGF. Они предположили, что это явление может способствовать возникновению ОПП. В другом исследовании с использованием мочи, собранной у 29 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной тера-

пии, наблюдалась сильная корреляция между провоспалительными цитокинами и ОПП [41].

Сайгили и др. [28] показали связь количества нейтрофилов с развитием ОПП, указав на роль воспаления в этом процессе. Эта гипотеза подкрепляется наблюдением в сравнительном исследовании, согласно которому распространенность ОПП у пациентов с COVID-19 аналогична таковой у пациентов, инфицированных сезонным гриппом [45]. Несмотря на схожую распространенность, COVID-19 был связан с более высоким риском развития Int. ОПП на начальной стадии 3 и более высокие показатели протеинурии, чем при гриппозной инфекции, что позволяет предположить, что в поражении почек, связанном с COVID-19, участвуют дополнительные механизмы.

**Роль реабсорбции альбумина в проксимальных канальцах в развитии субОПП.** Было высказано предположение, что реабсорбция белка, опосредованная мегалином, может инициировать интерстициальное повреждение канальцев, наблюдаемое при субОПП [40]. Протеинурия является независимым фактором риска тяжести течения COVID-19, развития ОПП и прогрессирования ХБП [9-11]. Установлено, что распространенность протеинурии высока среди пациентов с COVID-19, даже у тех, у кого не развилось ОПП [5]. Кроме того, была продемонстрирована корреляция между протеинурией и глюкозурией и тяжестью заболевания COVID-19 [5,7]. Эти данные указывают на роль реабсорбции белка РТ в этом процессе. В этом контексте мы сосредоточились на возможной роли мегалина, белкового рецептора эпителиальных клеток проксимальных канальцев, в качестве сенсора и интегратора между развитием канальцевой протеинурии и субОПП у пациентов с COVID-19.

Тубулярная протеинурия связана с модификациями реабсорбции белков в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, что происходит по механизму рецептор-опосредованного эндоцитоза [5,6]. Рецептор образован ассоциацией трех белков: мегалина, кубилина и амниофилина. Мегалин (также известный как LDL-родственный белок 2 [LRP2]) является членом семейства LDL-подобных веществ, высоко экспрессируемых в люминальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев и играющим критическую роль в интернализации белково-рецепторного комплекса [6,7]. Мегалин считается молекулярной платформой, объединяющей внеклеточные и внутриклеточные сигналы и работающей как датчик изменений концентрации тубулярного альбумина, а также как мишень для различных сигналов. Он работает как каркасный белок, закрепляя различные сигнальные и структурные молекулы, такие как протеинкиназа В

(Akt) [58], инвалидный гомолог 2 (Dab2) [59] и аутосомно-рецессивную гиперхолестеринемия (ARH) [6]. Он также является мишенью для посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование, O-GlcNAcylation и протеолиз [1–3].

Было показано, что мегалин участвует в выживании и гибели эпителиальных клеток проксимальных канальцев, регуляции иммунного ответа и их метаболизме [8]. Лонг и др. [6] показали, что нокаут мегалина (КО) модулирует экспрессию PI3K/Akt, генов, связанных с метаболизмом, провоспалительным ответом и сигнальными путями. Связь между интерстициальным повреждением канальцев и мегалином наблюдалась у мышей *Irp2* *-/-* [40,41], у которых проявляются некоторые характеристики дисфункции эпителиальных клеток проксимальных канальцев, такие как синдромы Фанкони, альбинурия, фосфатурия, глюкозурия и маркеры повреждения канальцев, такие как KIM-1. [44]. Сходные характеристики наблюдаются у пациентов с синдромом Донне-Барроу/Facio-Oculo-Acoustico-Renal (DB/FOAR), вызванным мутациями потери функции мегалина [67,68]. Мегалин также является антигенной мишенью для болезни почек человека против антител к щеточной каемке (болезнь АВВА), которая вызывает первичное интерстициальное заболевание почечных канальцев [9]. Дефицит мегалина прогрессирует до гломерулярной дисфункции, предполагая, что повреждение канальцев может предшествовать гломерулярной дисфункции [18].

