

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Щепалина Анастасия Александровна

**Факторы риска и биомаркеры повреждения почек у пациентов с острой
коронавирусной инфекцией COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.32. Нефрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чеботарева Наталья Викторовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Структура, эпидемиология, патогенез и основные клинические проявления инфекции, вызванной SARS-CoV-2.....	12
1.2 Острое почечное повреждение: определение и эпидемиология.....	14
1.3 Патогенез почечного повреждения при COVID-19.....	18
1.4 Биомаркеры почечного повреждения.....	29
1.5 Острое почечное повреждение при COVID-19: профилактика и лечение.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Этическая сторона исследования.....	40
2.3 Сбор данных.....	41
2.4 Оценка тяжести острого почечного повреждения и поражения легких...	41
2.5 Оценка лабораторных показателей.....	42
2.6 Определение уровня факторов почечного повреждения в сыворотке крови.....	43
2.7 Статистическая обработка результатов.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Общая характеристика когорты и частота острого почечного повреждения у госпитализированных больных COVID-19.....	46
3.2 Кумулятивная выживаемость пациентов с острым почечным повреждением.....	52
3.3 Оценка сывороточных биомаркеров острого почечного повреждения....	53
3.4 Уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении.....	59
3.5 Уровень молекулы повреждения почек-1 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении.....	64

3.6 Уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови госпитализированных больных COVID-19 при поступлении.....	68
3.7 Уровень мембрано-атакующего комплекса в сыворотке крови госпитализированных больных COVID-19.....	72
3.8 Монофакторный регрессионный анализ факторов риска острого почечного повреждения у госпитализированных больных COVID-19.....	76
3.9 Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска острого почечного повреждения и смерти у госпитализированных больных COVID-19.....	78
3.10 Оценка факторов риска летального исхода у больных COVID-19.....	80
3.11 Информативность лабораторных показателей для прогнозирования острого почечного повреждения у больных COVID-19.....	81
3.12 Клиническое наблюдение.....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в китайской провинции Хубэй началась эпидемия COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), вызванная новым бета-коронавирусом, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2). Клинические проявления коронавирусной инфекции варьируют от бессимптомного течения (до 45% зараженных) до тяжелой пневмонии (около 20% госпитализированных), требующей механической вентиляции легких и ассоциированной с высокой смертностью[1]. В то же время было установлено, что одним из факторов, ухудшающих прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией помимо дыхательной недостаточности, является острое почечное повреждение (ОПП)[2], [3]. ОПП является одним из самых распространенных осложнений COVID-19 и вносит существенный вклад в увеличение показателя смертности больных. Более 50% случаев ОПП приходится на пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, гораздо меньше – от 4 до 32% - в линейных отделениях[4]. В патогенез почечного повреждения при коронавирусной инфекции может вносить вклад множество факторов: например, прямое цитопатическое действие вируса на эпителий почечных канальцев, системное воспаление, NETоз и эндотелиальная дисфункция, тромбозы микроциркуляторного русла (иммунотромбоз), гипоксия, гиповолемия и другие[3], [5], [6]. Важными факторами риска неблагоприятного течения при коронавирусной инфекции и развития ОПП является коморбидность – сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность, особенно у пожилых пациентов. Однако, достоверных данных о степени влияния каждого из приведенных звеньев патогенеза ОПП при COVID-19 к настоящему времени нет.

Таким образом, изучение факторов, имеющих важное значение в патогенезе почечного повреждения при COVID-19, а также поиск биомаркеров почечного

повреждения и тяжелого течения ОПП является важной задачей, так как может повлиять на тактику ведения и прогноз пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также служить предпосылкой для дальнейшей расшифровки механизмов ОПП и при других инфекциях тяжелого течения с повреждением почек.

Степень разработанности темы

Ряд исследований, опубликованных в настоящее время, посвящены факторам риска развития ОПП у больных COVID-19. Wang и соавт. показали, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ОПП, являются наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность [Wang и соавт., 2020].

Другие группы авторов установили, что эндотелиальная дисфункция и активация системы комплемента играют важную роль в повреждении почек [Pfister F и соавт., 2020, Escher R и соавт., 2020]. Кроме того, обсуждают роль иммунотромбоза у больных с тяжелым поражением легких и почек вследствие высокой сопряженности воспаления, гиперкоагуляции и NETоза – процессов, активированных при COVID-19 [Henry B и соавт., 2022].

Hirsch J и соавт., Huang C и соавт. показали, что системная гипоксия и провоспалительные цитокины могут иметь решающее значение в ухудшении функции почек у больных COVID-19 [Hirsch J и соавт., 2020, Huang C и соавт., 2020]. Однако, до настоящего времени не установлен ведущий патогенетический механизм ОПП.

Существуют также единичные исследования, посвященные ранним биомаркерам, прогнозирующим повреждение почек при коронавирусной инфекции. Так, Vogel и соавт. показали, что уровень КИМ-1 в моче был достоверно повышен у пациентов с COVID-19 и ОПП по сравнению с контрольной группой [Vogel M и соавт., 2021]. Henry B и соавт. выявили повышение плазменной

концентрации ангиопоэтина-2 в сыворотке у больных COVID-19, развивших впоследствии тяжелое ОПП.

Цели и задачи исследования

Цель данного исследования – охарактеризовать факторы риска, определяющие развитие острого повреждения почек и прогноз у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Задачи исследования:

1. У больных новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационар, оценить частоту и тяжесть острого повреждения почек (ОПП),
2. Определить сроки развития и факторы риска ОПП у госпитализированных больных COVID-19,
3. Сопоставить исходные уровни ангиопоэтина-1, нейтрофильной эластазы-2, KIM-1, мембраноатакующего комплекса C5b-9 в сыворотке крови больных новой коронавирусной инфекцией с ОПП и без ОПП для определения ведущих механизмов повреждения почек,
4. Установить информативность показателей эндотелиальной дисфункции, NETоза и активации комплемента при поступлении больного в стационар для прогнозирования ОПП,
5. Оценить влияние различных схем терапии на общий прогноз и риск развития ОПП у больных COVID-19, госпитализированных в стационар

Научная новизна

Впервые в российской популяции на достаточной группе госпитализированных больных COVID-19 определена частота острого почечного повреждения – фактора, влияющего на прогноз этих пациентов. На нашей когорте больных установлено, что острое почечное повреждение развивается в среднем

через 6 дней после поступления в стационар у больных с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, выраженной эндотелиальной дисфункцией, тяжелым гипоксическим повреждением, обусловленным респираторными и циркуляторными нарушениями. Наиболее тяжелые стадии ОПП (2 и 3 стадии) отмечаются у пациентов с наиболее выраженной эндотелиальной дисфункцией, активацией NETоза и системы комплемента. Иммунные процессы, которые осложняются нарушениями свертывания крови, обозначаются при COVID-19 как иммунотромбоз. Впервые установлено, что важным механизмом поражения почек при COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, степень тяжести которой можно оценить по уровню ангиопоэтина-1 в сыворотке крови уже при поступлении пациента в стационар. Другими факторами, ассоциированными с развитием ОПП, являются тяжесть COVID-19 ассоциированной цитопении и степень респираторных нарушений. При этом назначение глюкокортикостероидов и метформина достоверно уменьшают риск ОПП и смерти в этой категории больных.

Личный вклад автора

Автор участвовала во всех этапах исследования: выбора направления научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор, являясь врачом коронавирусного госпиталя, непосредственно участвовала в наборе пациентов, заборе биологических образцов, формировании базы данных. Автор самостоятельно провела статистическую обработку и анализ полученных результатов, участвовала в их обсуждении и формулировке выводов и основных положений, выносимых на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены ведущие механизмы почечного повреждения при COVID-19. Показано, что ОПП при новой коронавирусной инфекции ассоциировано в первую очередь с развитием эндотелиальной дисфункции у больных с более тяжелым течением инфекционного процесса, а при присоединении к эндотелиальной дисфункции процессов NETоза и иммунотромбоза развивается тяжелое повреждение почек, респираторные нарушения, многократно увеличивающие риск смерти. Разработана прогностическая модель, позволяющая с высокой информативностью прогнозировать развитие ОПП у больных при поступлении в стационар. Модель включает определение ангиопоэтина-1 (отражающего тяжесть эндотелиальной дисфункции) и молекулы повреждения почек-1 – KIM-1 (как признака интенсивности потребления рецептора SARS-CoV2) в сыворотке крови, и позволяет выделять группу больных высокого риска за 6 дней до развития ОПП.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных о факторах, вызывающих острое почечное повреждение у пациентов с COVID-19, в том числе проанализированы возможные сывороточные биомаркеры. Среди них выделены наиболее перспективные для последующего изучения. Проведен ретроспективный анализ историй болезней с 2020 по 2022г., и определена частота острого повреждения почек при COVID-19. На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы о механизмах повреждения почек были собраны анамнестические, клиничко-лабораторные данные, а также данные о терапии в стационаре. В образцах сыворотки крови, полученных в день госпитализации, изучены предполагаемые факторы, участвующие в патогенезе повреждения почек, выполнена статистическая обработка материала.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных госпитализированных в стационар по поводу новой коронавирусной инфекции кумулятивная частота острого повреждения почек составила 38%, при этом у большинства (у 79,5%) больных отмечено развитие ОПП 1 стадии, в меньшем проценте случаев развивались тяжелые стадии ОПП (2 стадии – у 13,2 % и 3 стадии – у 7,4% больных). Тяжелые стадии ОПП в большей степени были ассоциированы с риском летального исхода (ОПП 2 и 3 стадии – в 5,4 [95% ДИ 2,8-10,7] раз, $p=0,001$ vs ОПП 1 стадии - в 1,4 [95% ДИ 0,9 -2,2] раза, $p=0,12$).

2. В группе больных с ОПП установлено достоверное повышение уровня ангиопоэтина-1, нейтрофильной эластазы 2 и снижение КИМ-1 в сыворотке крови при поступлении по сравнению с группой больных без ОПП. Обнаруженные корреляции сывороточного ангиопоэтина-1 и нейтрофильной эластазы 2 с маркерами воспаления (СРБ, ферритином и ЛДГ), тяжестью ОПП, снижением числа лимфоцитов, тромбоцитов и нарушениями системы гемостаза (корреляции с максимальным Д-димером, минимальными фибриногеном) свидетельствует о ведущем значении процессов эндотелиальной дисфункции в развитии почечного повреждения при COVID-19. Прогностическая модель оценки риска острого почечного повреждения включает повышение уровня ангиопоэтина-1 более 1,66 нг/мл и снижение КИМ-1 менее 905,1 пг/мл в сыворотке крови больных при поступлении.

3. У больных с тяжелым течением COVID-19 с высоким риском ОПП 2-3 стадии, респираторными нарушениями, требующими перевода на ИВЛ, и высоким риском смерти, помимо выраженного повышения ангиопоэтина-1, свидетельствующего о тяжести эндотелиальной дисфункции, отмечена активация процессов NETоза с наиболее высоким уровнем нейтрофильной эластазы 2 и гиперактивация системы комплемента с повышением уровня мембраноатакующего комплекса в циркулирующей крови. Прямая корреляция изученных сывороточных биомаркеров с уровнем Д-димера и обратная корреляция с уровнем фибриногена и

тромбоцитов свидетельствует об активации при COVID-19 процесса тромбообразования.

4. Наиболее значимыми независимыми клиническими и лабораторными факторами риска ОПП у госпитализированных больных COVID-19 являлись мужской пол, гипоксия - необходимость респираторной поддержки и высокие функциональные классы сердечной недостаточности; выраженная лимфопения; повышение ангиопоэтина-1 сыворотки более 1,66 нг/мл и потребление фибриногена/тромбоцитов, отражающие процессы эндотелиальной дисфункции и тромбообразования. Среди лекарственных препаратов повышенный риск ОПП у больных с COVID-19 был ассоциирован с назначением/потребностью в антибактериальной терапии и снижался при приеме метформина. Риск смерти снижался при назначении глюкокортикостероидов и метформина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.32. Нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно - пунктам 2, 3, 5 паспорта Внутренние болезни, пунктам 1, 2, 3, 11, 13 – паспорта Нефрология.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Апробация работы состоялась 1 сентября 2023 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 6 научных работ, из них: 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 научные статьи в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 139 страницах машинописного текста и включает введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В диссертации представлено 20 таблиц и 24 рисунка. Список литературы включает 282 источника, в том числе 13 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В марте 2020 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19, вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые вирус был идентифицирован в бронхоальвеолярном лаваже трех пациентов с COVID-19 в госпитале Уханя 30 декабря 2019 года.[7] С тех пор вирус стремительно распространялся по планете, став вызовом не только для мировых систем здравоохранения, но и для социально-экономических институтов всех стран мира.

1.1 Структура, эпидемиология, патогенез и основные клинические проявления инфекции, вызванной SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 является оболочечным одноцепочечным (+)РНК-вирусом, относящимся к роду Betacoronavirus.[8] Вирусная частица имеет шаровидную или овальную форму и диаметр 60-100 нм.[9] Вирион коронавируса состоит из нуклеокапсида, мембраны, оболочки и спайкового протеина, который обеспечивает попадание вируса в клетку организма. [10] Клеточным рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2), к которому тропен рецептор-связывающий домен на спайковом протеине. [11] АПФ-2 является металлопротеиназой, которая экспрессируется в легких, почках, кишечнике и других органах. Однако, наиболее высокая экспрессия обнаружена в ткани легких и почек, а также слизистой оболочке рта и языке, что объясняет основные клинические проявления инфекции.[12] В слизистой оболочке носа секреторные бокаловидные клетки экспрессируют высокие уровни АПФ-2 и мембрано-связанной сериновой протеазы-2 (Transmembrane Protease Serine-2, TMPRSS2).[13] Вирус также может реплицироваться в глотке. [14]

В настоящее время известно более 1000 вариантов SARS-CoV-2, однако большинство из них не имеет клинического и эпидемиологического значения. Согласно ВОЗ, основные варианты разделяют на варианты, вызывающие

обеспокоенность (Variant Of Concern, VOC), и варианты, вызывающие интерес (Variant Of Interest, VOI).[15] К вариантам, вызывающим обеспокоенность, относят варианты альфа, бета, гамма, дельта и омикрон. Варианты мю и лямбда относят к вариантам, вызывающим интерес.[16]

Источником инфекции является больной человек или бессимптомный носитель, который представляет собой наибольшую опасность для окружающих.[17] Основным путем передачи является воздушно-капельный. Возможны также контактно-бытовой, фекально-оральный и фомитный (через прикосновение к зараженным поверхностям) пути передачи.[18], [19], [20] Роль вертикального пути передачи инфекции не доказана. [21]

Инкубационный период варьирует в зависимости от штамма и в среднем составляет 5-7 суток.[22] Пик виремии наступает на 2-5 дни от начала первых симптомов.[23] Характерными проявлениями заболевания являются лихорадка, кашель, общая слабость, миалгии, диарея и развитие пневмонии, приводящей к тяжелой дыхательной недостаточности, которая и определяет исход заболевания.[24]

Около 80% инфицированных переносят инфекцию в легкой форме. Заболевание в основном ограничивается симптомами поражения верхних дыхательных путей, схожими с симптомами гриппа, включая лихорадку и сухой кашель, которые регрессируют самостоятельно через 6-10 дней.

Однако в 20% случаев вирус проникает в трахею и легкие.[25] Альвеолоциты – эпителиальные клетки, выстилающие альвеолы, экспрессируют АПФ-2 и TMPRSS-2, являясь, таким образом, клетками-мишенями для SARS-CoV-2.[13] Связываясь с АПФ-2 и TMPRSS-2, вирус индуцирует апоптоз, являющийся частью цикла репликации вируса. Апоптоз альвеолоцитов ассоциирован с экссудацией жидкости в альвеолы, что вызывает первую волну локального воспаления и рекрутирует иммунные клетки из крови в легочную ткань, чтобы уничтожить внеклеточные частицы вируса и зараженные клетки.[26], [27] Увеличение концентрации в легких провоспалительных цитокинов приводит к притоку

лимфоцитов, что еще более усиливает местный иммунный ответ. Данные процессы лежат в основе появления атипичных билатеральных инфильтратов в легких у пациентов с COVID-19. Согласно патологоанатомическим исследованиям, центральные отделы легких являются наиболее уязвимыми для вирусного поражения. Гистологические находки в этих участках включают поражение пневмоцитов, диффузное альвеолярное повреждение, отек, альвеолярную геморрагию и интерстициальные воспалительные инфильтраты.[28], [29], [30], [31] Во время этой фазы воспаления патологический процесс может стремительно прогрессировать до крайне тяжелого течения, характеризующегося острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), гипервоспалительным состоянием организма и мультисистемным поражением.[32] Смертность пациентов с крайне тяжелым течением инфекции составляет 10%.[33], [34]

В 1,2% случаях заболевание может протекать бессимптомно.[35] Смертность от COVID-19 широко варьирует в зависимости от возраста пациентов от 0,3 случаев на 1000 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет до 304,9 случаев на 1000 пациентов в возрасте старше 85 лет.[36]

1.2 Острое почечное повреждение: определение и эпидемиология

Хотя легкие являются главной мишенью для вируса, многие свидетельства говорят о том, что вирус может проникать в другие органы и ткани, вызывая множество других патологических состояний. Почки, головной мозг, сердце, орган зрения и кишечник также могут поражаться при коронавирусной инфекции. Этим объясняется манифестация заболевания аносмией, агевзией, конъюнктивитом, поражением сердца, болями в животе и диареей.[37], [38], [39], [40]

Одним из серьезных осложнений коронавирусной инфекции является острое почечное повреждение, которое также определяет прогноз заболевания.

ОПП является клиническим термином. По патогенезу выделяют преренальное, ренальное и постренальное ОПП. [41] К преренальному острому

повреждению почек приводит снижение перфузии почек вследствие гиповолемии. Например, при кардиогенном, септическом, геморрагическом шоках. Ренальное острое почечное повреждение вызывает множество заболеваний почек, которые можно разделить на гломерулярные, тубулоинтерстициальные и васкулярные. К постренальном острому повреждению почек может приводить нарушение уродинамики вследствие обструкции мочевыводящих путей.[42] При коронавирусной инфекции наибольший вклад в развитие острого почечного повреждения вносят преренальные и ренальные факторы.

Частота возникновения ОПП у госпитализированных больных с COVID-19 широко варьирует от 0,5 до 37%.[3], [6], [43], [44] По данным крупного мета-анализа, в который было включено 49692 пациента с COVID-19 со всего мира, было показано, что острое повреждение почек было выявлено у 5249 человек (10,6%), из них 1403 (26,73%) случая закончились летальным исходом. 940 пациентам (17,91%) проводилась продленная заместительная почечная терапия (ЗПТ). Независимыми факторами риска развития ОПП стали старший возраст и тяжесть течения COVID-19. [45] В другом исследовании ОПП было выявлено у 36,6% госпитализированных больных, причем большая часть пациентов (89,7%), развивших ОПП, приходилась на пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получавших респираторную поддержку посредством ИВЛ. В исследовании Diao В и соавт. частота возникновения ОПП была примерно такой же, как у Hirsh JS и соавт., и составляла 27%. При этом чаще острое повреждение почек развивалось у пожилых коморбидных пациентов. Наиболее значимыми для развития ОПП сопутствующими заболеваниями были сердечная недостаточность и артериальная гипертензия. [46]

По данным ряда других исследований частота развития ОПП у больных COVID-19 была значительно ниже. Например, в небольшом китайском исследовании, включившем 116 пациентов, значимого нарушения функции почек во время госпитализации не выявили. В другом крупном исследовании, в которое было включено 1099 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией,

ОПП было диагностировано у 0,5% пациентов. Однако стоит отметить, что в это исследование включались пациенты моложе 60 лет с преимущественно легким течением коронавирусной инфекции.[47], [48]

По данным мета-анализа Yang и соавт., в который был включен 21531 с COVID-19 из 51 исследования, частота развития ОПП составила 12,3%, при этом частота ОПП у пациентов с трансплантированной почкой составила 38,9%, а у пациентов группы сравнения без трансплантации почки в анамнезе – 9,8%. Частота развития ОПП у пациентов, находящихся в ОРИТ, составила 39%. Заместительную почечную терапию получали 5,4% пациентов линейных отделений, 16,3% пациентов, получавших лечение в ОРИТ. [49]

Таким образом, объяснить разную частоту возникновения ОПП в различных группах пациентов можно гетерогенностью выборки, в которую входили пациенты с различными демографическими и социально-экономическими показателями, степенью тяжести течения COVID-19 и различным спектром сопутствующих заболеваний. С публикацией результатов исследования RECOVERY в июле 2020 года, изменение тактики ведения больных COVID-19 с широким применением глюкокортикостероидов и биологических препаратов у пациентов со средней тяжестью и тяжелым течением, могло повлиять как на общий прогноз, так и на развитие почечного повреждения у этой категории больных.[50]

Во многих работах обсуждаются факторы риска развития повреждения почек при COVID-19. В мета-анализе Lin и соавт. было показано, что риск развития ОПП при коронавирусной инфекции в 3,5 раза (95% ДИ (2.92–4.25)) повышает старший возраст и в 6 раз (95% ДИ (2.53–14.58)) – тяжелое течение коронавирусной инфекции, а само ОПП в 11 раз (95% ДИ (9.13–13.36)) повышает риск летального исхода.[45] В другом исследовании у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, на момент постановки диагноза ОПП были обнаружены более высокие печеночные ферменты и уровень воспалительных маркеров в крови чем при поступлении. ОПП было также ассоциировано с повышенной летальностью и длительностью госпитализации, повышая риск смерти в 10,7 раз