Корманн и др. [7] показали высокую распространенность синдрома Фанкони в ретроспективной когорте из 42 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 без заболевания почек в анамнезе. Авторы наблюдали как минимум две аномалии ПТ (неполный синдром Фанкони) у 75% пациентов. Основными нарушениями были протеинурия (88 % больных), почечная фосфатурия (55 % больных), гиперурикозурия (43 % больных) и нормогликемическая глюкозурия (30 % больных). Верин и др. [21] показали, что у пациентов с COVID-19 наблюдается низкомолекулярная протеинурия и повышенная экскреция b2-микроглобулина с мочой, связанная со сниженной экспрессией мегалина и очаговым некрозом проксимальных канальцев. Соответственно, протеомный анализ образцов мочи пациентов с COVID-19 выявил снижение экскреции мегалина. Авторы предположили возможную корреляцию со снижением реабсорбции белка РТ, наблюдаемым у пациентов с COVID-19 [22]. Кроме того, в недавней работе наша группа показала, что шиповидный белок снижает экспрессию мегалина и эндоцитоз альбумина в модели ПТЭО [23]. Важно отметить, что эти эффекты не были связаны с изменениями

в аквапорине 1, что указывает на специфичность механизма эндоцитоза альбумина.

**Мегалин и ренин-ангиотензиновая система: возможная связь между повреждением почек и тяжелым течением COVID-19.** Ренин-ангиотензиновая система (РАС) образована сложной сетью пептидов и протеаз, играющих важную роль в контроле внутренней среды [36–38]. Описаны два различных типа РАС: системная и тканевая. Несмотря на одинаковую структуру, они активируются разными сигналами и играют разные роли в физиологических и патофизиологических условиях [36–39]. РАС включает две основные оси: (1) рецептор ангиотензина II (Ангиотензина II)/AT1 (AT1R) и (2) ангиотензин-(1-7) (рецептор Ангиотензина-(1-7)/Mas (MASR) и Ангиотензина II/ Рецептор AT2 (AT2R). Активация оси Ангиотензина II/AT1R вызывает вазоконстрикцию, а также провоспалительные и профибротические эффекты [76,80–82], тогда как активация Ангиотензина-(1-7)/MASR и/или Ангиотензина II/AT2R компенсирует эти эффекты [35]. В этом отношении ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (ACE2), который расщепляет ангиотензин II (Ангиотензина II) на Ангиотензина-(1-7), играет решающую роль в балансе эффектов, запускаемых обоими путями [17]. Удаление ACE2 связано с повышением внутрипочечного уровня Ангиотензина II и развитием повреждения почек [26–28].

Одна привлекательная гипотеза заключается в том, что клетки SARS-CoV-2 способствуют сверхактивации оси Ангиотензина II/(AT1R) вследствие ингибирования ACE2 [19–21]. Это ингибирование включает опосредованное спайковым белком связывание SARS-CoV-2 с ACE2, что приводит к его расщеплению и интернализации [1]. Лю и др. [22] показали повышение уровня Ангиотензина II в плазме у китайских пациентов с COVID-19 в 2019 г., что было связано с вирусной нагрузкой и поражением легких. Кроме того, Zoufaly et al. [23] в отчете о клиническом случае показали, что лечение 45-летней женщины с диагнозом тяжелой формы COVID-19 человеческим рекомбинантным растворимым ACE2 (hrsACE2) в течение 9 дней снижало уровень Ангиотензина II, провоспалительных интерлейкинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, маркер воспаления ферритин и С-реактивный белок. Эти эффекты сопровождалось выздоровлением пациента. По общему мнению, тяжесть COVID-19 была связана с повышенным уровнем Ангиотензина II в плазме [14].

С другой стороны, некоторые исследования не обнаружили изменений или даже снижения уровня Ангиотензина II в плазме у пациентов с COVID-19 [15,16]. Однако уровень Ангиотензина II в конкретных тканях не оценивали.



**Рис. 1.** Предлагаемая модель генеза субклинического острого повреждения почек у пациентов с COVID-19. Мы предположили, что инфекция РТЕС SARS-CoV-2 способствует сверхактивации оси Ang II/AT1R, что приводит к снижению экспрессии мегалина, снижению эндоцитоза альбумина и, следовательно, к тубулярной альбуминурии. Развитие интерстициального повреждения канальцев может быть вызвано изменениями в механизме эндоцитоза альбумина как таковыми и/или прямым эффектом сверхактивации оси Ang II/AT1R. Все эти условия характеризуют развитие субОПП. В этом случае биомаркеры повреждения канальцев, такие как KIM-1 и b2-микροглобулины, и альбуминурия могут наблюдаться в моче пациентов

Недавно Энсор и соавт. [17] наблюдали, что инъекция спайкового белка самцам мышей повышала уровень Ангиотензина II в легких и ингибировала активность ACE2 в адипоцитах. Эти результаты свидетельствуют о том, что тканевой РАС может играть важную роль в развитии поражения почек у пациентов с COVID-19, а не системный РАС. Однако вопрос о том, как почечная РАС коррелирует с развитием поражения почек у пациентов с COVID-19, остается открытым.

**Выводы и перспективы.** Текущая литература показывает четкую корреляцию между повреждением почек и тяжестью COVID-19 с ПТЭО в качестве мишени в этом процессе [7-9]. Механизм, лежащий в основе развития канальцевого повреждения, вероятно, включает сложную сеть, приводящую к провоспалительному и профибротическому фенотипу. Мы постулируем, что мегалин, компонент механизма эндоцитоза альбумина, работает как датчик в развитии повреждения почечных канальцев и канальцевой протеинурии, наблюдаемых у пациентов с COVID-19.

Мы предположили, что повреждение эпителия РТ, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, включает снижение активности ACE2, что приво-

дит к повышению уровня Ang II и последующей активации оси Ang II/AT1R (рис. 1).

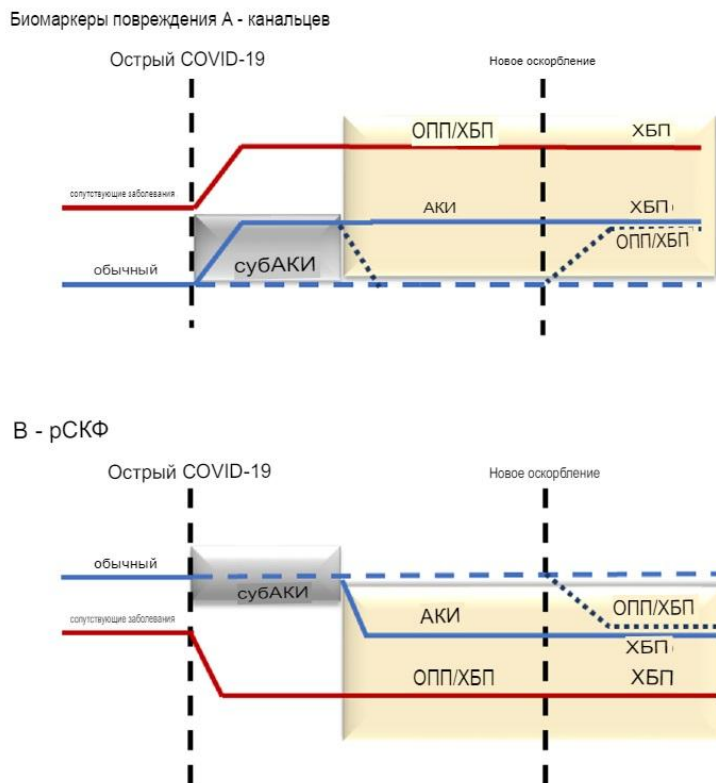
После активации ось Ang II/AT1R способствует снижению экспрессии мегалина и эндоцитозу альбумина, что приводит к канальцевой альбуминурии, как это наблюдается у пациентов с COVID-19 [71]. Интерстициальное повреждение канальцев, характеризующееся провоспалительным и профибротическим фенотипом, может возникать в результате модификаций механизма эндоцитоза альбумина и/или вследствие прямой модуляции иммунного ответа, опосредованного осью Ang II/AT1R. Вместе эти факторы способствуют возникновению субОПП при остром течении COVID-19.