(95% ДИ (5.1–22.33)).[51] По данным Cheng и соавт., частота ОПП была достоверно выше у пациентов с более высоким уровнем креатинина при поступлении. Риск смерти помимо ОПП достоверно повышали повышение уровня креатинина, мочевины в крови, протеинурия и гематурия.[47] Также факторами риска развития ОПП являются сопутствующие сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, потребность в механической вентиляции легких и вазопрессорах.[3], [52], [53]

Значение коморбидности в развитии ОПП отмечено в работах Richardson и соавт. и Sullivan и соавт. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с ОПП, являются АГ, СД и наличие хронической болезни почек (ХБП).[54], [55] В работе Fang и соавт. также было показано, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) увеличивает риск развития ОПП в 14,8 раз. [56] Это может быть связано с развитием 1 типа кардиоренального синдрома. Например, при остром вирусном миокардите возникает застой в почечных венах, гипотензия и гипоперфузия почечной ткани, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Также может развиваться 5 тип кардиоренального синдрома, при котором вследствие системного воспаления, повышенной сосудистой проницаемости и микротромбоза повреждаются оба органа - сердце и почки.[57]

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития ОПП и тяжелого течения основного заболевания, так как способствуют активации провоспалительных механизмов и развитию гипериммунного ответа на инфекцию.[58] Было установлено, что при COVID-19 пациенты с СД имеют достоверно более высокий уровень СРБ, ИЛ-6 и других воспалительных маркеров по сравнению с пациентами без СД. Гипергликемия в этой категории больных способствует апоптозу инфицированных клеток и развитию протромботического состояния.[59], [60] Более того, COVID-19 может приводить к декомпенсации СД, так как бета-клетки островков Лангерганса в ПЖ экспрессируют АПФ-2, являясь мишенью для SARS-CoV-2. При прямом цитопатическом действии вируса на эти

клетки снижается секреция инсулина, приводя к гипергликемии.[58], [61] При этом контроль гликемии может иметь важное значение для выживаемости при коронавирусной инфекции. Так, в работе Saand и соавт. было показано, что пациенты с СД и гликемией выше 7,8 ммоль/л достоверно чаще требовали перевода в ОРИТ и механической вентиляции легких, чем пациенты с гликемией менее 7,8 ммоль/л.[62] При этом, гипергликемия ассоциирована с неблагоприятными исходами как у пациентов с COVID-19 с ранее диагностированным СД, так и с впервые выявленным СД [63], [64] Гипергликемия является неблагоприятным фактором и в отношении развития ОПП. Более высокие уровни глюкозы достоверно повышают риск развития повреждения почек у госпитализированных пациентов с COVID-19, по-видимому, за счет усиления провоспалительного и протромботического механизмов инфекционного процесса.[65]

1.3 Патогенез почечного повреждения при COVID-19

В патогенез почечного повреждения при COVID-19, по-видимому, вносят вклад несколько факторов. Обсуждается прямое цитопатическое воздействие вируса на почечный эпителий и опосредованное влияние за счет гиперактивации воспалительного ответа, развития коагулопатии, а также системной гипоксии[66]. Помимо прочего, обсуждается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.[67]

В настоящее время в литературе описаны противоречивые данные о присутствии частиц вируса в почечной ткани больных COVID-19. Так, в работе Hanley и соавт., где представлены патоанатомические находки у десяти пациентов, умерших от COVID-19, вирусный геном был обнаружен в почечной ткани методом qRT-PCR.[68] В исследовании Braun и соавт. SARS-CoV-2 был обнаружен в почечной ткани 23 пациентов, развивших ОПП в ходе госпитализации и впоследствии умерших.[69] Su и соавт. обнаружили вирусные частицы в эпителии канальцев методом электронной микроскопии.[68], [69], [70] Puellas и соавт.

обнаружили вирус в клетках клубочков.[71] Однако, в других работах SARS-CoV-2 в почечной ткани более точными методами: ПЦР, гибридизации *in situ*, иммуноокрашивания, идентифицировать не удалось.[5], [72], [73] Например, в исследовании Kudosa и соавт. ни у одного пациента с острым канальцевым повреждением в почечной ткани вирус обнаружен не был.[5] Схожие результаты были получены Sharma и соавт. Они исследовали почечную ткань 10 пациентов, 8 из которых развили ОПП, требовавшее проведения заместительной почечной терапии, на наличие SARS-CoV-2 методами иммуногистохимии и электронной микроскопии.[73] В работе George S et al спайковый протеин SARS-CoV-2 был обнаружен у четверти инфицированных пациентов, а концентрация S-белка достоверно выше у пациентов с альбуминурией. При этом достоверной взаимосвязи между появлением S-белка в моче и повышением уровня сывороточного креатинина выявлено не было. В тоже время SARS-CoV-2 был выявлен в моче только у 2 пациентов из 93 ПЦР-положительных пациентов.[74]

Помимо предполагаемого прямого цитопатического воздействия вируса на почки, SARS-CoV-2 может индуцировать почечное повреждение опосредованно, стимулируя выработку клетками иммунной системы, в том числе инфильтрирующими интерстиций, системных и локальных цитокинов. [75], [76], [77] Характерной особенностью иммунного ответа при COVID-19 является гипервоспаление, при котором происходит значительный выброс острофазовых реактантов.[78] У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекцией проводят параллели с гемофагоцитарным синдромом, который проявляется фульминантной и нередко фатальной гиперцитокинемией с полиорганным поражением. Кардинальными признаками этого синдрома являются высокая лихорадка, цитопения и гиперферритинемия.[79] Цитокиновый профиль при данном синдроме характеризуется повышением ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), интерферона-гамма (ИНФ- γ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и других цитокинов. Так, в проспективном мультицентровом исследовании Murugan и соавт., куда было

включено более 1800 пациентов с внебольничной пневмонией, было показано, что повышение уровня ИЛ-6 было ассоциировано с более тяжелым течением ОПП.[80] Кроме того, системные цитокины ФНО-а и FAS могут связываться с их рецепторами на эндотелии почечных сосудов и эпителии канальцев, вызывая их прямое повреждение.[81] Во многих исследованиях было показано, что высокий уровень ферритина является предиктором летального исхода.[33] Частота ОПП при гемофагоцитарном синдроме довольно высока – 62%, из которых больше половины получают заместительную почечную терапию (ЗПТ).[79] При гемофагоцитарном синдроме причинами почечного повреждения являются острое канальцевое повреждение (49%), гипоперфузия (46%), синдром лизиса опухоли (29%) и гломерулопатия, ассоциированная с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (17%).[82], [83]

В литературе также обсуждается вклад нарушений приобретенного иммунного ответа в патогенез COVID-19. В нескольких работах было показано, что снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов является типичным проявлением крайне тяжелого течения COVID-19.[84] Исследования показали, что снижение абсолютного числа лимфоцитов и тромбоцитов в крови пациентов с COVID-19 является прогностически неблагоприятным фактором.[85] Также отмечалась достоверная корреляция между сниженным уровнем дендритных клеток, эозинофилов и NK-клеток периферической крови и тяжестью болезни.[86] В работах Li и соавт. и Wan и соавт. было показано, что минимальные уровни лимфоцитов и тромбоцитов, отражающих активность и остроту инфекции, являются неблагоприятными в отношении развития ОПП. Развитие ОПП преимущественно в разгар инфекционного процесса указывает на влияние активности вирусной инфекции, ее прямого или опосредованного действия на ткань почек. [87], [88]

Системные микро- и макроvasкулярные тромбозы в рамках COVID-19 были описаны во многих органах, включая почки.[89] У значительной доли пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией развивается поражение артерий и вен.[90]

Патоанатомические находки у пациентов, погибших от коронавирусной инфекции, включали в себя эндотелиит.[28] Более того, в одном из исследований было выявлено наличие в эндотелиоцитах сосудов почек вирусных частиц, однако авторы использовали метод электронной микроскопии, который не обладает достаточной чувствительностью.[91] В подтверждение предположения о прямом действии SARS-CoV-2 на эндотелий, в работе Monteil и соавт. было показано, что вирус может эффективно поражать клетки эндотелия человека [92]

Система комплемента является частью врожденной иммунной системы. Существует 3 пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Все их можно разделить на 3 общие стадии: стадия узнавания, когда чужеродные молекулы связываются с узнавающими белками организма, стадия образования конвертазы, активирующей ключевые звенья системы – C3 и C5, и стадия образования мембраноатакующего комплекса C5b-9.[93]

Эндотелиальная дисфункция и коагулопатия, ассоциированная с иммунотромбозом за счет активации системы комплемента, обсуждаются в патогенезе почечного повреждения при COVID-19[94]. В норме эндотелиоциты вносят вклад в поддержание нормального функционирования системы свертывания крови, поддерживая целостность сосудистой стенки, экспрессируя ингибиторы коагуляции и тромболитические ферменты.[95] Активация комплемента приводит к повреждению и гибели эндотелиоцитов с последующим оголением базальной мембраны сосудов, что приводит к активации внутреннего пути гемостаза, тромбозу сосудов микроциркуляторного русла и воспалению.[96] Так, влияя на лектиновый путь активации комплемента, SARS-CoV-2 может играть роль в развитии тромботической микроангиопатии в почках. Это было показано в работе Zhou Y и соавт., которые у пациентов с SARS-CoV-2 выявили отложение депозитов C5b-9, C4d и лектина в сосудах почек и легких. [97], [98], [99] Экспрессия тканевого фактора активированными моноцитами и последующая генерация тромбина стимулирует коагуляционный каскад, в то же время, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), который присутствует в плазме крови, тромбоцитах и

вырабатывается активированными эндотелиальными клетками, работает неэффективно.[100]

При повреждении почечного эпителия в зону воспаления помимо макрофагов мигрируют нейтрофилы. В дальнейшем происходит NETosis – выброс нейтрофилами в межклеточное пространство ферментов и нитей ДНК, что приводит к активации внутреннего пути свертывания крови и запуску тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. [101], [102], [103] В ряде исследований была показана достоверная взаимосвязь между повышением уровня Д-димера, снижением фибриногена и удлинением АЧТВ с развитием почечного повреждения.[104]

Не менее важную роль в патогенезе почечного повреждения у пациентов с COVID-19 играет иммунный тромбоз, индуцируемый активацией эндотелия вследствие микрососудистого воспаления, активацией системы комплемента и тромбоцитов. [105], [106], [107] Например, активация системы комплемента приводит к отложению комплексов C5b–9 в тканях почек и легких, приводя к дальнейшему иммунотромбозу.[108] Помимо этого было показано, что SARS-CoV-2 может связываться с тромбоцитами посредством АПФ2, приводя к их активации.[109] Было показано, что аутоантитела к фосфолипидам повышаются при COVID-19 и являются дополнительным механизмом активации эндотелия, потенциально внося вклад в развитие тромботических осложнений COVID-19.[110]

Ответ на вирусную инфекцию включает также активацию системы комплемента, длительная и бесконтрольная активация которого может приводить к тяжелому повреждению тканей, в частности у больных COVID-19, особенно с тяжелым течением болезни, уровни растворимого комплекса C5b–9 и C5a в крови выше по сравнению со здоровыми людьми. [111] Активация комплемента в совокупности с другими факторами может многократно усиливать процесс воспаления, эндотелиального повреждения и запускать каскад свертывания крови. Вовлечение системы комплемента в повреждение органов было продемонстрировано у пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе эта

система активируется в почках. Так, Pfister et al. обнаружили отложение C3c и C3d в почечных сосудах и капиллярах клубочка, а мембрано-атакующего комплекса (C5b-9) – в перитубулярных капиллярах, почечных артериолах и вдоль базальной мембраны канальцев.[106] В еще одной работе было описано отложение комплемента в эпителии канальца и сосудах, а также незначительные отложения в клубочках.[108] Таким образом, можно предположить ведущую роль лектинового и классического пути активации комплемента в поражении перитубулярных капилляров и почечных артерий, в то время как при поражении канальцев основную роль играет альтернативный путь.[106]

Основным механизмом развития иммунотромбоза при COVID-19, по-видимому, является эндотелиальная дисфункция под действием активированных компонентов комплемента: C5a может напрямую связываться со своим рецептором на эндотелиальных клетках, индуцируя выработку тканевого фактора и снижение уровня тромбомодулина в крови, что запускает активацию свертывания крови по внешнему пути и усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов.[112], [113], [114] Более того, связывание C5a со своим рецептором на клетках канальцевого эпителия запускает генетический механизм клеточного старения, поддерживая таким образом острое канальцевое повреждение и его переход в хроническую болезнь почек посредством активации профиброгенных процессов.[115] Так, в одном исследовании, куда были включены пациенты с COVID-19, получающие диализ, повышение уровня C3a и C5a в сыворотке крови предшествовало прогрессированию COVID-19, предположительно, за счет эндотелиальной дисфункции и легочного повреждения, потенцируемых активацией системы комплемента.[116]

Таким образом, COVID-19 можно рассматривать как тромбо-воспалительное заболевание, и блокирование каскада комплемента может быть рассмотрено как одно из направлений терапии COVID-19 для торможения прогрессирования ОПП, полиорганного поражения и уменьшения тяжести течения заболевания в целом.[117]

Помимо того, что АПФ2 является основным рецептором для SARS-CoV-2, он также является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В почках АПФ2 экспрессируется на клетках канальцевого эпителия и подоцитах.[118], [119] АПФ2 «отрезает» от ангиотензина 2 терминальный пептид (1-7), который является антагонистом ангиотензина 2. Известно, что ангиотензин 2 стимулирует активацию эндотелия и тромбоцитов, вазоконстрикцию и высвобождение провоспалительных факторов.[120] При связывании SARS-CoV-2 с АПФ2 происходит выключение последнего – фермент перемещается внутрь клетки, что вызывает повышение в крови ангиотензина 2 и снижение уровня – АТ2 терминального пептида (1-7).[121] Почка оказывается более чувствительной к дисбалансу между ангиотензином 2 и терминальным пептидом (1-7), так как механизм образования терминального пептида (1-7) под воздействием АПФ2 преобладает в почечной ткани.[122] Играл ли этот дисбаланс роль в развитии ОПП при коронавирусной инфекции требует дальнейших исследований. Кроме того, снижение экспрессии АПФ2 может, в свою очередь, активировать калликреин-кининовую систему, что в конечном итоге приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку легких, повреждению эндотелия и активации каскада коагуляции.[123] Так, в нескольких работах было продемонстрировано, что для поддержания эндотелием сосудов нормального равновесия протромботических и фибринолитических факторов, необходим строгий баланс между калликреин-кининовой системой и РААС.[124], [125], [126] Высокий уровень брадикинина у пациентов с COVID-19 может объяснить большую часть тяжелых симптомов заболевания начиная от сосудистого повреждения и заканчивая неврологическими нарушениями.[127] Таким образом, можно предположить, что ингибиторы калликреин-кининовой системы, например, антагонист В2 рецептора брадикинина Икатибант, могут быть эффективны для лечения больных COVID-19.[127], [128], [129]

Помимо прямого цитопатического действия SARS-CoV-2 на эндотелий, основываясь на том, что в крови редко обнаруживается вирусная РНК, можно предположить другие механизмы системной эндотелиальной дисфункции и

васкулопатии. Как обсуждалось ранее, гиперцитокинемия и массивный провоспалительный ответ организма на инфекцию, в частности продукция больших количеств ИЛ-6 и ФНО, могут вносить вклад в повреждение сосудов. Данные цитокины оказывают множество эффектов. Например, ИЛ-6 вызывает повышение сосудистой проницаемости и вызывает секрецию других провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками, потенцируя цитокиновый шторм. ФНО может активировать глюкоксидазы, которые способны разрушать гликокаликс эндотелия, а также повышать активность синтазы гиалуроновой кислоты-2, приводя к отложению гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе и, как следствие, к задержке жидкости. [123] Помимо этого, вклад в сосудистое повреждение вносят уменьшение синтеза эндотелием NO и секреция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) вследствие системной гипоксии, вызванной ОРДС.[130]

В мировой литературе опубликованы данные нефробиопсии пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной острым почечным повреждением и протеинурией. Во всех случаях было описано канальцевое повреждение вплоть до острого канальцевого некроза. В единичных клинических случаях был описан нефротический синдром с морфологически верифицированным фокальным сегментарным гломерулосклерозом.[5], [73], [131] Также в спектр патоморфологических находок у пациентов с COVID-19 входят миоглобиновая нефропатия, пролиферативный гломерулонефрит с отложениями моноклонального IgG.[132]

Известно, что при коллапсирующей нефропатии одну из ключевых ролей в патогенезе играют интерфероны I и III типов. Следовательно, дебют этого варианта нефропатии при коронавирусной инфекции можно связать с воздействием цитокинов, в частности ФНО, на подоциты. Интересно, что у больных с COVID-19, развивших коллапсирующий вариант ФСГС, выявлена мутация гена APO11, которая выявляется у пациентов с идиопатической коллапсирующей нефропатией. [133], [134], [135] Известно, что экспрессия APO11 повышена при вирусных

инфекциях и других воспалительных заболеваниях, при которых происходит стимуляция продукции интерферонов и активация Toll-подобных рецепторов 3 типа (TLR3). [136] Таким образом, пациенты – носители мутантного аллеля APO1 (что наиболее распространено у потомков жителей Западной Африки) относятся к группе высокого риска повреждения почек с развитием коллапсирующей нефропатии.[137]

Также необходимо упомянуть неспецифические факторы, которые напрямую не связаны с вирусным повреждением, но вносят дополнительный вклад в патогенез развития ОПП у пациентов с COVID-19. К этим факторам можно отнести системную гипоксию, случаи рабдомиолиза, нарушения гемодинамики, нефротоксичность препаратов, влияние систем жизнеобеспечения, например, ЭКМО. [138], [139], [140] У пациентов с тяжелым течением болезни вклад в развитие ОПП вносит и механическая вентиляция легких за счет иммунных и гемодинамических эффектов. Использование режимов вентиляции с ПДКВ приводит к повышению внутригрудного давления, давления в правом предсердии, увеличивает постнагрузку на правый желудочек и, как следствие, может снижать сердечный выброс.[141] Дисфункция правых отделов сердца и повышение венозного давления может приводить к повышению интерстициального и канальцевого гидростатического давления внутри почки, что, в свою очередь, приводит к снижению фильтрации и гипоксии почечной ткани.[142] В работе Rowe и соавт. было показано, что ОПП было ассоциировано с более частым использованием механической вентиляции у пациентов с коронавирусной инфекцией.[143] Можно предположить, что эта ассоциация является следствием как общей тяжести заболевания, так и воздействия механической вентиляции на организм. В патогенез ОПП у пациентов на ЭКМО могут вносить вклад венозный застой, присоединение вторичной инфекции, гемолиз, серьезные кровотечения и системное воспаление.[144]

Нефротоксичностью обладают некоторые противовирусные препараты. По данным ряда исследований, нуклеотидный аналог ремдесевир показал свою

эффективность у пациентов с коронавирусной инфекцией, начавших противовирусную терапию в максимально ранние сроки после выявления первых симптомов заболевания.[145] Ремдесевир выводится из организма преимущественно почками, а его нефротоксический эффект обусловлен митохондриальным повреждением в клетках эпителия канальцев. Нефротоксичность препарата в основном проявляется при длительном приеме препарата или лечении высокими дозами.[146] По данным ВОЗ, риск ОПП при использовании ремдесевира в 20 раз больше, чем при лечении другими, часто используемыми при COVID-19 препаратами.[147] Также были зарегистрированы случаи развития ОПП на фоне терапии лопинавиром/ритонавиром.[148]

При лечении коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией могут использоваться диуретические препараты. Диуретики способствуют развитию гиповолемии, особенно в сочетании с диареей, и в комбинации с иАПФ/БРА могут спровоцировать развитие преренальной ОПП. Так, в исследовании Skott J и соавт., в которое были включены пациенты с ССЗ, СД и ХБП, было показано, что добавление к антигипертензивной терапии блокаторов РААС или диуретиков повышало риск развития ОПП на 23% (ОШ 1,23, 95% ДИ 1.04-1.45), однако абсолютный риск возникновения почечного повреждения был невысоким – 2,5 случая на 1000 пациентов в год.[149] У пациентов с развившимся ОПП фуросемид не оказал влияния на снижение потребности в ЗПТ и смертности пациентов.[150], [151]

Нефротоксичными являются аминогликозиды, бета-лактамы антибиотики и ванкомицин, которые применяются для лечения бактериальных осложнений COVID-19. Реже нефротоксический эффект развивается при применении фторхинолонов.[152] Так, в исследовании Моог и соавт. нефротоксический эффект аминогликозидов наблюдался у 15% пациентов, а факторами риска почечного повреждения были исходно более высокий уровень сывороточного креатинина, женский пол и сопутствующие заболевания печени.[153] По данным Khalili и соавт., частота поражения почек при лечении цефтриаксоном составила 1,3% при

монотерапии и 17% в комбинации с аминогликозидами. Частота развития нефротоксичности ванкомицина составила 5%, в комбинации с аминогликозидами – 13,3%. [154] По данным исследования Rybak и соавт., частота нефротоксичности в результате монотерапии ванкомицином и аминогликозидами и их комбинации составила 5%, 11% и 22%, соответственно. [155]

В нескольких исследованиях была показана роль рабдомиолиза в развитии ОПП. [139], [156] Обсуждается возможность прямого вирусного повреждения мышц, так и опосредованного повреждения миоцитов в рамках системного воспалительного ответа и цитокинового шторма. [157], [158] Повреждение почек может быть обусловлено самим миоглобином, который является токсичным для эпителиоцитов канальцев, вазоконстрикцией почечных сосудов, ишемическим повреждением канальцев и канальцевой обструкцией, а также отложением кристаллов мочевой кислоты. [159], [160]

Гипоксическое повреждение, по-видимому, имеет очень важное значение в развитии почечного повреждения. Так, системная гипоксия может ухудшать функцию почек и повышать сопротивление почечных сосудов, приводя к гипоперфузии и острому канальцевому повреждению. [161], [162], [163] В работах van den Akke и соавт. и Hirsch и соавт. было показано, что развитие ОПП было ассоциировано с дыхательной недостаточностью и потребностью в механической вентиляции легких. [3], [164] В то же время, вследствие нарушения фильтрационной функции почек происходит увеличение концентрации в крови провоспалительных маркеров за счет их сниженного клиренса и увеличенной секреции. [165] По-видимому, ОПП может являться компонентом полиорганной недостаточности у больных с тяжелым течением COVID-19 с одной стороны, и усугублять тяжелое состояние с другой.