Если механизм репарации работает и повреждение прекращается, прогрессирования субОПП в ОПП не происходит (рис. 2А, В, синяя пунктирная линия). При этом устанавливается «отпечаток пальца», повышающий чувствительность эпителия к новому почечному insultу. Этот процесс коррелирует с более высоким риском развития ОПП и/или ХБП у пациентов с COVID-19 (рис. 2А, В, синяя пунктирная линия). С другой стороны, если механизмы восстановления не работают, может развиваться ОПП, связан-

ное со снижением рСКФ, как это наблюдается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (рис. 2А, В, синяя сплошная линия). У пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония и диабет, у которых уже установлено повреждение почек и активация почечной оси Ang II/AT1R, можно наблюдать повышение чувствительности системы (рис. 2А, В, красная сплошная линия). Таким образом, новый инсульт во время острого COVID-19 может усугубить существующее поражение почек, что приведет к более быстрому прогрессированию заболевания почек и развитию тяжелого течения COVID-19, связанного с повышенной смертностью.

На основании обсуждения мы предлагаем ввести определение биомаркеров повреждения проксимальных канальцев в клиническую рутину для пациентов с симптомами COVID-19, особенно для тех, кто нуждается в госпитализации или имеет сопутствующие заболевания, такие как гипер-

тония и диабет. Этот процесс можно оценить путем мониторинга экскреции b2-микроглобулина и KIM-1 с мочой, связанной с микроальбуминурией. Эти биомаркеры в настоящее время отслеживаются в специальных клинических анализах [22, 23]. Такой подход может выявить раннюю стадию субОПП, что позволит своевременно начать лечение и избежать прогрессирования поражения почек. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) используются в качестве терапии первой линии для остановки прогрессирования почечной недостаточности, связанной со снижением протеинурии независимо от артериального давления, у пациентов, у которых нет COVID-19 [24,25]. В открытом рандомизированном исследовании с участием 158 пациентов Duarte et al. [26] показали, что лечение телмисартаном (80 мг/2 раза в день) в течение 14 дней снижало уровень С-реактивного белка, время до выписки и 30-дневную смертность.



**Рис. 2.** Предлагаемая модель прогрессирования заболевания почек у пациентов с COVID-19. Повреждение почек у пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний (синяя линия) или с сопутствующими заболеваниями (красная линия). В острой фазе у пациентов с COVID-19 развивается субОПП (серый прямоугольник), характеризующийся увеличением биомаркеров канальцевого повреждения (А) без изменений рСКФ (В). Если механизм восстановления работает, уровни биомаркеров повреждения канальцев возвращаются к норме (пунктирная синяя линия). С другой стороны, субОПП может перейти в ОПП, если механизм восстановления недостаточен (сплошная синяя линия внутри желтого прямоугольника). В случае пациентов с уже установленными сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и диабет (красная сплошная линия), может наблюдаться повышение уровня биомаркеров канальцевого повреждения и снижение рСКФ. Если эти пациенты инфицированы COVID-19, их поражение почек усугубляется, что приводит к более быстрому прогрессированию поражения почек. Пациенты с COVID-19, у которых развивается любое повреждение почек, включая субОПП (новое инсульт), подвергаются более высокому риску развития заболевания почек после COVID-19.

С другой стороны, в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 117 пациентов с симптомами COVID-19 Puskarich et al. [27] не наблюдали каких-либо изменений в отношении госпитализации в течение 15 дней и вирусной нагрузки при лечении лозартаном (25 мг/2 раза в сутки) в течение 10 дней. Насколько нам известно, нет исследований, сообщающих о влиянии БРА на повреждение почек, наблюдаемое у пациентов с симптомами COVID-19, и эту гипотезу следует проверить, чтобы подтвердить возможный положительный эффект.