1.4 Биомаркеры почечного повреждения

Ранняя диагностика ОПП дает возможность своевременно начать лечение и предупредить прогрессирование почечного повреждения и развитие хронической болезни почек. Для этих целей, а также прогнозирования исходов и дифференциальной диагностики предложено множество биологических маркеров, которые могут быть обнаружены в крови или моче в максимально ранние сроки после повреждения почечной ткани. Биомаркеры – это молекулярные, биохимические или структурные индикаторы состояния клеток, тканей и органов, которые могут быть оценены в биологических жидкостях с помощью доступных методов диагностики.[166] В настоящее время для диагностики ОПП используется уровень сывороточного креатинина, однако его повышение не всегда является достоверным отражением ухудшения почечной функции. Например, он может повышаться у людей с большой мышечной массой или при приеме некоторых лекарств (триметоприм, циметидин).[167] Более того, повышение уровня креатинина в крови происходит только спустя относительно длительное время после появления структурных изменений почечной ткани, а когда уровень креатинина значительно возрастает, то к этому времени почечная функция как правило серьезно нарушена.[168], [169] Наиболее специфичными ранними маркерами почечного повреждения в настоящее время являются KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2) и IGFBP7 (IGF-Binding Protein 7).[170]

KIM-1 – маркер канальцевого повреждения почек, определяемый в моче для ранней диагностики почечного повреждения, который опережает повышение сывороточного креатинина как минимум на неделю.[171], [172] KIM-1 является мембранным гликопротеином, который также носит названия HAVcr-1 или TIM-1. Повышение KIM-1 в моче определяются уже через 24 часа после повреждения почки.[173] Помимо клеток почечной ткани молекула также экспрессируется на лимфоцитах и многих других клетках, например, в яичках, толстом кишечнике,

желчных протоках, бронхиальном эпителии, эндометрии.[166] Более того, KIM-1 рассматривается как один из рецепторов для SARS-CoV-2 в альвеолоцитах и клетках почечного эпителия.[174]

KIM-1 располагается на клеточной мембране и имеет внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. Внеклеточная часть включает глобулярный домен, сходный с переменным фрагментом иммуноглобулинов, который способен связывать фосфатидилсерин – сигнальный фосфолипид, привлекающий макрофагов для удаления апоптотических клеток.[175], [176] Внеклеточная часть за счет короткого пептидного сегмента чувствительна к металлопротеиназам, отрезающим свободную форму KIM-1 от клеточной поверхности. В результате образуется молекула массой около 90 кДа, которая отделяется от клеточной поверхности, попадает в циркуляцию и определяется в моче и крови.[177]

KIM-1/TIM-1, экспрессируемый на лимфоцитах, в зависимости от клетки-носителя молекулы, взаимодействующего с ней лиганда и его концентрации, а также клеточного окружения выполняет как иммуностимулирующую, так и иммуносупрессирующую роль.[178] В настоящее время TIM-1 рассматривается как одна из важнейших иммунных точек иммунного ответа в противоопухолевом иммунитете.[179]

В настоящее время считается, что повышение экспрессии KIM-1 клетками проксимального канальцевого эпителия ассоциировано с процессами репарации клеток, а не только почечного повреждения за счет стимуляции миграции и пролиферации недифференцированных клеток в очаг воспаления.[180] Помимо этого, KIM-1 ингибирует эффекторные Т-клетки и стимулирует миграцию в очаг поражения Т-регуляторных клеток, которые повышают иммунную толерантность и предотвращают аутоиммунные процессы в поврежденной ткани.[181]

Растворимый KIM-1 попадает в мочу и кровь при гибели клеток и повышении активности металлопротеиназ.[177] Таким образом, повышение его концентрации в крови и моче при ОПП может отражать повреждение канальцевого аппарата

почек. Согласно нескольким исследованиям на животных моделях, повышенная экспрессия KIM-1 на клетках проксимального эпителия канальцев и повышение его концентрации в моче коррелируют с тяжестью патологического процесса в почках, а повышение плазменной концентрации молекулы может отражать переход острого повреждения почек в хроническую болезнь почек.[175], [177]

При коронавирусной инфекции, по данным исследования Vogel и соавт., уровень KIM-1 в моче был достоверно повышен у пациентов с COVID-19, в том числе в группе пациентов, развивших ОПП, по сравнению с контрольной группой. Уровень KIM-1 обратно коррелировал с показателем pСКФ и прямо – с уровнем протеинурии у пациентов с COVID-19. [182] Повышение сывороточного уровня KIM-1 отмечалось у пациентов с острым почечным повреждением и сепсисом.[183]

NGAL является биомаркером острого почечного повреждения, который высвобождается из эпителиоцитов поврежденной почки и попадает в плазму путем обратного всасывания или экскретируется в дистальных отделах нефрона.[184] По данным ряда исследований, повышение уровня NGAL в моче было ассоциировано с развитием ОПП, его тяжестью, длительностью, а также длительностью госпитализации и потребностью в ЗПТ у пациентов с COVID-19. Повышение NGAL являлось независимым фактором риска развития ОПП.[185], [186] Однако в отношении NGAL были получены противоречивые результаты. Так, в работе Casas-Aparicio и соавт. не было выявлено предикторной роли NGAL в отношении ОПП. [187] По данным исследования Podd Shakked и соавт., уровень NGAL в сыворотке крови достоверно был повышен у пациентов, развивших ОПП, однако различий по тяжести течения почечного повреждения выявлено не было.[188]

TIMP-2 и IGFBP7 блокируют G1 фазу митоза в клетках почечных канальцев и также являются ранними маркерами почечного повреждения.[189] Их роль при COVID-19 изучалась в нескольких работах. В работе Husain-Syed и соавт. произведение концентраций в моче TIMP2 и IGFBP7 $>0,3$ и >2 (нг/мл)²/1000 было взято для стратификации риска ОПП. По данным исследования, пациенты с прогрессирующим ОПП имели более высокое произведение [TIMP-2] и [IGFBP7].

Более того, пациенты, имеющие при поступлении $[TIMP-2] \times [IGFBP7] > 2$ $(нг/мл)^2/1000$, потребовали в дальнейшем проведение ЗПТ. У пациентов с $[TIMP-2] \times [IGFBP7] > 0,3$ $(нг/мл)^2/1000$ прогрессирования ОПП не наблюдалось.[190] В исследовании Luther и соавт., в которое включались пациенты ОРиТ, уровень TIMP-2 в моче был повышен у 50% пациентов вне зависимости от наличия ОПП и ее стадии.[191] В другом крупном исследовании $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ оказалось наиболее информативным показателем - повышение произведения являлось фактором риска развития ОПП, и у пациентов с повышением $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ ОПП развивалось быстрее.[187]

NETоз – один из способов нейтрофилов уничтожать патогенные частицы: бактерии, грибки, вирусы и паразитов, препятствуя их диссеминации. Нейтрофильные ловушки представляют собой большие внеклеточные паутиноподобные структуры, состоящие из цитоплазматических белков и белков, собранных на деконденсированном хроматине.[192] Основными белками, входящими в состав ловушек, являются гистоны, нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, кальпротектин, дефензины, актин и кателецидины.[193]

Полагают, что NETоз вносит важный вклад в патогенез иммунных заболеваний. Нейтрофильные ловушки способны повреждать окружающие эпителиальные и эндотелиальные ткани как при инфекции, так и при иммунных воспалительных процессах.[194] При почечном повреждении нейтрофильные ловушки в качестве DAMPs привлекают в очаг воспаления другие иммунные клетки и цитокины, еще больше усугубляя патологический процесс.[102]

В качестве маркеров ОПП в работе Henry и соавт. исследовали внеклеточную ДНК (cfDNA) как продукт NETоза. По полученным данным, уровень cfDNA был достоверно повышен у пациентов с тяжелым ОПП, в том числе у тех, кому потребовалась ЗПТ. Также была выявлена положительная корреляция между cfDNA и другими маркерами NETоза (нейтрофильной эластазой и миелопероксидазой), а также уровнем сывороточного креатинина, NGAL, СРБ, ЛДГ, и другими маркерами воспаления.[195]

Одной из систем, участвующих в ангиогенезе, является система ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 синтезируется, в основном, перицитами и гладкомышечными клетками и является антагонистом рецептора Tie-2, принадлежащего к семейству тирозин-киназ.[196] Ангиопоэтин-1 участвует в дифференцировке сосудов, их росте и ремоделировании. При воспалении с Tie-2 рецептором преимущественно связывается ангиопоэтин-2, инициируя протромботические процессы и повышая проницаемость сосудов. В норме отношение ангиопоэтина-2 к ангиопоэтину-1 низкое. При патологических процессах это отношение может увеличиваться как за счет снижения уровня ангиопоэтина-1, так и повышения уровня ангиопоэтина-2.[197] Многие исследования доказали прогностическую роль нарушений ангиогенеза в прогрессировании почечного повреждения. Так, у пациентов с сахарным диабетом, даже при нормальной функции почек, уровень ангиопоэтина-1 был достоверно повышен, что делает данную молекулу возможным ранним маркером диабетической нефропатии.[198] В работе Henry B и соавт., в которой изучалась взаимосвязь ангиопоэтинов и ОПП у пациентов с COVID-19, достоверных различий между плазменной концентрацией ангиопоэтина-1, отношением ангиопоэтина-2 к ангиопоэтину-1 и ОПП выявлено не было. Однако плазменная концентрация ангиопоэтина-2 была достоверно повышена у пациентов, развивших тяжелое ОПП, а также у пациентов, требовавших ЗПТ.[199] В другой работе сывороточные концентрации ангиопоэтина-1 имели предиктивную способность в отношении 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом, поступивших в отделения интенсивной терапии. В то же время результаты исследования Heijden и соавт. не показали различий плазменной концентрации ангиопоэтина-1 между выжившими и умершими пациентами с крайне тяжелым течением сепсиса. Однако, это можно объяснить суточной вариабельностью концентрации ангиопоэтина-1 в плазме крови.[200], [201], [202], [203]

1.5 Острое почечное повреждение при COVID-19: профилактика и лечение

Специфические методы профилактики и лечения ОПП у пациентов с COVID-19 в настоящее время отсутствуют и основаны, главным образом, на клиническом опыте. [204] Важную роль для предупреждения развития ОПП в лечении COVID-19 играют адекватная гидратация пациента, поддержание стабильных гемодинамических показателей, отказ от нефротоксичных препаратов и ранняя заместительная почечная терапия (ЗПТ).[47]

Как обсуждалось выше, механическая вентиляция и ее жесткие режимы с ПДКВ могут приводить к развитию вентилятор-ассоциированного повреждения легких и ОПП.[143] В связи с этим ограничение показаний к интубации легких и более щадящие режимы респираторной поддержки могут вносить существенный вклад в профилактику ОПП.

С учетом существенного вклада локального и системного воспаления в патогенез COVID-19 и ОПП ведущая роль в лечении и профилактике повреждения почек принадлежит противовоспалительным препаратам.[205], [206] В работе Piñeiro и соавт., где изучалось ОПП у пациентов в ОРИТ, терапия глюкокортикостероидами снижала потребность в ЗПТ (ОШ 0,13 (ДИ 95% 0.02–0.89)).[51] По данным исследования Orieux A и соавт., дексаметазон в дозе 6 мг/сут достоверно снижает риск развития ОПП у пациентов с COVID-19, поступивших в реанимацию.[207] Эти данные согласуются с крупным исследованием RECOVERY, в котором 28-дневная смертность у пациентов с COVID-19, получавших оксигенотерапию или механическую вентиляцию, была достоверно ниже на фоне терапии дексаметазоном 6 мг/сут.[50] Помимо прочего, пациенты в группе дексаметазона имели более низкую вероятность получать заместительную почечную терапию, чем пациенты из контрольной группы (4.4% против 7.5%, ОШ 0.61; 95% ДИ 0.48–0.76). Схожие данные получены при исследовании рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-

6 тоцилизумаба. Препарат достоверно уменьшал 28-дневную смертность, сокращал сроки госпитализации и снижал потребность в заместительной почечной терапии.[208] Противоположные результаты были получены в исследовании Zhou Y и соавт. По полученным данным, тоцилизумаб повышал риск ОПП в группе пациентов с СД в 2,37 раз (ДИ 1.19–4.72). Однако, сам по себе тоцилизумаб не обладает нефротоксическими свойствами, и полученные результаты, скорее всего, связаны с мультифакторным влиянием инфекционного процесса и других применяемых лекарственных препаратов. В то же время, в общей группе пациентов тоцилизумаб, напротив, снижал риск развития острого почечного повреждения (ОШ 0,66 ДИ 0.48-0.92).[209]

Во многих работах была показана протективная роль метформина в группе пациентов с СД и COVID-19. Так, в небольшой российской когорте больных терапия метформином достоверно снижала риск поступления в ОРИТ и смерти по сравнению с терапией другими сахароснижающими препаратами.[210] Сходные результаты были получены в работах Chen Y и соавт., Cheng и соавт., Gao и соавт. – метформин достоверно снижал смертность пациентов, потребность в лечении в условиях ОРИТ и частоту развития ОРДС у пациентов с COVID-19.[4], [211], [212] В работе Bell S. и соавт. метформин достоверно снижал 28-дневную смертность у пациентов с ОПП.[213] Данные результаты согласуются с исследованием Yang Q. и соавт., где метформин не только снижал 30-дневную смертность у пациентов с ОПП, но и сокращал сроки их госпитализации.[214] Однако в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании TOGETHER различий в исходах и скорости элиминации вируса из организма между пациентами с COVID-19, получающими метформин и не получающими, выявлено не было.[215] Предположительно, протективные эффекты метформина, помимо сахароснижающего действия, связаны с его противовоспалительным и противовирусным эффектами. Так, за счет модулирования 5'АМФ-активируемой протеинкиназы цитокиновых рецепторов метформин снижает экспрессию провоспалительных генов, снижая уровни маркеров воспаления в крови как у

пациентов с СД, так и без него.[216], [217] Также было показано, что метформин снижает интенсивность NETоза.[218] Помимо противовоспалительного эффекта, метформин может оказывать положительное влияние на эндотелий сосудов, предотвращая его повреждение, и, ингибируя фактор активации тромбоцитов, в долгосрочной перспективе снижает риск тромбозов.[219], [220] Активируя 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, метформин способствует фосфорилированию рецептора АПФ2, нарушая его внеклеточную конформацию и препятствуя тем самым связыванию с рецептором SARS-CoV-2.[221], [222] Также противовирусный эффект метформина может быть связан с тем, что он повышает рН эндосом, снижая степень репликации вирусов.[223]

Поскольку пациенты с COVID-19 манифестируют с лихорадки и диареи, зачастую при поступлении у них отмечаются нарушения водно-электролитного обмена и дегидратация. В связи с этим важно корректировать эти нарушения как можно раньше, чтобы избежать развития ОПП. [139]Для этих целей можно для восполнения объема циркулирующей жидкости возможно использование кристаллоидных растворов.[156]

При неэффективности консервативной терапии и прогрессирующем снижении функции почек применяют заместительную почечную терапию (ЗПТ). По данным литературы, потребность в ЗПТ у пациентов с COVID-19 составляет 0,8%-23% у пациентов в линейных отделениях и до 73% у пациентов в отделениях интенсивной терапии.[55], [224], [225] В ряде исследований было показано, что риск развития ОПП и потребности в ЗПТ значительно выше у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19.[226], [227], [228] Начало ЗПТ также коррелирует с потребностью в ИВЛ. [3] Заместительную почечную терапию следует рассматривать у пациентов с гиперволемией, особенно с рефрактерной гипоксемией. У гемодинамически нестабильных пациентов предпочтительна продленная заместительная почечная терапия.[204] Однако, при прогрессировании гемодинамических нарушений продленная заместительная почечная терапия является наименее эффективным методом вследствие отрицательного водного

баланса.[229] Тем не менее, продленная ЗПТ не так широко доступна, как другие модальности, а также повышает риск тромбообразования.[230] Так, согласно исследованию Helms и соавт., частота тромбоза фильтра у пациентов на продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) составила 96,6%.[231] При использовании продленной ЗПТ снижение фильтруемой фракции до 20% и менее может снизить частоту тромбообразования в контуре. Также предпочтительно применение местной антикоагуляции цитратом в дополнение к системной антикоагулянтной терапии. У пациентов с рецидивирующими тромбозами контура несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию возможна замена модальности диализа на интермиттирующий гемодиализ, продленный интермиттирующий гемодиализ или острый перитонеальный диализ.[230]

По некоторым данным, острый перитонеальный диализ может быть эффективен у пациентов с COVID-19. Ограничениями данного метода являются увеличение внутрибрюшного давления и нарушение респираторной механики, что приводит к усугублению дыхательной недостаточности, особенно у пациентов на ИВЛ.[232], [233] Однако перитонеальный диализ может использоваться при невозможности применения других методов ЗПТ, а также может быть эффективен у пациентов, имеющих противопоказания к антикоагулянтной терапии.[57], [232]

Также в качестве адъювантной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 рассматривалось применение методов экстракорпорального очищения крови, как совместно с ЗПТ, так и независимо от нее. Помимо этого для этих пациентов были предложены гемоперфузия, плазмаферез, продленная ЗПТ с модифицированной мембраной AN69 или полиметилметакриловыми мембранами.[234] В некоторых работах была продемонстрирована возможность гемоперфузии удалять эндотоксин, провоспалительные цитокины и патогены у пациентов с сепсисом.[235], [236], [237] Поскольку механизмы развития полиорганной недостаточности при сепсисе и COVID-19 сходны, гемадсорбция полимиксином В, картриджами с ЦитоСорбом или картриджами с НА380 могут быть эффективны у пациентов с коронавирусной инфекцией.[238], [239], [240]

Однако для более лучшей оценки эффективности этих методов в удалении патогенных частиц и эндотоксинов, предупреждении органного поражения и потенциально негативных последствий применения методов экстракорпорального очищения крови у пациентов с COVID-19 необходимо проведение дополнительных исследований. Также необходимо внести ясность, имеют ли методы экстракорпорального очищения крови преимущества перед дексаметазоном у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции.[241]

В настоящее время в литературе отсутствуют данные об эффективности противовирусных, иммуномодулирующих препаратов и антикоагулянтов для предупреждения ОПП.[156]

В начале пандемии широко обсуждались преимущества и недостатки терапии ингибиторами АПФ у пациентов с COVID-19.[242], [243], [244] В литературных данных многие работы не показали ассоциации между тяжестью течения COVID-19 и лечением иАПФ или БРА.[245] Предупреждают ли эти препараты развитие ОПП остается неизвестным. Недавние исследования *in vivo* показали, что экспрессия АПФ2 на апикальной мембране клеток мышечных, которых лечили иАПФ или БРА, уменьшалась из-за перемещения рецептора в цитозоль. [246] Помимо прочего, существует обоснование для исследования растворимых иАПФ или пептидов ангиотензина (1-7) у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией. [247], [248]

Также в начале пандемии высказывались предположения о том, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) посредством увеличения экспрессии АПФ2 облегчали проникновение SARS-CoV-2 в организм.[249] Также несколько исследователей предполагали, что лечение короткими курсами НПВП при легочных инфекциях могут приводить к более высокой частоте бактериальных осложнений, и, таким образом, во избежание суперинфекции при COVID-19 данные препараты стоит избегать.[250], [251] В систематическом обзоре Vaja и соавт., в который суммарно было включено 44140 пациентов, которых лечили НПВП во время острых респираторных инфекций,

была прослежена тенденция к снижению смертности и повышению плевро-пульмональных осложнений. Однако группы пациентов в данном обзоре были крайне гетерогенны, и во всех исследованиях, включенных в обзор, вероятно, было смещение выборки, в связи с чем полученные данные необходимо интерпретировать с осторожностью.[252] С данными этого исследования согласуются результаты работы Bruce и соавт. По данным многоцентрового наблюдательного исследования также не было установлено взаимосвязи между приемом НПВП и смертностью пациентов с COVID-19. [253] По данным последнего мета-анализа, в который было включено 2414 пациентов с коронавирусной инфекцией, также не обнаружено достоверных различий в смертности пациентов, получавших терапию НПВП и не получавших.[254]

В дальнейшем обсуждалась ассоциация между терапией как селективных, так и неселективных НПВП и развитием у пациентов с COVID-19 ОПП и венозных тромбозов, которые могли осложнять течение основного заболевания.[255], [256] В настоящее время вопрос о взаимосвязи использования НПВП и ухудшением респираторных симптомов у пациентов с COVID-19 вызывает много споров, однако существуют неоспоримые доказательства взаимосвязи НПВП и ОПП. Таким образом, предпочтение следует отдавать более безопасному в плане развития ОПП парацетамолу в терапевтических дозах.[257]

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено когортное клиническое ретроспективное исследование. В исследование было включено 500 пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19, которые проходили стационарное лечение в Клинике им. Е.М. Тареева УКБ№3 Сеченовского университета в период с 05.10.2020 по 01.03.2022.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 и/или характерные изменения на КТ ОГК: участки уплотнения по типу матового стекла, ретикулярные изменения, участки консолидации, перилобулярные уплотнения.[258]
2. Возраст старше 18 лет.
3. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.