#### Литература:

1. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021, 19, 141–154.
2. Berlin, D.A.; Gulick, R.M.; Martinez, F.J. Severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2451–2460.
3. Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020, 324, 782–793.
4. Lopes-Pacheco, M.; Silva, P.L.; Cruz, F.F.; Battaglini, D.; Robba, C.; Pelosi, P.; Morales, M.M.; Caruso-Neves, C.; Rocco, P.R.M. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front. Physiol.* 2021, 12, 593223.
5. Wu, T.; Zuo, Z.; Kang, S.; Jiang, L.; Luo, X.; Xia, Z.; Liu, J.; Xiao, X.; Ye, M.; Deng, M. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging Dis.* 2020, 11, 874–894.
6. Tregoning, J.S.; Flight, K.E.; Higham, S.L.; Wang, Z.; Pierce, B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 2021, 21, 626–636.
7. Fabrizi, F.; Alfieri, C.M.; Cerutti, R.; Lunghi, G.; Messa, P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2020, 9, 1052.
8. Nadim, M.K.; Forni, L.G.; Mehta, R.L.; Connor, M.J., Jr.; Liu, K.D.; Ostermann, M.; Rimmelé, T.; Zarbock, A.; Bell, S.; Bihorac, A.; et al. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020, 16, 747–764.
9. Legrand, M.; Bell, S.; Forni, L.; Joannidis, M.; Koyner, J.L.; Liu, K.; Cantaluppi, V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021, 17, 751–764.
10. Diao, B.; Wang, C.; Wang, R.; Feng, Z.; Zhang, J.; Yang, H.; Tan, Y.; Wang, H.; Wang, C.; Liu, L.; et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat. Commun.* 2021, 12, 2506.
11. Silver, S.A.; Beaubien-Souligny, W.; Shah, P.S.; Harel, S.; Blum, D.; Kishibe, T.; Meraz-Munoz, A.; Wald, R.; Harel, Z. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021, 3, 83–98.e1.
12. Nugent, J.; Aklilu, A.; Yamamoto, Y.; Simonov, M.; Li, F.; Biswas, A.; Ghazi, L.; Greenberg, H.; Mansour, G.; Moledina, G.; et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and without COVID-19. *JAMA Netw. Open* 2021, 4, e211095.
13. Williamson, E.J.; Walker, A.J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C.E.; Curtis, H.J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020, 584, 430–436.
14. Thakur, B.; Dubey, P.; Benitez, J.; Torres, J.P.; Reddy, S.; Shokar, N.; Aung, K.; Mukherjee, D.; Dwivedi, A.K. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci. Rep.* 2021, 11, 8562.
15. Liu, Y.F.; Zhang, Z.; Pan, X.L.; Xing, G.L.; Zhang, Y.; Liu, Z.S.; Tu, S.H. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2021, 16, e0244779.
16. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* 2012, 120, c179–c184.
17. Haase, M.; Kellum, J.A.; Ronco, C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012, 8, 735–739.
18. Vanmassenhove, J.; Van Biesen, W.; Vanholder, R.; Lameire, N. Subclinical AKI: Ready for prime-time in clinical practice? *J. Nephrol.* 2019, 32, 9–16.
19. Zou, C.; Wang, C.; Lu, L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front. Physiol.* 2022, 13, 960059.
20. Fang, F.; Hu, X.; Dai, X.; Wang, S.; Bai, Z.; Chen, J.; Pan, J.; Li, X.; Wang, J.; Li, Y. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit. Care* 2018, 22, 256.
21. Yende, S.; Parikh, C.R. Long COVID and kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021, 17, 792–793.
22. Al-Aly, Z.; Xie, Y.; Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021, 594, 259–264.
23. Bowe, B.; Xie, Y.; Xu, E.; Al-Aly, Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021, 32, 2851–2862.