2.2 Этическая сторона исследования

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ на заседании от 09.12.2021 (протокол №22-21).

2.3 Сбор данных

При поступлении оценивали:

1. Демографические показатели - пол, возраст;
2. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, ИБС (ИМ в анамнезе), ФП, СД, ХСН, ХБП, наличие ожирения с оценкой индекса массы тела;
3. Препараты для лечения СД (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы SGLT2, ингибиторы ДПП4, инсулинотерапия;
4. Препараты для лечения артериальной гипертензии (иАПФ/БРА, диуретики).

Во время госпитализации оценивали следующие клинические показатели:

1. Время от наступления первых проявлений болезни до госпитализации в стационар;
2. Сатурацию крови кислородом при поступлении;
3. Тяжесть поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении и в динамике за все время госпитализации;
4. Вид респираторной поддержки, которая требовалась во время госпитализации;
5. Лекарственные препараты, применяемые во время госпитализации;
6. Длительность пребывания в стационаре.

2.4 Оценка тяжести острого почечного повреждения и поражения легких

ОПП оценивали согласно критериям KDIGO: при повышении уровня креатинина в сыворотке на $\geq 26,4$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 часов, или увеличении сывороточного креатинина до $> 1,5$ раза от исходного уровня в течение

предыдущих 7 дней, или объем мочи $<0,5$ мл/кг/ч в течение > 6 часов. Стадирование ОПП осуществляли согласно следующим критериям: стадия 1 - креатинин сыворотки в 1,5–1,9 раза выше исходного уровня, или на основании его увеличения $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ ммоль/л); 2 стадия - креатинин сыворотки в 2,0–2,9 раза выше исходного уровня; 3 стадия - креатинин сыворотки в 3,0 раза выше исходного уровня, или его повышение $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ ммоль/л), или начало заместительной почечной терапии.[259]

По проценту поражения легочной ткани тяжесть пневмонии определяли как легкую (КТ1) - до 25% поражения паренхимы легкого; умеренную (КТ2) - 25-50%; тяжелую (КТ3) - 50-75%; крайне тяжелую (КТ4) - более 75% паренхимы.

2.5 Оценка лабораторных показателей

Забор венозной крови у пациентов для анализа проводили из кубитальной вены натошак. Первый забор крови осуществляли в течение первых суток после поступления пациента в стационар, затем – 1 раз в 1-3 дня.

Во время госпитализации оценивали следующие лабораторные показатели:

1. Клинический анализ крови (лейкоциты, лимфоциты и тромбоциты при поступлении и в динамике);
2. Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, ферритин, КФК, ЛДГ при поступлении и их максимальные значения во время госпитализации; альбумин, калий, кальций, натрий – при поступлении и их минимальные значения во время госпитализации; креатинин с определением $rСКФ_{СКД-EP1}$ при поступлении, их максимальные и минимальные значения во время госпитализации);
3. Коагулограмма (Д-димер при поступлении, максимальные значения, фибриноген при поступлении, его максимальные и минимальные значения во время госпитализации, показатели АЧТВ, ПТИ при поступлении);
4. Результат ПЦР мазка из носоглотки на SARS-CoV-2;

5. Наличие протеинурии оценили у 284 пациентов с помощью тест-полосок (с бромфеноловым синим) в разовой порции утренней мочи;

2.6 Определение уровня факторов почечного повреждения в сыворотке крови

Образцы крови больных COVID-19 забирали при поступлении в стационар. 10 мл крови центрифугировали 20 мин при 3000 оборотов в мин. Сыворотку крови 1,5 мл замораживали и хранили при температуре -70°C .

Концентрации биомаркеров в образцах сыворотки крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов согласно приложенным к наборам инструкциям:

1. «BlueGene Biotech» (Китай) Набор для определения Терминального комплекса компонента C5b-9 (TCCC5b-9) методом ИФА, Human ELISA kit (E01T0508). Чувствительность: 1 пг/мл, разброс определения: от 1 пг/мл, n=41.

2. «Cloud-Clone Corp.» (Китай) Набор для определения Ангиопоэтина-1 (ANGPT-1) методом ИФА, Human ELISA kit (SEA008Hu). Чувствительность: 0,09 нг/мл, разброс определения: 0,24-15 нг/мл, n=89.

3. «Cloud-Clone Corp.» (Китай) Набор для определения нейтрофильной эластазы 2 (ELA2) методом ИФА, Human ELISA kit (SEA181Hu). Чувствительность: 0,08 нг/мл, разброс определения: 0,19-12 нг/мл, n=89.

4. «Cloud-Clone Corp.» (Китай) Набор для определения Молекулы повреждения почек (KIM-1) методом ИФА, Human ELISA kit (SEA785Hu). Чувствительность: 32 пг/мл, разброс определения: от 32 пг/мл, n=41.

2.7 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics и Jamovi.

Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Различия между группами были проанализированы с использованием U-критерия Манна – Уитни и Краскел-Уоллис ANOVA с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений. Для определения корреляционных взаимосвязей между показателями использовали корреляцию Спирмена. Кумулятивную частоту ОПП оценивали с помощью анализа Каплана-Мейера.

Для оценки факторов риска ОПП использована модель логистической регрессии, куда включали следующие факторы:

1. Демографические параметры (пол, возраст);
2. Сопутствующие заболевания (наличие АГ, СД2, ХБП, ХСН, ФП, ИМ в анамнезе);
3. Клинические показатели тяжести заболевания (сатурация крови кислородом при поступлении, стадия поражения легких по данным КТ ОГК, вид респираторной поддержки (отсутствует, инсуффляция увлажненного кислорода через назальные канюли, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких);
4. Терапия во время госпитализации (генно-инженерные биологические препараты: тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб; тофацитиниб, глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон; а также фавипиравир, азитромицин, гидроксихлорохин, антибактериальная терапия, диуретические препараты, инотропная поддержка).
5. Лабораторные показатели (максимальные уровни D-димера, СРБ, ферритина, фибриногена, протеинурии, уровень ЛДГ, КФК, калия и натрия в крови, прокальцитонина, количество лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в крови);
6. Маркеры эндотелиальной дисфункции, NETоза, воспаления и активации комплемента – ангиопоэтин-1, нейтрофильная эластаза, молекула повреждения почек-1, мембрано-атакующий комплекс;

Вклад каждого биомаркера в процесс развития ОПП оценивали с помощью медиаторного анализа.

Влияние различных факторов на смертность больных COVID-19 анализировали с использованием одно- и многофакторной логистической регрессии с включением следующих показателей: возраст, пол, ИМТ, наличие ОПП, стадии ОПП, максимальные уровни МНО, АЧТВ, СРБ, ферритина, фибриногена, D-димера, лактатдегидрогеназы, максимальная протеинурия, уровень ангиопоэтина-1, нейтрофильной эластазы в сыворотке крови, стадия поражения легких по данным КТ ОГК, наличие и отсутствие респираторной поддержки, сопутствующих заболеваний, лекарственные препараты.

Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика когорты и частота острого почечного повреждения у госпитализированных больных COVID-19

Общая когорта пациентов была разделена на 2 группы:

1. Пациенты с ОПП (n=190);
2. Пациенты без ОПП (n=310).

Частота ОПП в общей группе пациентов составила 38% (n=190), из них у 79,5% (n=151) отмечена ОПП 1 стадии, у 13,2% (n=25) – 2 стадии, у 7,4% (n=14) – 3 стадии. У 61,6% (n=118) пациентов ОПП развилось еще до госпитализации в стационар. Из них у 110 произошло восстановление функции почек во время госпитализации, у 8 отмечалось дальнейшее нарастание тяжести ОПП до 2 и 3 стадии (n=7 и n=1 соответственно). Из 80 пациентов, у которых ОПП развилось во время госпитализации, у 18 больных отмечено восстановление функции почек до выписки, 48 пациентов умерли. У 14 больных функция почек на момент выписки из стационара полностью не восстановилась. Гемодиализ не потребовался ни одному пациенту в нашей когорте. В группе пациентов с ОПП достоверно чаще наблюдалась ПУ (до 1 г/л), чем у пациентов без ОПП (37,4% vs 29,4%, p<0,05).

Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных в группах с ОПП и без ОПП представлена в Таблице 1. При сравнении этих групп было установлено, что в группе с ОПП преобладали мужчины (54,7% vs 41%) и пациенты более старшего возраста, чем в группе без ОПП.

Пациенты с ОПП достоверно чаще имели сердечно-сосудистые заболевания - АГ (79,5% vs 68,1%, p<0,05), ХСН III-IV ФК (18,4% vs 3,9%, p<0,05), постоянную или пароксизмальную форму ФП (20% vs 11,6%, p<0,05), ИМ в анамнезе (15,3% vs 6,8%, p<0,05). Кроме того, пациенты, у которых развилось ОПП, достоверно чаще имели диагноз ХБП по данным медицинской документации (30% vs 19,4%, p<0,05).

Достоверных различий по частоте сахарного диабета 2 типа и ожирения в этих двух группах выявлено не было. (Таблица 1)

Эти группы (с ОПП и без ОПП) различались по показателю сатурации гемоглобина кислородом, уровню креатинина сыворотки, лейкоцитов, тромбоцитов периферической крови и натрия сыворотки крови при поступлении в стационар. Во время госпитализации в динамике достоверные различия также были установлены по минимальному уровню лимфоцитов и тромбоцитов, по максимальному уровню маркеров воспаления – СРБ, ферритина, ЛДГ, а также по показателю КФК, уровню электролитов - минимальному уровню калия и натрия сыворотки крови. Различия были выявлены и в отношении параметров свертывания крови: максимального уровня Д-димера, минимального уровня фибриногена и тромбоцитов. Достоверно различался максимальный во время госпитализации уровень прокальцитонина, который был выше в группе пациентов с ОПП (Таблица 2).

Пациенты с ОПП имели более тяжелое поражение легких по данным КТ ОГК: у 15 (28,4%) из 54 пациентов с ОПП было диагностировано КТ-3 - 50-75% поражение площади легочной ткани, в то время как в группе без ОПП КТ-3 было диагностировано у 81 (26,1%) пациентов, $p < 0,05$. У 11 (5,8%) пациентов с ОПП выявлено поражение более 75% легочной ткани (КТ-4) (vs 8 (2,6%) пациентов без ОПП, $p < 0,05$). Пациенты с ОПП достоверно чаще требовали перевода в ОРИТ (34,2% vs 3,5%, $p < 0,05$), нуждались в механической вентиляции легких (22,6% vs 2,3%, $p < 0,05$) и инотропной поддержке (15,3% vs 1,3%, $p < 0,05$).

Пациенты в группе ОПП чаще получали терапию антибактериальными препаратами (82,6% vs 54,2%, $p < 0,05$), в том числе азитромицином (18,4% vs 11,6%, $p < 0,05$), а также ГИБП (28,9% vs 17,1%, $p < 0,05$), препаратами аминохинолинового ряда (22,1% vs 13,2%, $p < 0,05$) и диуретиками (26,3% vs 17,4%, $p < 0,05$). Не было выявлено достоверных различий по частоте назначения глюкокортикостероидов, а также иАПФ/БРА в группах ОПП и без ОПП.

В группе ОПП отмечались более длинный койко-день (14 дней [10;18] vs 11 дней [9;14], $p<0,05$) и частота летального исхода (35,3% vs 5,5%, $p<0,05$). Таким образом, группа с ОПП отличалась более тяжелым течением, более выраженными отклонениями в лабораторных параметрах и большей частотой летального исхода, чем группа пациентов без ОПП.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика госпитализированных в стационар больных COVID-19

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Возраст, лет	73 [63;80]	76 [65,75;82]	71,5 [59;79]	0,001
Пол				
Мужчины, n (%)	231 (46,2%)	104 (54,7%)	127 (41%)	0,003
Женщины, n (%)	269 (53,8%)	86 (45,3%)	183 (59%)	
Сопутствующие заболевания:	362 (72,4%)	151 (79,5%)	211 (68,1%)	0,006
АГ, n (%)	124 (24,8%)	53 (27,9%)	71 (22,9%)	0,21
СД, n (%)	50 (10%)	29 (15,3%)	21 (6,8%)	0,002
ИБС (ИМ), n (%)	74 (14,8%)	38 (20%)	36 (11,6%)	0,01
ФП, n (%)	117 (23,4%)	57 (30%)	60 (19,4%)	0,008
ХБП С3а-С5, n (%)	47 (9,4%)	35 (18,4%)	12 (3,9%)	0,0001
ХСН III-IV ФК, n (%)				
ИМТ, кг/м ²	28,4 [25,4;32]	28,9 [25,8;32,9]	28,1 [25,15;31,7]	0,197
Масса тела:				
- норма, n (%)	305 (61%)	107 (56,3%)	198 (63,9%)	0,154
- ожирение, n (%)	188 (37,6%)	78 (41,1%)	110 (35,5%)	
Положительный ПЦР на SARS-CoV-2, n (%)	397 (79,4%)	149 (78,4%)	248 (80%)	0,672
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7 [5;10]	7 [4;10]	8 [6;10]	0,0001

Продолжение Таблицы 1

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Площадь вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК при поступлении:				
-нет пневмонии (КТ-0), n (%)	8 (1,6%)	4 (2,1%)	4 (1,3%)	0,38
-до 25% (КТ-1), n (%)	144 (28,8%)	57 (30%)	87 (28,1%)	
-25-50% (КТ-2), n (%)	195 (39%)	71 (37,4%)	124 (40%)	
-51-75% (КТ-3), n (%)	127 (25,4%)	46 (24,2%)	81 (26,1%)	
-более 75% (КТ-4), n (%)	19 (3,8%)	11 (5,8%)	8 (2,6%)	
Максимальная площадь вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК:				
-нет пневмонии (КТ-0), n (%)	5 (1%)	2 (1,1%)	3 (1%)	0,0001
-до 25% (КТ-1), n (%)	98 (19,6%)	31 (16,3%)	67 (21,6%)	
-25-50% (КТ-2), n (%)	191 (38,2%)	61 (32,1%)	130 (41,9%)	
-51-75% (КТ-3), n (%)	150 (30%)	54 (28,4%)	81 (26,1%)	
-более 75% (КТ-4), n (%)	50 (10%)	11 (5,8%)	8 (2,6%)	
Сатурация на воздухе при поступлении, %	95 [92;96]	94 [91;96]	95 [93;93]	0,024
ОПП, n (%)	190 (38%)			
-стадия 1, n (%)		151 (79,5%)		
-стадия 2, n (%)		25 (13,1%)		
-стадия 3, n (%)		14 (7,4%)		
-до госпитализации, n (%)		118 (61,6%)		
Кислородотерапия, n (%)				
Механическая вентиляция:	194 (38,8%)	74 (38,9%)	120 (38,7%)	
- НИВЛ, n (%)	8 (1,6%)	8 (4,2%)	-	0,0001
- ИВЛ, n (%)	50 (10%)	43 (22,6%)	7 (2,3%)	

Продолжение Таблицы 1

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Медикаментозная терапия:				
- ГКС, n (%)	357 (71,4%)	135 (71,1%)	222 (71,6%)	0,893
- Антибактериальная терапия, n (%)	325 (65%)	157 (82,6%)	168 (54,2%)	0,0001
- ГИБП (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб), n (%)	108 (21,6%)	55 (28,9%)	53 (17,1%)	0,002
- Гидроксихлорохин, n (%)	83 (16,6%)	42 (22,1%)	41 (13,2%)	0,01
- Азитромицин, n (%)	71 (14,2%)	35 (18,4%)	36 (11,6%)	0,01
- Диуретики, n (%)	104 (20,8%)	50 (26,3%)	54 (17,4%)	0,02
- иАПФ/БРА, n (%)	217 (43,4%)	79 (41,6%)	138 (44,5%)	0,461
- инотропы, n (%)	33 (6,6%)	29 (15,3%)	4 (1,3%)	0,001
Лечение в ОРИТ, n (%)	76 (15,2%)	65 (34,2%)	11 (3,5%)	0,0001
Исходы:				
-выписаны, n (%)	416 (83,2%)	123 (64,7%)	293 (94,5%)	0,0001
-умерли, n (%)	84 (16,8%)	67 (35,3%)	17 (5,5%)	
Длительность госпитализации, дней	12 [9;15]	14 [10;18]	11 [9;14]	0,0001

Таблица 2 – Лабораторные показатели госпитализированных в стационар больных COVID-19

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Лабораторные данные на момент поступления:				
Лимфоциты, тыс/мкл	1,1 [0,7;1,4]	0,97 [0,7;1,4]	1,1 [0,7;1,4]	0,201
Лейкоциты, тыс/мкл	5,9 [4,1;7,9]	6,4 [4,4;8,9]	5,5 [3,9;7,3]	0,001
Тромбоциты, тыс/мкл	188 [147;244]	168 [130;230]	197 [158;251]	0,0001
СРБ, мг/л	60,7 [25,6;103,6]	67,3 [31,9;108,3]	55,6 [24;9,53]	0,078
Ферритин, мкг/л	326,5 [185;543,2]	328 [177,5;586,6]	321,9 [186,9;496,9]	0,584

Продолжение Таблицы 2

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Глюкоза, ммоль/л	6,5 [5,4;7,9]	6,6 [5,5;7,9]	6,4 [5,4;7,8]	0,399
Альбумин, г/л	40 [37;42,5]	39,5 [36,3;42,4]	40,3 [37,4;42,8]	0,138
ЛДГ, Ед/л	505 [403,5;651,5]	509 [401,5;671,5]	505 [405,3;646,8]	0,77
КФК, Ед/л	122 [69;217]	146 [76,5;280]	110,5 [64,5;194,5]	0,067
Калий, ммоль/л	4,4 [3,9;4,9]	4,4 [3,9;4,8]	4,4 [3,9;4,9]	0,15
Кальций, ммоль/л	2,2 [2,1;2,3]	2,2 [2,1;2,3]	2,2 [2,1;2,3]	0,351
Натрий, ммоль/л	138,6 [136;141]	138 [135;140]	139 [136;142]	0,003
Функция почек: -Креатинин, мкмоль/л -СКФ, мл/мин	99 [85;120] 57 [44;69]	121 [102,2;143,8] 46 [35,8;57]	90 [81;103] 62,5 [52;74]	0,0001 0,0001
Фибриноген, мг/мл	5,5 [4,6;6,9]	5,4 [4,5;6,7]	5,7 [4,7;7,3]	0,093
АЧТВ	1 [0,9;1,1]	1,01 [0,9;1,1]	0,99 [0,9;1,1]	0,332
ПТИ, %	80 [72;88]	79 [67;89]	81 [73;88]	0,188
Д-димер, мкг/мл	0,65 [0,4;1,2]	0,75 [0,4;1,5]	0,6 [0,4;1]	0,069
Максимальные отклонения лабораторных параметров во время госпитализации:				
Лимфоциты, тыс/мкл	0,7 [0,5;1]	0,6 [0,3;0,9]	0,73 [0,6;1,1]	0,0001
Тромбоциты min, тыс/мкл	170 [127;227]	139,5 [98,8;183,8]	187 [147;242,3]	0,0001
Тромбоциты max, тыс/мкл	317 [244;382]	303 [219;369,25]	323 [259,8;396,3]	0,006
СРБ, мг/л	82,35 [45,7;132,7]	99,9 [67,6;179,6]	74,6 [35,8;119,5]	0,0001
Максимальные отклонения лабораторных параметров во время госпитализации:				
Лимфоциты, тыс/мкл	0,7 [0,5;1]	0,6 [0,3;0,9]	0,73 [0,6;1,1]	0,0001

Продолжение Таблицы 2

Параметры	Общая группа (n=500)	ОПП (n=190)	Нет ОПП (n=310)	p
Тромбоциты min, тыс/мкл	170 [127;227]	139,5 [98,8;183,8]	187 [147;242,3]	0,0001
Тромбоциты max, тыс/мкл	317 [244;382]	303 [219;369,25]	323 [259,8;396,3]	0,006
СРБ, мг/л	82,35 [45,7;132,7]	99,9 [67,6;179,6]	74,6 [35,8;119,5]	0,0001
Ферритин, мкг/л	436 [235,7;657]	543,2 [302;847,1]	387,55 [206,4;615,7]	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	8,4 [6,6;10,9]	9,3 [6,9;11,9]	7,9 [6,4;10,4]	0,0001
Альбумин, г/л	37,2 [33,1;41,1]	34,2 [28,5;37,8]	38,9 [35,8;42,1]	0,0001
КФК, Ед/л	125 [66,5;217,5]	159 [82;302,5]	119 [64;193,5]	0,01
ЛДГ, Ед/л	598 [446;806,5]	692 [482;1075]	556,5 [434;711,8]	0,0001
Калий min, ммоль/л	4,15 [3,7;4,6]	4 [3,5;4,4]	4,3 [3,9;4,7]	0,0001
Кальций min, ммоль/л	2,2 [2;2,3]	2,1 [1,9;2,2]	2,2 [2;2,3]	0,072
Натрий min, ммоль/л	138 [135;140,1]	137 [133,8;139,5]	138 [135,5;141]	0,0001
Функция почек: -Креатинин, мкмоль/л	104 [89;129,9]	137 [118,8;180,3]	92,7 [83;104]	0,0001
-СКФ, мл/мин	54 [40;66]	37 [25,3;49]	62 [51;71,1]	0,0001
Фибриноген min, г/л	3,7 [2,8;4,9]	3,2 [2;4,2]	4 [3,2;5,2]	0,0001
Фибриноген max, мг/мл	6,3 [5;7,6]	6,3 [5,1;7,9]	6,1 [5;7,6]	0,34
Д-димер, мкг/мл	0,9 [0,5;2,2]	1,5 [0,6;4,9]	0,7 [0,4;1,3]	0,0001
Прокальцитонин, нг/мл	0,1 [0,1;0,5]	0,3 [0,1;1,2]	0,1 [0,0;0,2]	0,0001
ПУ, n (%)	162 (32,4%)	71 (37,4%)	91 (29,4%)	0,021

3.2 Кумулятивная выживаемость пациентов с острым почечным повреждением

Установлено, что в группе ОПП кумулятивная выживаемость больных COVID-19 была ниже в 8 раз по сравнению с группой с сохранной функцией почек

(Рисунок 1), причем наиболее значимое снижение выживаемости установлено у больных с тяжелыми стадиями ОПП (Рисунок 2).

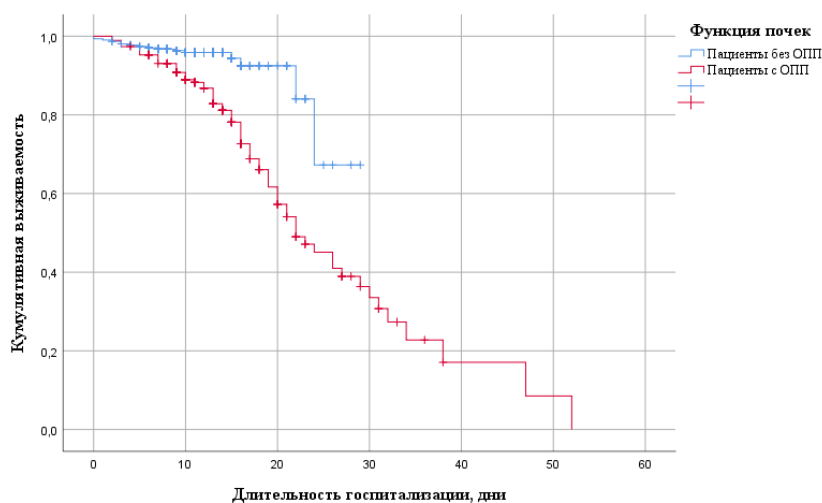


Рисунок 1 – Кумулятивная выживаемость больных COVID-19 в зависимости от наличия/отсутствия ОПП, $p < 0,0001$

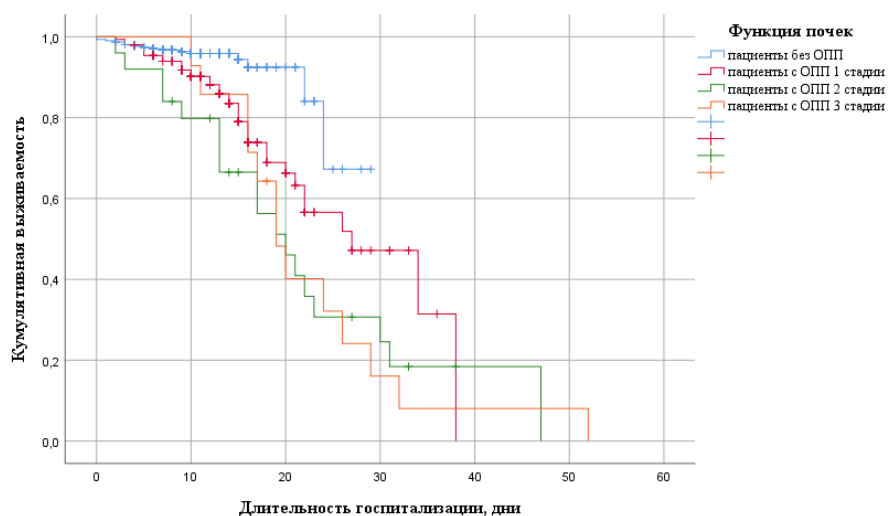


Рисунок 2 – Кумулятивная выживаемость больных COVID-19 в зависимости от стадии ОПП, $p < 0,0001$

3.3 Оценка сывороточных биомаркеров острого почечного повреждения

Для оценки влияния основных звеньев патогенеза, описанных при COVID-19, на почечное повреждение были оценены маркеры эндотелиальной дисфункции,

NETоза, активации комплемента и активности вирусной инфекции в отдельно выделенной группе больных. Выделена когорта больных COVID-19 (n=89), состоящая из 47 пациентов, у которых ОПП развилось во время госпитализации, и 42 пациентов с сохранной функцией почек. Эта особая когорта пациентов была сопоставима с основной когортой по полу, некоторыми сопутствующими заболеваниями (ожирение, СД), основным лабораторным параметрам на момент госпитализации (Д-димер, лейкоциты, лимфоциты, ферритин, глюкоза, КФК, ЛДГ, АЧТВ, фибриноген, ПУ). (Таблица 3)

Группы больных с ОПП и без ОПП внутри выделенной когорты были также сопоставимы по полу, возрасту, тяжести легочного поражения, наличию хронической болезни почек, частоте сопутствующих заболеваний (за исключением артериальной гипертензии) и основным лабораторным параметрам на момент поступления в стационар. Характеристика этой когорты представлена в Таблице 4.

Таблица 3 – Лабораторные показатели госпитализированных в стационар больных COVID-19, у которых определяли биомаркеры в сыворотке крови при поступлении в стационар

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
Лабораторные данные при поступлении:				
Лимфоциты, тыс/мкл	0,8 [0,6;1,3]	0,8 [0,6;1,3]	0,99 [0,7;1,2]	0,315
Лейкоциты, тыс/мкл	5,4 [4,2;6,9]	5,9 [4,7;8]	4,95 [3,7;6,3]	0,016
Тромбоциты, тыс/мкл	169 [130;221,5]	163 [123;223]	175 [136,8;222]	0,26
СРБ, мг/л	72 [38,2;113,9]	73,5 [32,1;118,9]	68 [39,9;110,6]	0,557
Ферритин, мкг/л	296,7 [163,2;537,9]	201,8 [86,6;543,2]	377,2 [219,8;567,6]	0,211
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,2;7,8]	6,9 [6,1;8,1]	5,5 [5,1;6,4]	0,002
Альбумин, г/л	38,6 [36,4;41,8]	38,5 [35,9;41,9]	38,7 [36,9;41,7]	0,613

Продолжение Таблицы 3

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
ЛДГ, Ед/л	516,5 [377,3;659,3]	516,5 [279,5;690]	516,5 [418,5;625,5]	0,617
КФК, Ед/л	145 [86;224]	152,5 [90,3;252,3]	133 [69,5;238]	0,266
Калий, ммоль/л	4,5 [4,1;4,9]	4,5 [4,1;4,9]	4,5 [4;4,9]	0,954
Кальций, ммоль/л	2,2 [2,1;2,3]	2,2 [2,2;2,4]	2,2 [2;2,3]	0,204
Натрий, ммоль/л	138 [136;142]	138 [135,8;141,3]	139 [137;142]	0,121
Функция почек: -Креатинин, мкмоль/л -СКФ, мл/мин	101,6 [86,2;118,8] 56 [42;66]	107,8 [96,8;] 143,9 [48,5;57,3]	93,7 [83,5;105,4] 62 [56;73]	0,0001
Фибриноген, мг/мл	5,4 [4,6;6,3]	5,2 [4,4;5,8]	5,7 [49,8;70]	0,049
АЧТВ	1 [0,9;1,1]	1 [0,9;1,1]	0,9 [0,9;1,1]	0,314
ПТИ, %	75 [67;85]	71 [61;84]	77 [72;86,5]	0,085
Д-димер, мкг/мл	0,8 [0,4;1,3]	0,8 [0,43;1,26]	0,74 [0,37;1,04]	0,455
ЕLA2, нг/мл	18,1 [16,3;21,5]	18,1 [16,9;22,3]	18,1 [15,6;19,4]	0,152
Ang-1, нг/мл	1,7 [1,4;1,9]	1,8 [1,5;2,1]	1,6 [1,3;1,7]	0,004
МАК, пг/мл	44,2 [38,6;47,6]	41,9 [38,6;47,6]	45,4 [36,3;51,6]	0,617
КИМ-1, пг/мл	2435,5 [203,3;10055,4]	770 [98,6;5962,9]	5243,7 [1414,7;13516,4]	0,056
Максимальные отклонения лабораторных параметров во время госпитализации:				
Лимфоциты, тыс/мкл	0,6 [0,3;0,8]	0,4 [0,3;0,7]	0,7 [0,5;0,9]	0,001
Тромбоциты min, тыс/мкл	140 [104,5;185,5]	118 [85;149]	168,5 [126,8;218,5]	0,0001
Тромбоциты max, тыс/мкл	305 [234;355,5]	278 [223;348]	326 [241,5;375,8]	0,155

Продолжение Таблицы 3

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
СРБ, мг/л	109 [69;166,6]	120,1 [81,3;206]	97,9 [57,1;142,9]	0,041
Ферритин, мкг/л	377,2 [194;718,6]	522 [162,2;1010,9]	373,3 [232,1;703,5]	0,844
Глюкоза, ммоль/л	9,7 [7,5;12,1]	10,9 [8,9;14,3]	8,7 [5,8;10,6]	0,0001
Альбумин, г/л	34,5 [29,3;38,7]	30,7 [27;36,2]	37,7 [33,9;41,3]	0,0001
КФК, Ед/л	170 [95;297]	184,5 [104,3;311,3]	149 [69,5;]	0,129
ЛДГ, Ед/л	645,5 [455,5;866,3]	714 [451;1238]	553 [446;712,5]	0,028
Калий min, ммоль/л	4,2 [3,8;4,6]	4,1 [3,6;4,3]	4,4 [3,9;4,7]	0,02
Кальций min, ммоль/л	2,2 [1,9;2,2]	2,1 [1,9;2,2]	2,2 [1,9;2,3]	0,204
Натрий min, ммоль/л	137 [135;140,2]	136,7 [134;140]	138,3 [136;142]	0,01
Функция почек: -Креатинин, мкмоль/л -СКФ, мл/мин	119,9 [98;186,5] 47 [25,5;61,5]	163 [127;236] 27 [17;41]	99 [87,1;110,3] 61,5 [49,8;70]	0,0001
ПУ, n (%)	36 (40,4%)	19 (40,4%)	17 (40,5%)	0,635
Д-димер, мкг/мл	1,3 [0,8;5,5]	3,2 [1,2;8,3]	0,9 [0,4;1,9]	0,0001
Фибриноген min, г/л	3,2 [2,2;4,6]	2,5 [1,8;3,5]	4,2 [3,1;5,5]	0,0001
Фибриноген max, мг/мл	6,1 [5,1;7,3]	5,9 [4,8;6,9]	6,5 [5,2;7,9]	0,145
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0,1;1,2]	0,5 [0,1;2,6]	0,2 [0,1;0,5]	0,259

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика больных COVID-19, у которых определяли биомаркеры в сыворотке крови при поступлении в стационар

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
Возраст, лет	76 [66;84]	79 [67;84]	73,5 [64;82]	0,068
Пол:				
Мужчины, n (%)	47 (52,8%)	25 (53,2%)	22 (52,4%)	0,939
Женщины, n (%)	42 (47,2%)	22 (46,8%)	20 (47,6%)	
Сопутствующие заболевания:				
АГ, n (%)	72 (80,9%)	42 (89,4%)	30 (71,4%)	0,033
СД, n (%)	24 (27%)	16 (34%)	8 (19%)	0,114
ИБС (ИМ), n (%)	15 (16,9%)	10 (21,3%)	5 (11,9%)	0,241
ФП, n (%)	20 (22,5%)	16 (34%)	4 (9,5%)	0,006
ХБП С3а-С5, n (%)	29 (32,6%)	19 (40,4%)	10 (23,8%)	0,112
ХСН III-IV ФК, n (%)	16 (18%)	12 (25,5%)	4 (9,5%)	0,051
ИМТ, кг/м ²	28,1 [25,7;31,6]	28,6 [25,9;31,5]	27 [25,2;32,1]	0,235
Масса тела:				
- норма, n (%)	57 (64%)	28 (59,6%)	29 (69%)	0,702
- ожирение	28 (31,5%)	15 (31,9%)	13 (31%)	
Положительный ПЦР на SARS-CoV-2, n (%)	83 (93,3%)	44 (93,6%)	39 (92,9%)	0,887
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7 [5;9]	6 [4;10]	7 [5;8,3]	0,425
Сатурация на воздухе, %	94 [92;96]	94 [90;95]	95 [92,75;96,3]	0,011

Продолжение Таблицы 4

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
Площадь вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК при поступлении: -до 25% (КТ-1), n (%) -25-50% (КТ-2), n (%) -51-75% (КТ-3), n (%) -более 75% (КТ-4), n (%)	20 (22,5%) 39 (43,8%) 27 (30,3%) 3 (3,4%)	14 (29,8%) 20 (42,6%) 11 (23,4%) 2 (4,3%)	6 (14,3%) 19 (45,2%) 16 (38,1%) 1 (2,4%)	0,097
Максимальная площадь вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК: - до 25% (КТ-1), n (%) -25-50% (КТ-2), n (%) -51-75% (КТ-3), n (%) -более 75% (КТ-4), n (%)	9 (10,1%) 30 (33,7%) 31 (34,8%) 19 (21,3%)	5 (10,6%) 13 (27,7%) 13 (27,7%) 16 (34%)	4 (9,5%) 17 (40,5%) 18 (42,9%) 3 (7,1%)	0,054
ОПП, n (%) -стадия 1, n (%) -стадия 2, n (%) -стадия 3, n (%) -время до ОПП	47 (52,8%)	29 (61,7%) 11 (23,4%) 7 (14,9%) 6 [1;11,3]		

Продолжение Таблицы 4

Параметры	Общая группа (n=89)	ОПП (n=47)	Нет ОПП (n=42)	p
Лечение				
Кислородотерапия, n (%)	35 (39,3%)	20 (42,6%)	15 (35,7%)	
Механическая вентиляция:				
- НИВЛ, n (%)	4 (4,5%)	4 (8,5%)	-	
- ИВЛ, n (%)	19 (21,3%)	16 (34%)	3 (7,1%)	0,0001
Медикаментозная терапия:				
- ГКС, n (%),	83 (93,3%)	44 (93,6%)	39 (92,9%)	0,887
-				
Антибактериальная терапия, n (%)	59 (66,3%)	39 (83%)	20 (47,6%)	0,0001
- ГИБП (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб), n (%)	32 (36%)	25 (53,2%)	7 (16,7%)	0,0001
- Диуретики, n (%)	26 (29,2%)	20 (42,6%)	6 (14,3%)	0,004
- иАПФ/БРА, n (%)	43 (48,3%)	19 (40,4%)	24 (57,1%)	0,092
- инотропные препараты, n (%)	14 (15,7%)	13 (27,7%)	1 (2,4%)	0,001
Перевод в ОРИТ, n (%)	27 (30,3%)	22 (46,8%)	5 (11,9%)	0,0001
Исходы:				
-выписаны, n (%)	54 (60,7%)	19 (40,4%)	35 (83,3%)	0,0001
-умерли, n (%)	35 (39,3%)	28 (59,6%)	7 (16,7%)	
Длительность госпитализации, дней	13 [10;18]	16 [11;21]	12 [10;15,3]	0,004

3.4 Уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении

Уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови, оцененный при поступлении в стационар, был достоверно выше у больных, у которых впоследствии развилось

ОПП (1,8 [1,5;2,1] нг/мл), чем у больных без ОПП (1,6 [1,3;1,7] нг/мл), $p=0,004$ (Рисунок 3).

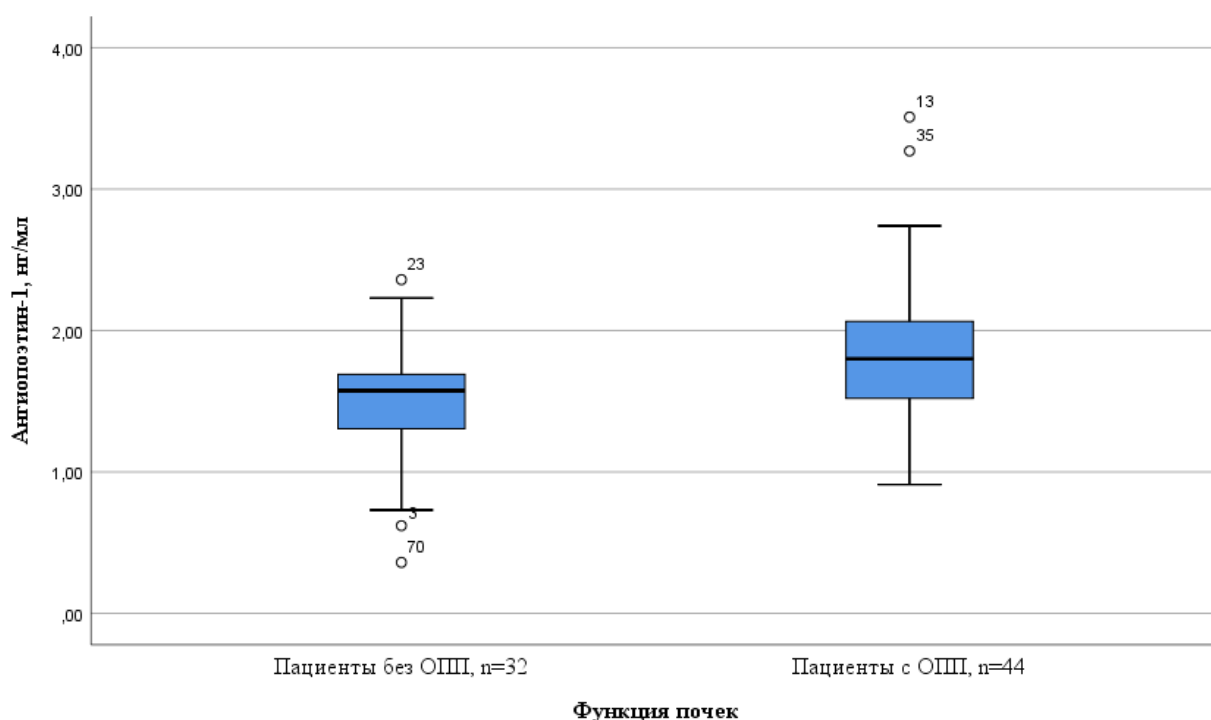


Рисунок 3 – Исходный уровень ангиопозитина-1 в сыворотке крови у больных COVID-19 с ОПП и без ОПП, n=76

Несмотря на то, что чаще всего (у 79,5%) у больных COVID-19 наблюдалась 1 стадия ОПП, наиболее неблагоприятным фактором для развития летального исхода являются более тяжелые (2 и 3) стадии ОПП. Исходный уровень ангиопозитина-1 в сыворотке крови у пациентов, у которых во время госпитализации отмечено развитие ОПП 2-3 стадий (1,9 [1,6;2,2] нг/мл), был выше, чем у пациентов без ОПП 1,6 [1,3;1,7] нг/мл, $p=0,008$ (Рисунок 4).

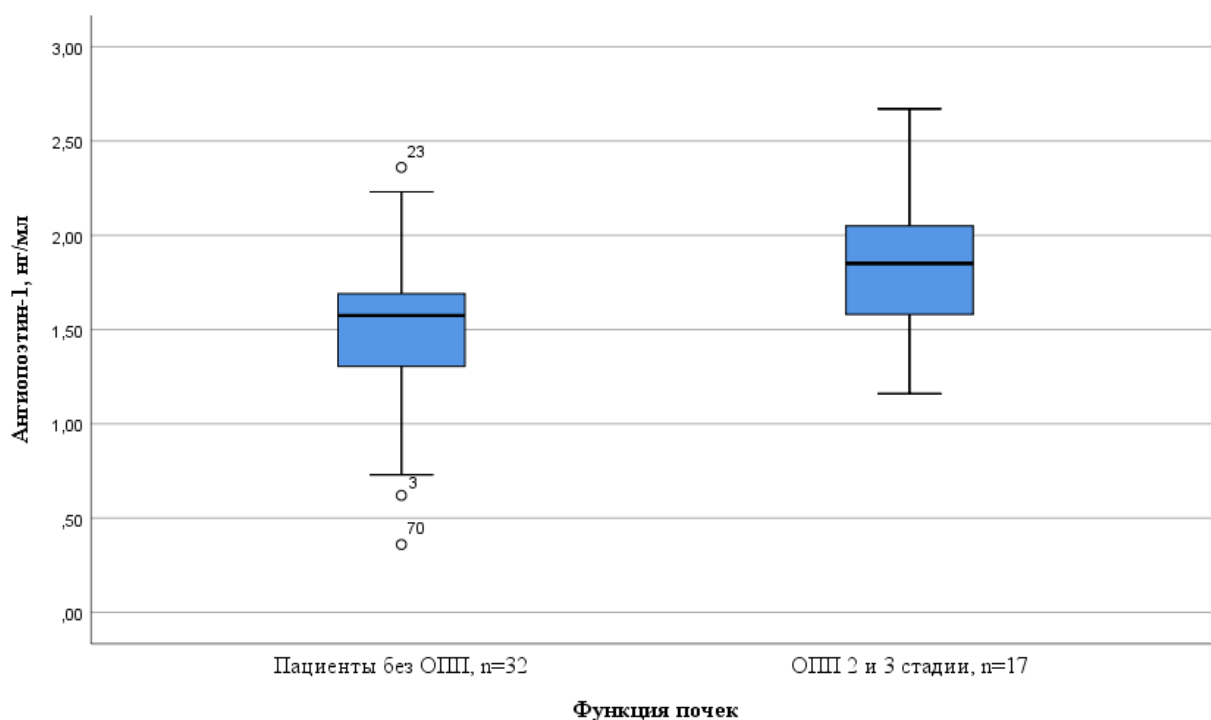


Рисунок 4 – Исходный уровень ангиопозтина-1 в сыворотке крови у больных COVID-19 с ОПП 2-3 стадий и без ОПП, n=76

Та же закономерность с более высокой исходной концентрацией ангиопозтина-1 в сыворотке крови отмечена у больных COVID-19, у которых возникла потребность в ИВЛ, по сравнению с пациентами, у которых ИВЛ не потребовалась – 1,9 [1,7;2,1] нг/мл vs 1,6 [1,4;1,8] нг/мл, $p=0,017$ (Рисунок 5). У больных с неблагоприятным исходом (умерших) уровень ангиопозтина-1 в сыворотке крови при поступлении был также достоверно выше (1,9 [1,7;2,3] нг/мл), чем у выживших больных (1,6 [1,3;1,7] нг/мл), $p=0,0001$ (Рисунок 6). Уровень ангиопозтина-1 в сыворотке крови повышался в среднем за 16 [9-22] дней до неблагоприятного исхода.