24. Divyaveer, S.; Jha, V. COVID-19 and care for patients with chronic kidney disease: Challenges and lessons. *FASEB Bioadv.* 2021, 3, 569–576.
25. Rizaev J. A., Rizaev E. A., Akhmedaliev N. N. Current View of the Problem: A New Approach to Covid-19 Treatment // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.* – 2020. – Т. 14. – №. 4.
26. Rizaev J. A. et al. The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of periodontal diseases // *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny).* – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 40-45.
27. Rizaev J. A., Ahrorova M. S. COVID-19 views on immunological aspects of the oral mucosa // *European research: innovation in science, education and technology.* – 2022. – С. 111-113.
28. Rizaev J. A. et al. Physico-chemical parameters of mixed saliva and their correction in patients in the post-covid period // *Cardiometry.* – 2022. – №. 25. – С. 1168-1173.
29. Alimjanovich R. J. et al. Clinical and immunological aspects of the relationship of the oral cavity and covid-19 // *Thematics Journal of Education.* – 2022. – Т. 7. – №. 2.
30. Chen, Z.; Hu, J.; Liu, L.; Chen, R.; Wang, M.; Xiong, M.; Li, Z.Q.; Zhao, Y.; Li, H.; Guan, C.; et al. SARS-CoV-2 Causes Acute Kidney Injury by Directly Infecting Renal Tubules. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021, 9, 664868.
31. Rahmani, W.; Chung, H.; Sinha, S.; Bui-Marinos, M.P.; Arora, R.; Jaffer, A.; Corcoran, J.A.; Biernaskie, J.; Chun, J. Attenuation of SARS-CoV-2 infection by losartan in human kidney organoids. *iScience* 2022, 25, 103818.
32. Wang, K.; Chen, W.; Zhang, Z.; Deng, Y.; Lian, J.Q.; Du, P.; Wei, D.; Zhang, Y.; Sun, X.X.; Gong, L.; et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020, 5, 283.
33. Kosugi, T.; Maeda, K.; Sato, W.; Maruyama, S.; Kadomatsu, K. CD147 (EMMPRIN/Basigin) in kidney diseases: From an inflammation and immune system viewpoint. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015, 30, 1097–1103.
34. Mori, Y.; Fink, C.; Ichimura, T.; Sako, K.; Mori, M.; Lee, N.N.; Aschauer, P.; Padmanabha Das, K.M.; Hong, S.; Song, M.; et al. KIM-1/TIM-1 is a Receptor for SARS-CoV-2 in Lung and Kidney. *MedRxiv* 2022.
35. Han, W.K.; Wagener, G.; Zhu, Y.; Wang, S.; Lee, H.T. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 873–882.
36. Han, W.K.; Bailly, V.; Abichandani, R.; Thadhani, R.; Bonventre, J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002, 62, 237–244.
37. Caceres, P.S.; Savickas, G.; Murray, S.L.; Umanath, K.; Uduman, J.; Yee, J.; Liao, T.D.; Bolin, S.; Levin, A.M.; Khan, M.N.; et al. High SARS-CoV-2 Viral Load in Urine Sediment Correlates with Acute Kidney Injury and Poor COVID-19 Outcome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021, 32, 2517–2528.
38. Tang, Y.; Liu, J.; Zhang, D.; Xu, Z.; Ji, J.; Wen, C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol.* 2020, 11, 1708.
39. Nechemia-Arbely, Y.; Barkan, D.; Pizov, G.; Shriki, A.; Rose-John, S.; Galun, E.; Axelrod, J.H. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1106–1115.
40. Amonov, Muhammad Komil Ogli. "RISK FACTORS FOR SEVERE AND CRITICAL PATIENTS WITH COVID-19" *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, vol. 1, no. 10, 2021, pp. 1080-1084.
41. К., А. М. (2021). Острое Повреждение Почек При Коронавирусной Болезни (Обзорная Статья). *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 378-382.
42. Amonov Muhammad Komil o'g'li // *Orientation to Acute Kidney Injury in Covid-19* // Vol. 1 No. 5 (2021): *JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH AND STABILITY (JARS).*

### **СКРЫТОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ COVID-19**

Амонов М.К.

**Резюме.** Поражение почек является отличительной чертой тяжелого острого респираторного синдрома при COVID-19, приводящего к развитию острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с COVID-19. Однако выявление поражения почек у пациентов с COVID-19 может произойти только на поздней стадии на основании текущих клинических анализов крови и мочи. Некоторые исследования указывают на развитие субклинического синдрома острого повреждения почек (субОПП) при COVID-19. Этот синдром характеризуется значительным поражением интерстициальных канальцев без изменения предполагаемой скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на сложность механизма (механизмов), лежащего в основе развития субОПП, предполагается изменение механизма белкового эндоцитоза в эпителиальных клетках проксимальных канальцев. В этой статье основное внимание уделяется данным, связанным с суб-ОПП и COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; болезнь почек; почечная реабсорбция белка; проксимальный каналец; мегалин; ренин-ангиотензиновая система.