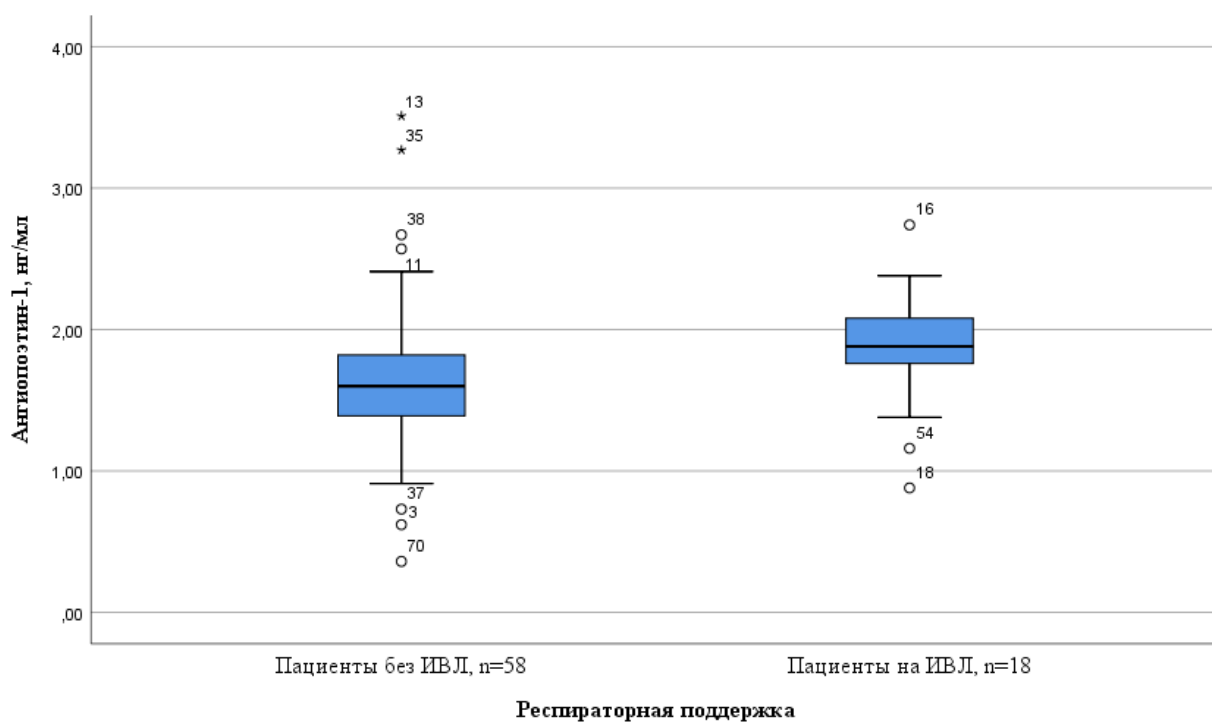


Рисунок 5 – Исходный уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови у пациентов в зависимости от необходимости проведения ИВЛ, n=76.

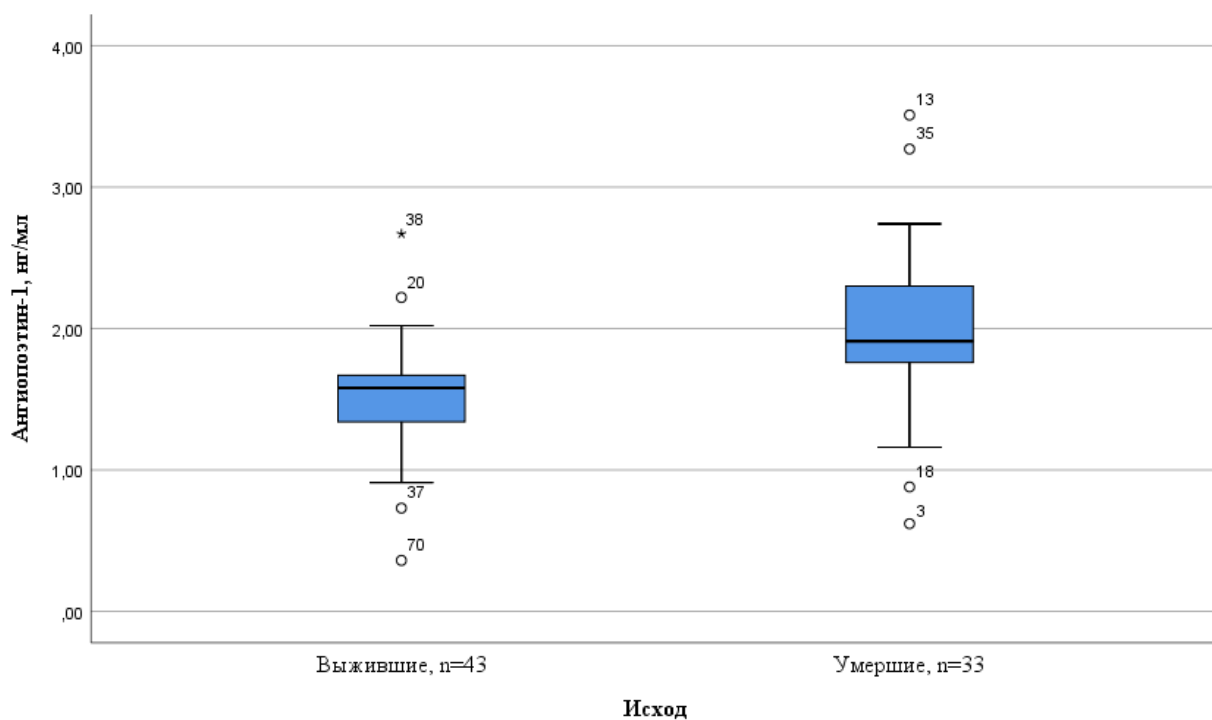


Рисунок 6 – Уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови при поступлении у выживших и умерших больных COVID-19, n=76

Были выявлены достоверные корреляции уровня ангиопоэтина-1 в сыворотке крови с максимальным уровнем СРБ во время нахождения в стационаре, гематологическими изменениями (корреляция с количеством лимфоцитов, максимальным Д-димером, минимальными тромбоцитами и фибриногеном), тяжестью почечного повреждения (максимальным уровнем креатинина, СКФ, стадиями ОПП), а также с потребностью в инотропной поддержке (Таблица 5).

Таблица 5 – Достоверные корреляционные взаимосвязи исходного уровня ангиопоэтина-1 сыворотки с другими клиническими и лабораторными показателями у больных COVID-19

Показатель	Корреляция Спирмена	р
Возраст	0,25	0,029
Перевод в ОРИТ	0,331	0,003
ИВЛ	0,276	0,016
Длительность госпитализации	0,281	0,014
Неблагоприятный исход	0,464	0,0001
Максимальный СРБ	0,258	0,024
Д-димер при поступлении	0,297	0,013
Максимальный Д-димер	0,338	0,003
Минимальные лимфоциты	-0,338	0,003
Минимальные тромбоциты	-0,411	0,0001
Минимальный альбумин	-0,358	0,004
Максимальный ЛДГ	0,334	0,003
Минимальный фибриноген	-0,229	0,047
Креатинин при госпитализации	0,401	0,0001
СКФ при госпитализации	-0,397	0,0001
Максимальный креатинин	0,452	0,0001
Минимальный СКФ	-0,434	0,0001
ОПП	0,336	0,003
Стадия ОПП	0,323	0,004
Инотропная поддержка	0,228	0,048

3.5 Уровень молекулы повреждения почек-1 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении

В группе больных COVID-19, у которых отмечено развитие ОПП во время госпитализации, наблюдалась тенденция к более низким показателям КИМ-1 в сыворотке крови при поступлении (770 [98,6;5962,9] нг/мл), чем в группе с сохранной функцией почек в течение всего периода наблюдения (5243,7 [1414,7;13516,4] нг/мл), $p=0,05$ (Рисунок 7 и 8).

Эта разница в исходной концентрации КИМ-1 в сыворотке становится особенно заметной при объединении ОПП 2 и 3 стадий. В объединенной группе больных (с ОПП 2-3 стадии) уровень КИМ-1 в сыворотке крови был значимо ниже 237 [94,2;4751,4] нг/мл, чем у больных без ОПП 5243,7 [1414,7;13516,4] нг/мл, $p=0,024$ (Рисунок 9).

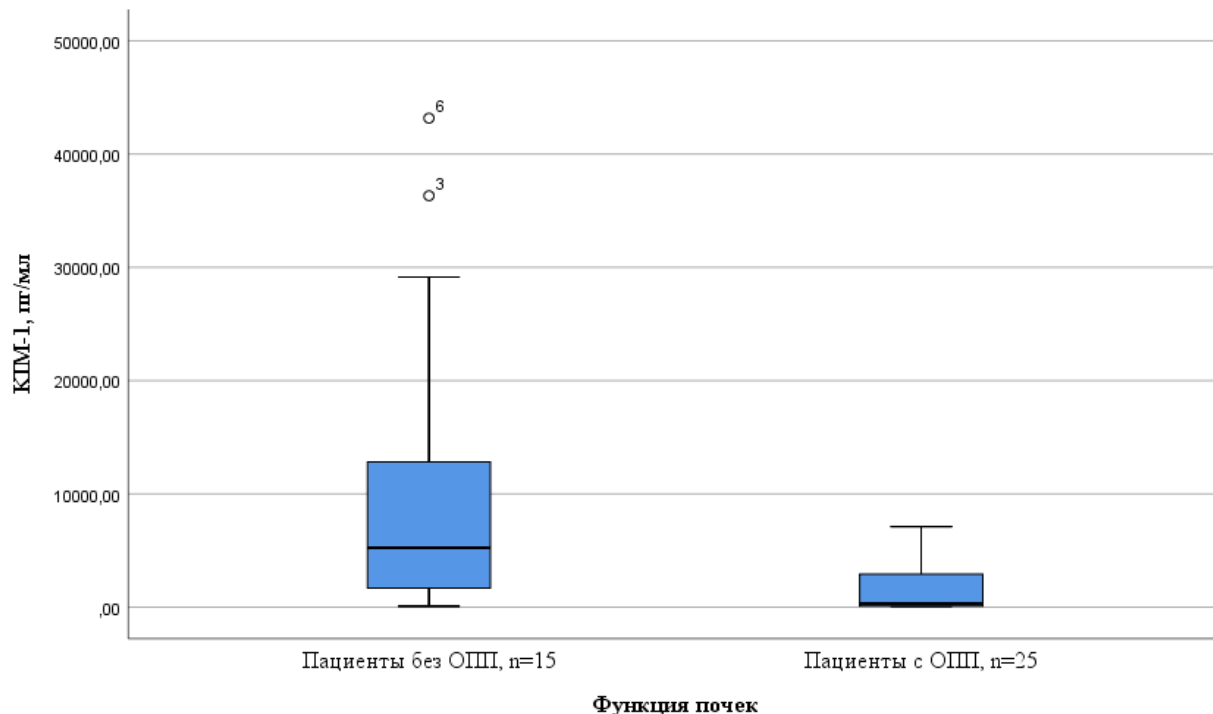


Рисунок 7 – Исходный уровень КИМ-1 в сыворотке крови у больных COVID-19, развивших в дальнейшем ОПП, и у пациентов без ОПП, n=40

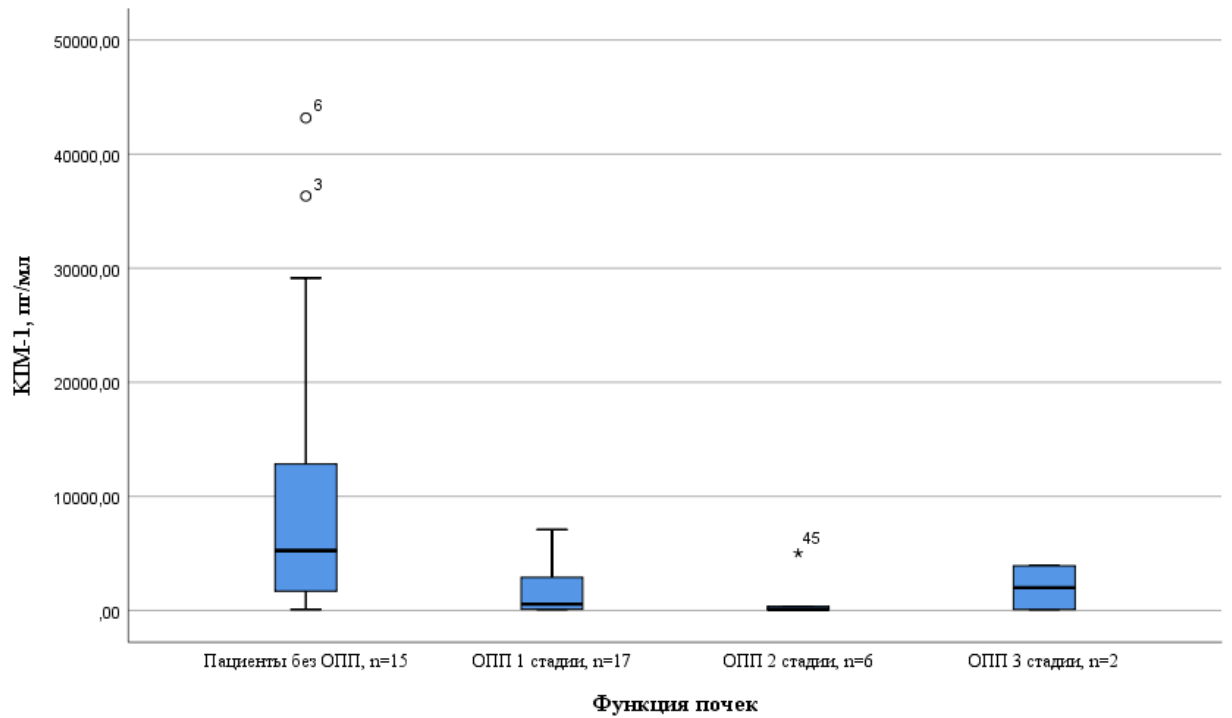


Рисунок 8 – Исходный уровень КИМ-1 в сыворотке крови у больных COVID-19 в зависимости от стадии ОПП, n=40

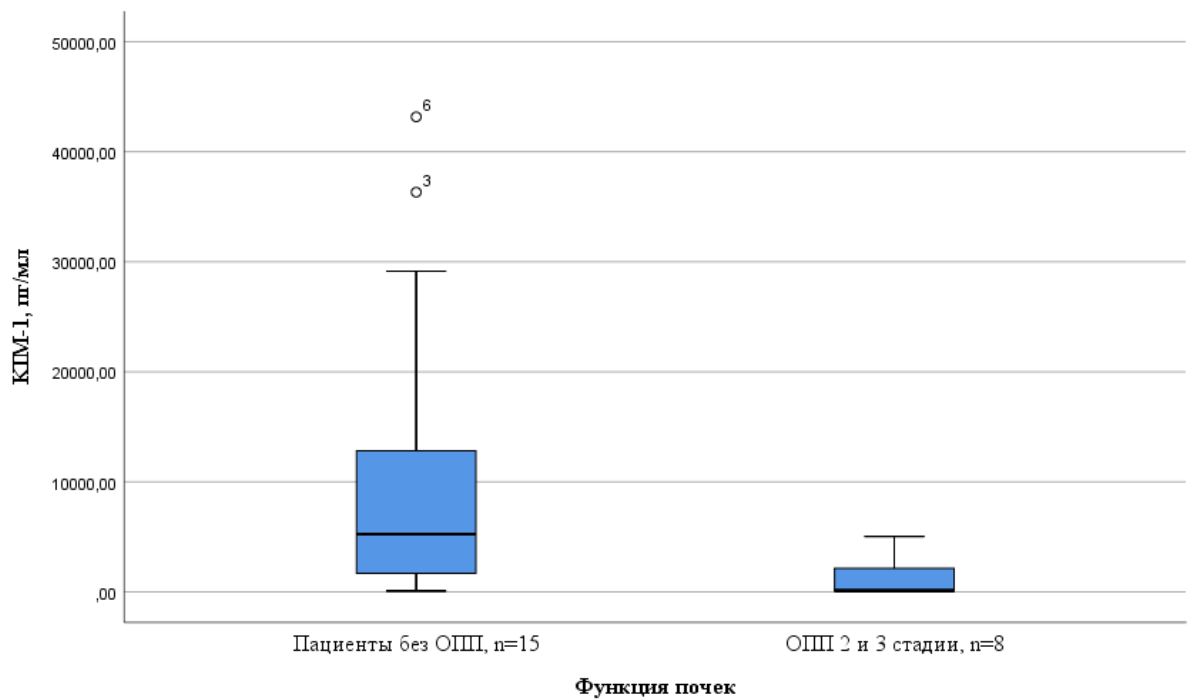


Рисунок 9 – Исходный уровень КИМ-1 в сыворотке крови у больных с ОПП 2-3 стадий и сохранной функцией почек, n=23

Достоверной разницы в исходном сывороточном уровне КИМ-1 у больных, которым потребовался перевод на ИВЛ, и у больных с другими вариантами респираторной поддержки выявлено не было (Рисунок 10). Также не обнаружено разницы по уровню КИМ-1 в сыворотке больных с благоприятным и неблагоприятным (летальным) исходом (Рисунок 11).

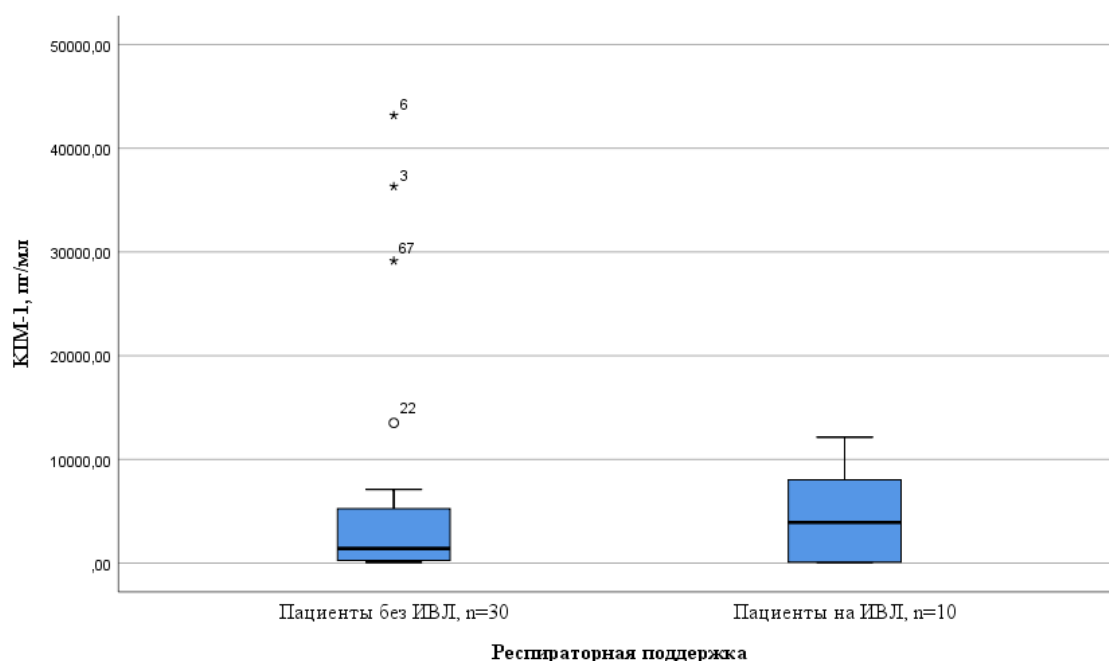


Рисунок 10 – Исходный уровень КИМ-1 в сыворотке крови у пациентов в зависимости от необходимости проведения ИВЛ, n=40

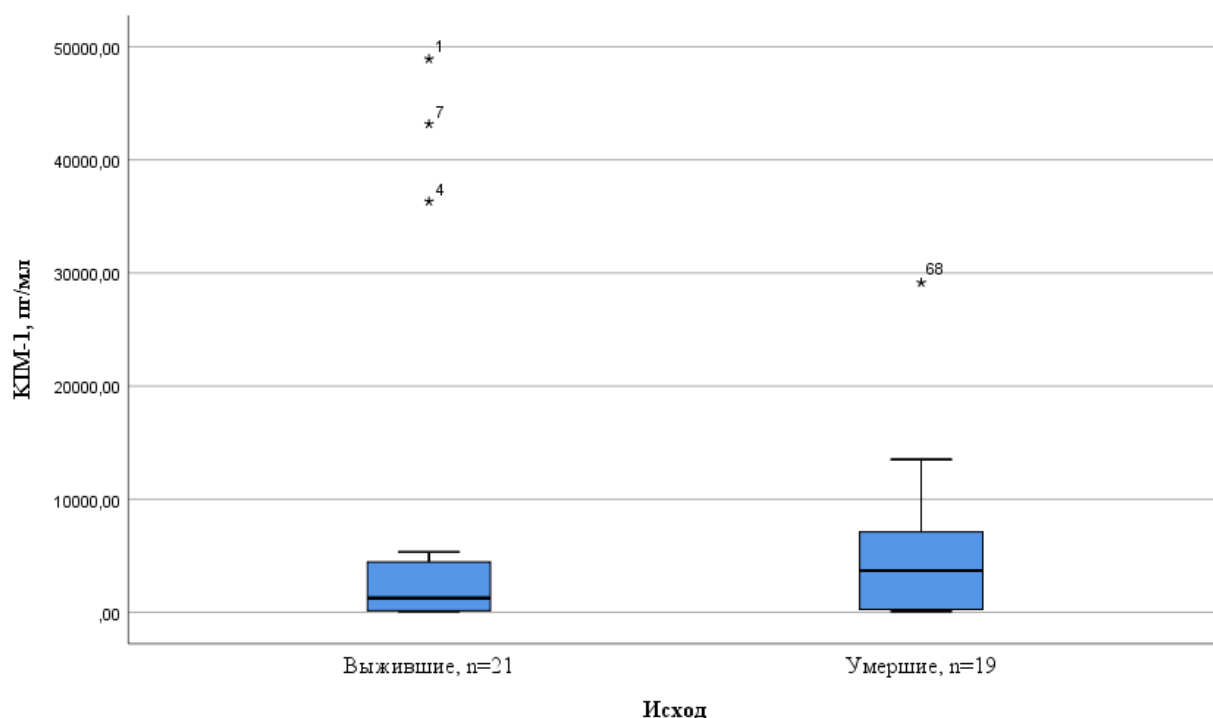


Рисунок 11 – Уровень КИМ-1 в сыворотке крови при поступлении у выживших и умерших пациентов с COVID-19, n=40

Были выявлены прямые достоверные корреляции между уровнем молекулы почечного повреждения-1 и концентрацией мембраноатакующего комплекса в сыворотке крови, уровнем фибриногена сыворотки крови, и обратная корреляция - со стадией почечного повреждения (Таблица 6).

Таблица 6 – Достоверные корреляционные взаимосвязи исходного уровня КИМ-1 сыворотки с другими клиническими и лабораторными показателями у больных COVID-19

Показатель	Корреляция Спирмена	p
Мембрано-атакующий комплекс	0,398	0,011
Фибриноген при поступлении	0,394	0,016
Максимальный фибриноген	0,375	0,017
Стадия ОПП	-0,316	0,047

3.6 Уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови госпитализированных больных COVID-19 при поступлении

В группе больных COVID-19 с ОПП отмечена тенденция к исходно более высокому показателю нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови при поступлении (18,1 [16,9;22,3] нг/мл), чем в группе со стойко сохранной функцией почек в течение всей госпитализации (17,5 [15,2;19,4] нг/мл) (Рисунок 12). Особенно высокий исходный уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке крови (20,8 [17,5;27,4] нг/мл) был отмечен у больных с ОПП 2 стадии (Рисунок 13). В объединенной группе пациентов с ОПП 2-3 стадии, исходный уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке составлял 19,1 [17,3;24,1] нг/мл по сравнению с группой больных с сохранной функцией почек – 18,1 [15,6;19,4] нг/мл, $p=0,045$ (Рисунок 14).

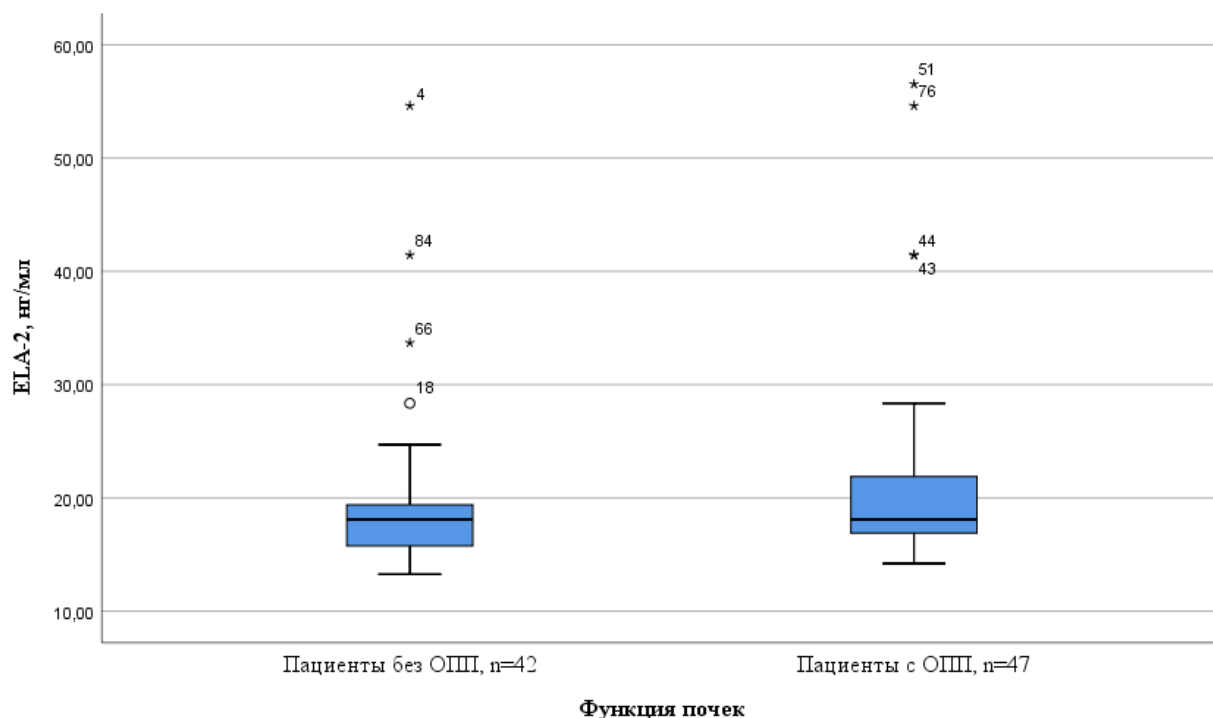


Рисунок 12 – Исходный уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови у больных COVID-19 с ОПП и без ОПП, n=89

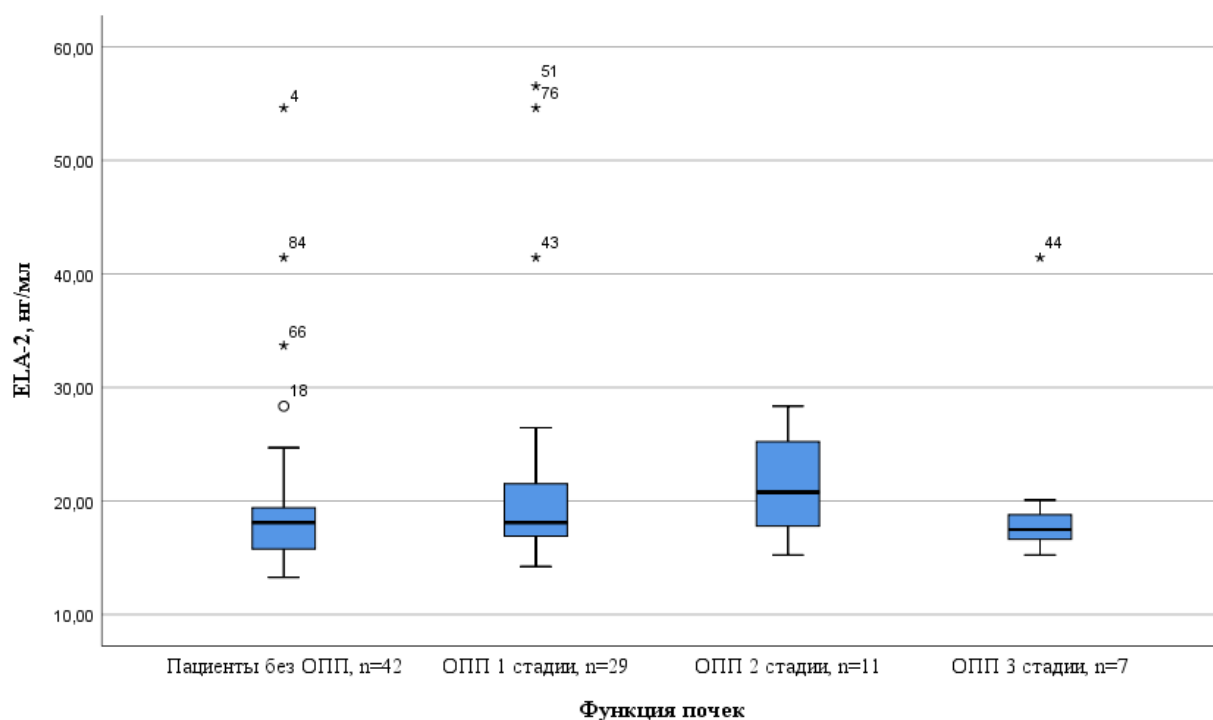


Рисунок 13 – Исходный уровень нейтрофильной эластазы-2 у пациентов с различной тяжестью ОПП, n=89

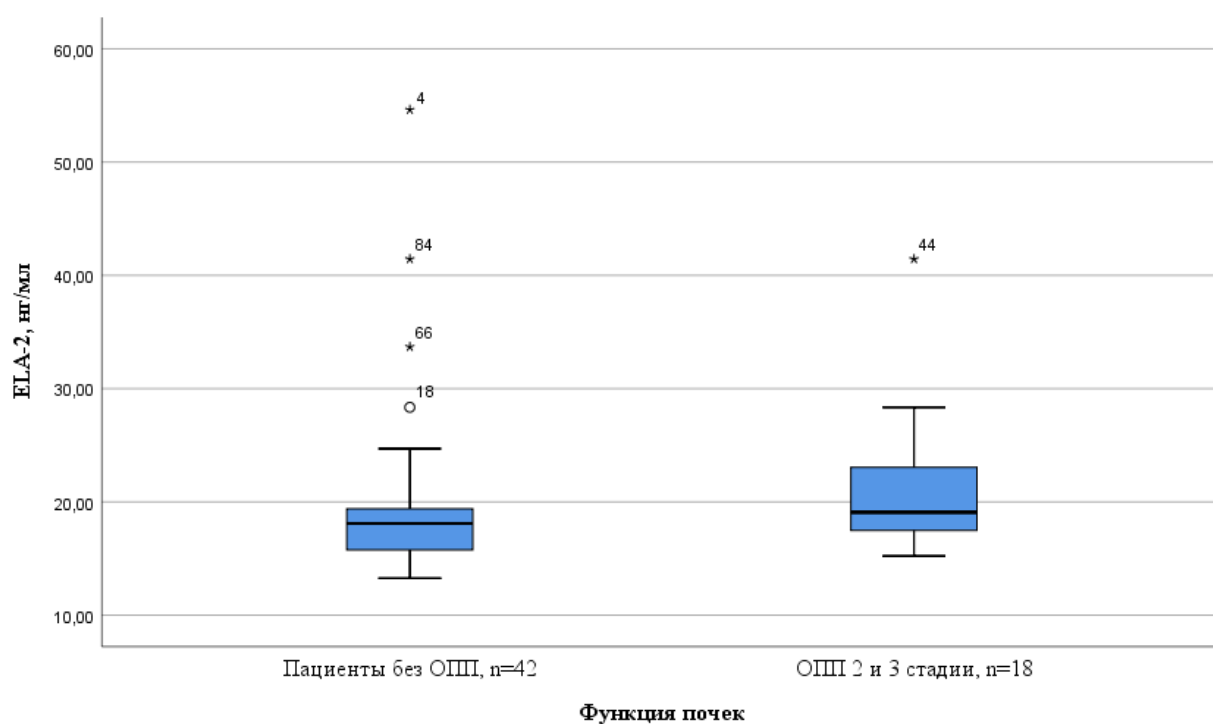


Рисунок 14 – Исходный уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови у больных с ОПП 2-3 стадий и сохранной функцией почек, n=89

У больных COVID-19 уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке крови при поступлении был выше у пациентов, которые в дальнейшем нуждались в ИВЛ (18,7 [17,5;22,1] нг/мл), чем у пациентов, которым ИВЛ не потребовалась (17,5 [15,8;21,5] нг/мл), $p=0,034$ (Рисунок 15). Однако не было получено достоверной разницы по уровню этого фактора в сыворотке крови в зависимости от исхода (выживших и умерших) (Рисунок 16).

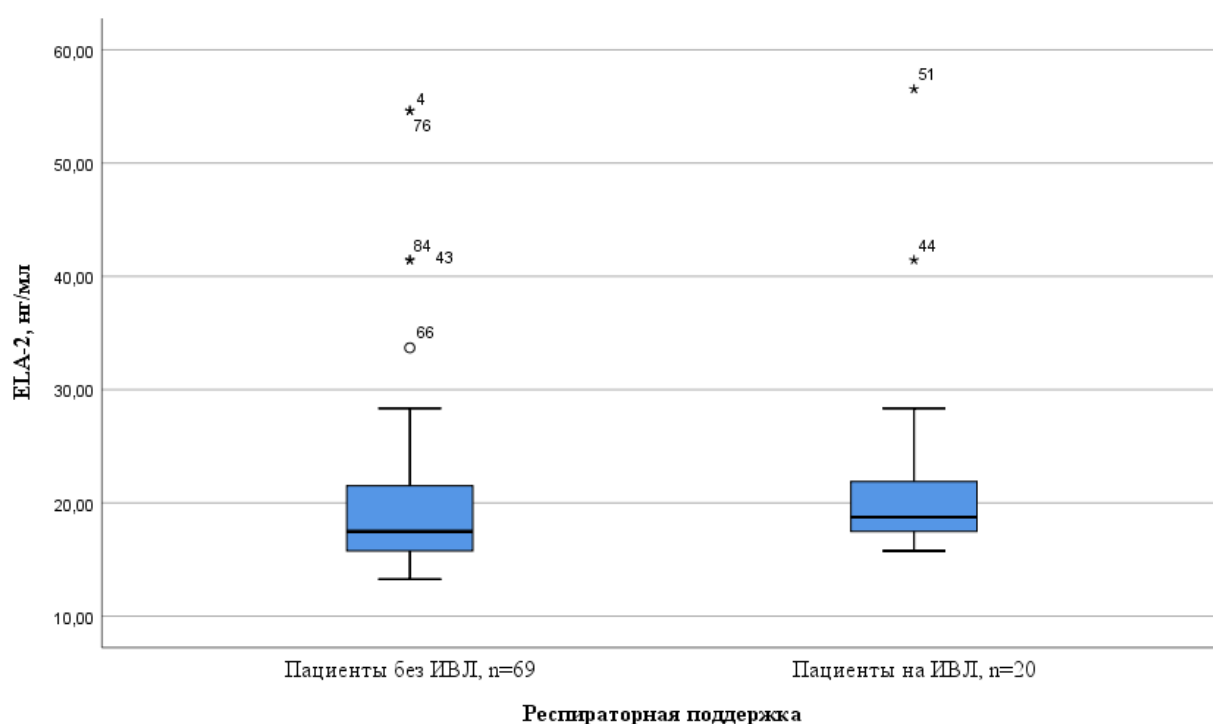


Рисунок 15 – Исходный уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови у пациентов в зависимости от необходимости проведения ИВЛ, n=89

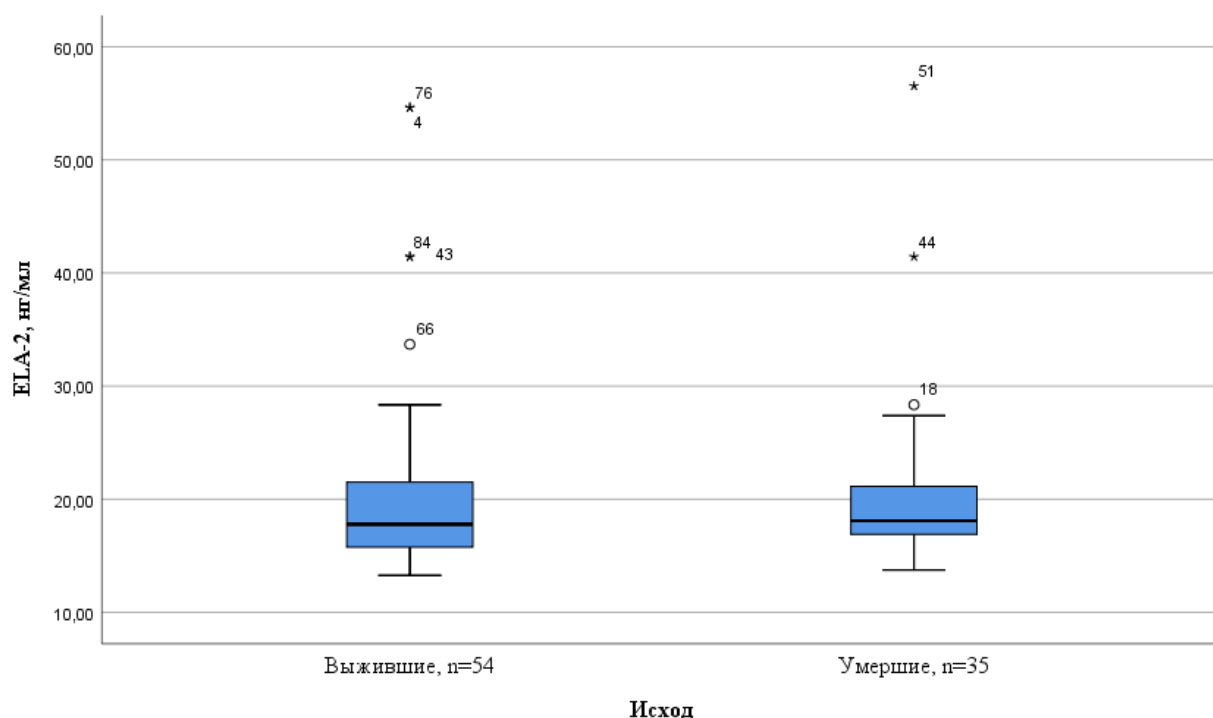


Рисунок 16 – Уровень нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови при поступлении у выживших и умерших больных COVID-19, n=89

Выявлены достоверные корреляции исходного уровня нейтрофильной эластазы-2 сыворотки крови с максимальными показателями острофазовых белков - СРБ, ЛДГ, показателем фибриногена, наличием протеинурии, потребностью в респираторной поддержке, а также стадией ОПП (Таблица 7).

Таблица 7 – Достоверные корреляционные взаимосвязи исходного уровня нейтрофильной эластазы 2 сыворотки с другими клиническими и лабораторными показателями у больных COVID-19

Показатель	Корреляция Спирмена	p
Респираторная поддержка, (оксигенотерапия/НИВЛ/ИВЛ)	0,235	0,027
Максимальный СРБ	0,254	0,016
Максимальный ЛДГ	0,255	0,016
Фибриноген, г/л	0,351	0,045
Протеинурия за все время госпитализации	0,306	0,046
Стадия ОПП	0,246	0,02

В общей группе больных, у которых определяли ангиопоэтин-1 и нейтрофильную эластазу-2, время с момента взятия образцов крови до развития ОПП составляло 6 [1,0 - 11,25] дней (указана медиана и интерквартильный размах). При ОПП 3 стадии это время составило 13 [11-16] дней; ОПП 2 стадии – 10 [6,0 - 13,0] дней; ОПП 1 стадии - 3 [1,0 - 6,8] дня (Рисунок 17).

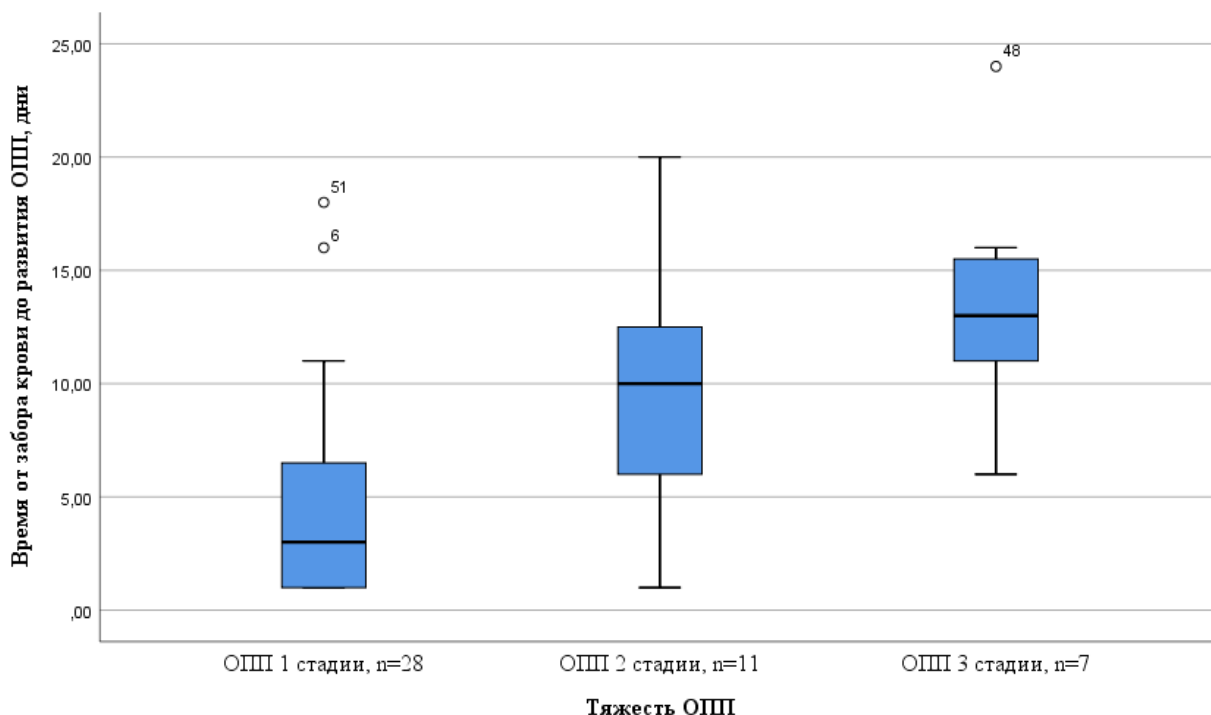


Рисунок 17 – Время с момента взятия образцов крови (ангиопоэтин-1 и нейтрофильная эластаза-2) до развития ОПП различных стадий

3.7 Уровень мембрано-атакующего комплекса в сыворотке крови госпитализированных больных COVID-19

Достоверных различий между уровнем мембрано-атакующего комплекса в сыворотке крови у пациентов с ОПП, развившемся во время госпитализации, и пациентов с сохранной функцией почек выявлено не было (Рисунок 18). Если рассматривать пациентов с различными стадиями ОПП, то в случае ОПП 3 стадии наблюдалась более высокое содержание мембрано-атакующего комплекса, отражающего активацию комплемента. Отмечалась также тенденция к более

высокому исходному уровню МАК у больных, которые впоследствии нуждались в респираторной поддержке (Рисунок 20). Различий в уровне МАК в сыворотке крови при поступлении у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом выявлено не было (Рисунок 21).

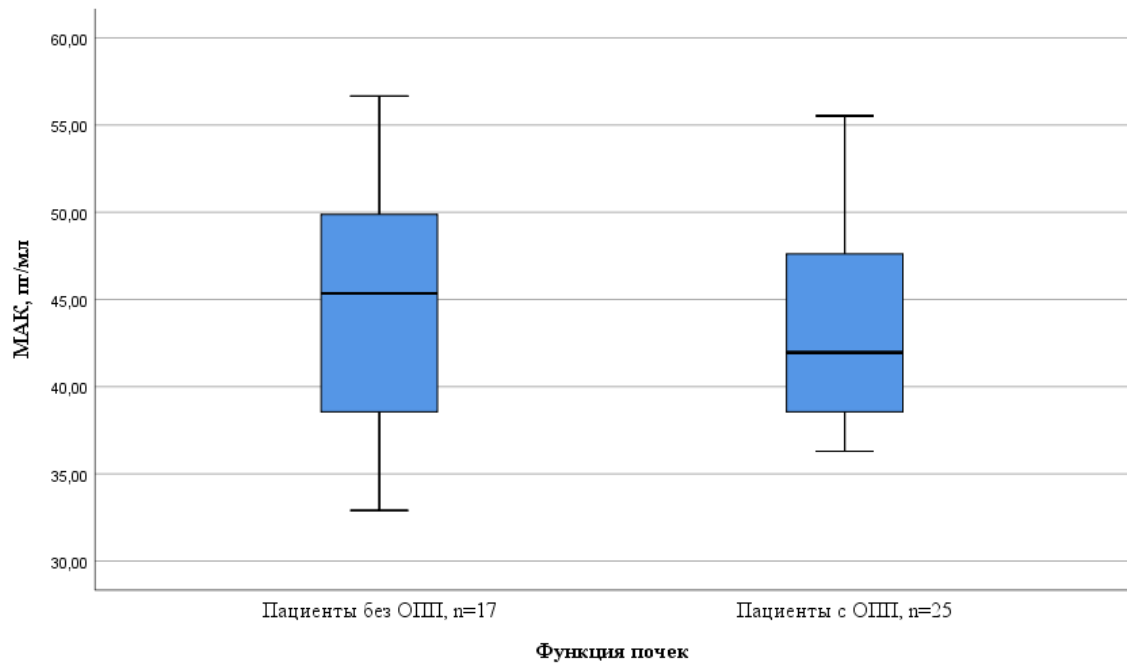


Рисунок 18 – Исходный уровень мембрано-атакующего комплекса у пациентов с ОПП и без ОПП, n=42

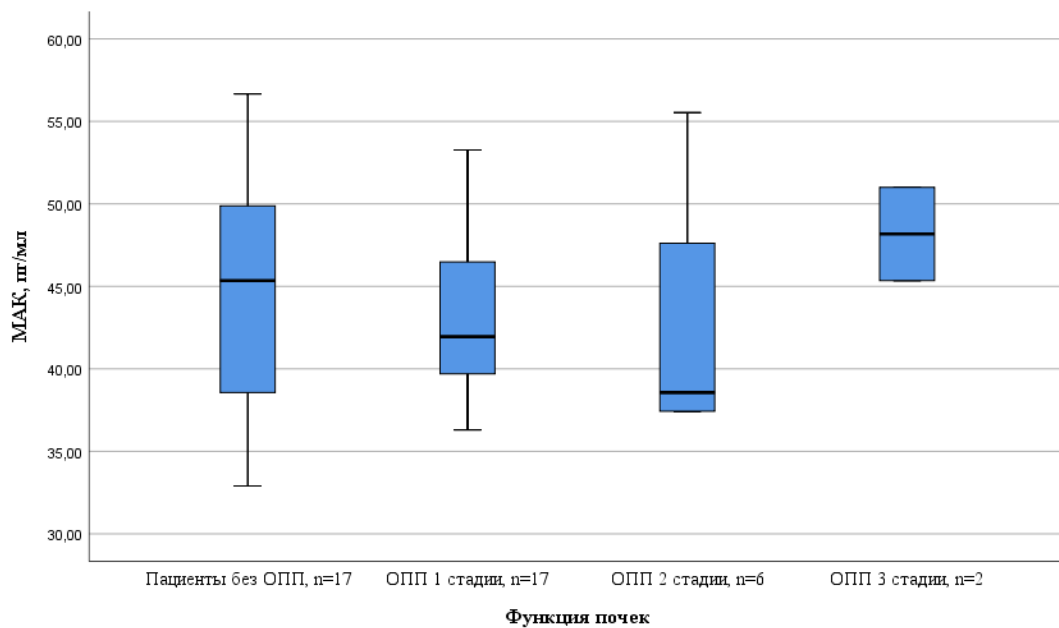


Рисунок 19 – Исходный уровень мембрано-атакующего комплекса у пациентов в зависимости от стадии ОПП, n=42

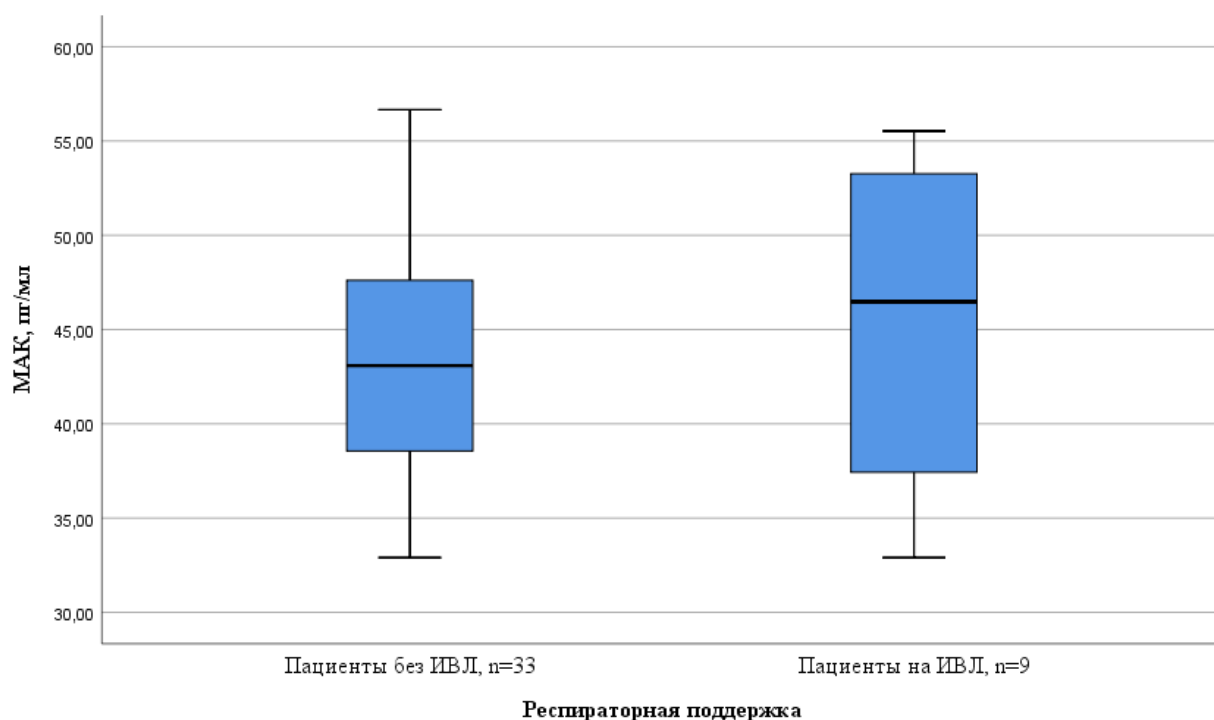


Рисунок 20 – Исходный уровень мембрано-атакующего комплекса у больных COVID-19 с различной потребностью в респираторной поддержке, n=42

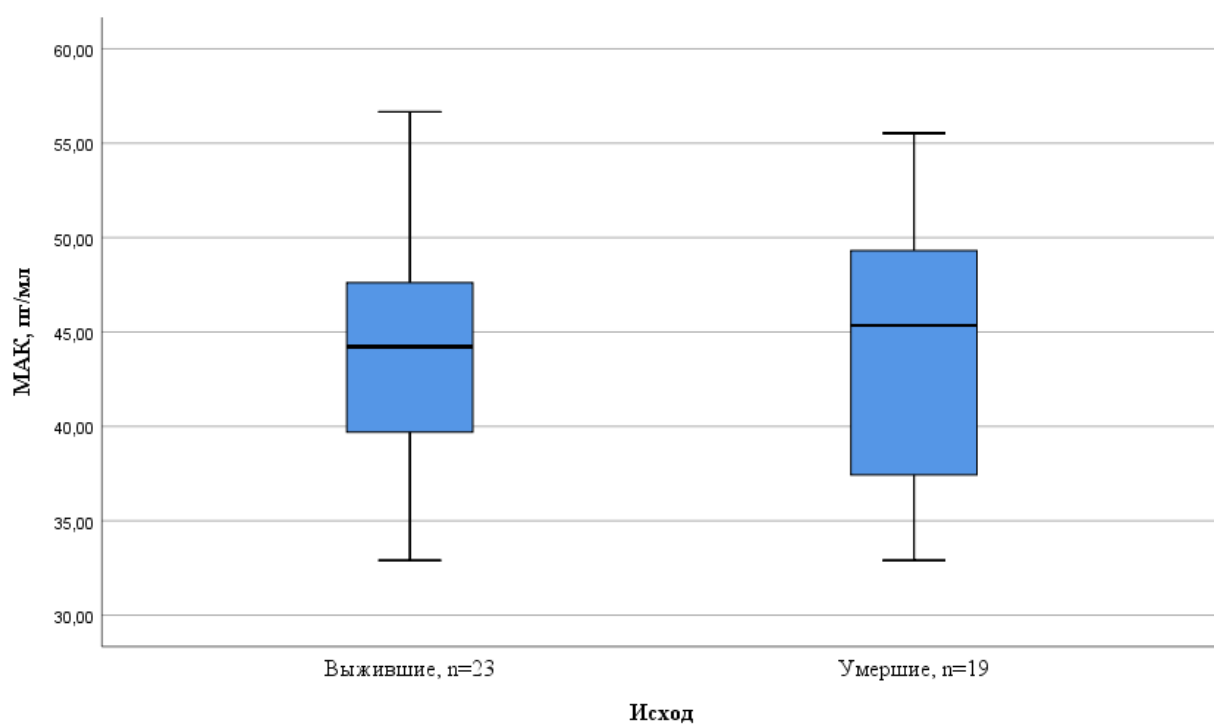


Рисунок 21 – Исходный уровень мембрано-атакующего комплекса в сыворотке крови при поступлении у выживших и умерших больных COVID-19, n=42

Достоверные корреляции показателя МАК в сыворотке крови были выявлены с уровнем КИМ-1 в сыворотке и количеством лейкоцитов при поступлении (Таблица 8).

Таблица 8 – Достоверные корреляционные взаимосвязи мембрано-атакующего комплекса

Показатель	Корреляция Спирмена	р
КИМ-1	0,398	0,011
Лейкоциты периферической крови при поступлении	0,492	0,001

В общей группе больных, у которых определяли КИМ-1 и мембрано-атакующий комплекс в сыворотке крови, время с момента взятия образцов крови до развития ОПП составляло 6 [1,0 -11,3] дней: для ОПП 2-3 стадий - 11,5 [8 -15] дней; ОПП 1 стадии – 3 [1 - 6,8] дня (Рисунок 22).

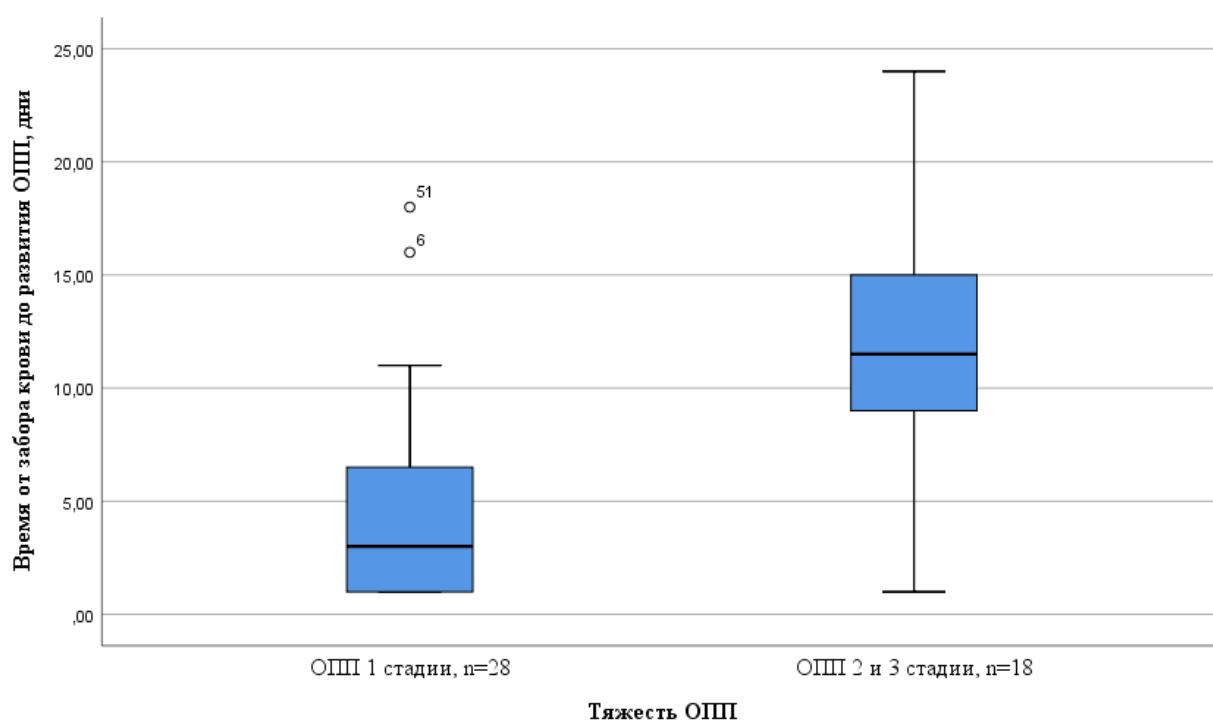


Рисунок 22 – Время с момента поступления и взятия образцов крови (КИМ-1 и МАК) до развития ОПП в зависимости от стадии ОПП

3.8 Монофакторный регрессионный анализ факторов риска острого почечного повреждения у госпитализированных больных COVID-19

По данным монофакторного регрессионного анализа, мужской пол повышал риск развития ОПП в 1,7 раз.

Из сопутствующих заболеваний наибольший риск в плане развития острого повреждения почек установлен у пациентов с ХСН III-IV ФК (в 5,6 раз), а также перенесенным ИМ в анамнезе (в 2,5 раза). Наличие у пациента АГ, ФП и ХБП повышали риск развития ОПП в 1,8 раз (95% ДИ 1,2-2,8), 1,9 раз (95% ДИ 1,2-3,1) и 1,8 раз (95% ДИ 1,2-2,7) соответственно (Таблица 9).

Тяжесть легочного поражения, более высокий уровень острофазовых белков и прокальцитонина, а также наличие протеинурии достоверно влияли на риск развития ОПП. Среди биомаркеров (ангиопоэтин-1, нейтрофильная эластаза и КИМ-1) следует отметить достоверное влияние исходного уровня ангиопоэтина-1 и КИМ-1 в сыворотке крови (пограничная значимость) на риск ОПП (Таблица 9).

Наибольшее влияние на риск ОПП в однофакторной модели оказывала потребность в инотропной поддержке: риск повышался в 13,7 раз. В меньшей степени риск ОПП был ассоциирован с необходимостью назначения антибактериальной терапии и потребности в ГИБП. Терапия препаратами аминохинолинового ряда, азитромицином и диуретиками повышали риск развития ОПП в 1,8 раз (95% ДИ 1,2-2,9), 1,9 (95% ДИ 1-2,8) и 1,8 раз (95% ДИ 1,1-2,6) соответственно. Терапия метформином, напротив, уменьшала риск повреждения почек (в 2,4 раза, 95% ДИ 0,3 – 0,9) (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели отношения шансов развития ОПП у госпитализированных больных COVID-19 в однофакторном регрессионном анализе

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	p
Мужской пол	1,7 (1,2-2,5)	0,003
Сопутствующие заболевания:		
АГ в анамнезе	1,8 (1,2-2,8)	0,006
ИМ в анамнезе	2,5 (1,4-4,5)	0,003
ХСН III-IV ФК в анамнезе	5,6 (2,8-11,2)	0,0001
ФП в анамнезе	1,9 (1,2-3,1)	0,011
ХБП С3а-С5 в анамнезе	1,8 (1,2-2,7)	0,008
Клинико-лабораторные данные на момент поступления:		
ЕLA2, нг/мл	1 (0,9-1,1)	0,313
Ang-1, нг/мл	5,7 (1,7-19,1)	0,005
МАК, пг/мл	0,9 (0,9-1,1)	0,572
КИМ-1, пг/мл	1 (1-1)	0,063
Худшие показатели клинико-лабораторных параметров во время госпитализации:		
Площадь вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК	1,6 (1,3-1,9)	0,0001
Минимальные лимфоциты	0,4 (0,3-0,7)	0,0001
Минимальные тромбоциты	0,9 (0,9-0,9)	0,0001
Максимальные тромбоциты	0,9 (0,9-0,9)	0,005
Максимальный СРБ	1,007 (1,005-1,01)	0,0001
Максимальный ферритин	1,001 (1-1,001)	0,002
Максимальная глюкоза	1,1 (1-1,2)	0,0001
Минимальный альбумин	0,9 (0,8-0,9)	0,0001
Минимальный калий	0,5 (0,3-0,6)	0,0001
Минимальный натрий	0,9 (0,9-0,9)	0,001

Продолжение Таблицы 9

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	р
Минимальный фибриноген	0,7 (0,6-0,8)	0,0001
Максимальный Д-димер	1,2 (1,1-1,2)	0,0001
Максимальный прокальцитонин	2,2 (1,1-4,3)	0,026
ПУ за все время госпитализации	1,8 (1,1-2,9)	0,021
Препараты, применяемые для лечения COVID-19 и его осложнений		
Антибактериальная терапия	3,9 (2,6-6,2)	0,0001
Глюкокортикостероиды	0,9 (0,7-1,5)	0,9
ГИБП	1,9 (1,3-3)	0,002
Гидроксихлорохин	1,9 (1,2-2,9)	0,011
Азитромицин	1,7 (1-2,8)	0,037
Диуретики	1,7 (1,1-2,6)	0,019
Метформин	0,6 (0,3 – 0,9)	0,022
Инотропная поддержка	13,7 (4,7-39,6)	0,0001
Респираторная поддержка	2,6 (2-3,3)	0,0001
Лечение в ОРИТ	14,1 (7,2-27,7)	0,0001
Длительность госпитализации, дней	1 (0,9-1)	0,249

3.9 Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска острого почечного повреждения и смерти у госпитализированных больных COVID-19

При проведении многофакторного регрессионного анализа независимым влиянием в отношении развития ОПП у больных COVID-19 обладали клинико-лабораторные факторы, представленные в Таблице 10. Влияние лекарственных препаратов оценивали отдельно (Таблица 11).

Таблица 10 – Факторы риска ОПП в многофакторной регрессионной модели

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	р
Мужской пол	2,1 (1,4-3,1)	0,0001
ХСН III-IV ФК	4 (1,9-8,2)	0,0001
Минимальное количество ЛФ	0,005 (0-0,9)	0,049
Ангиопоэтин-1	5,8 (1,7-20)	0,006
Минимальный уровень фибриногена	0,2 (0,1-0,8)	0,002
Протеинурия за все время госпитализации	1,2 (1,1-1,4)	0,049
Необходимость респираторной поддержки	2,2 (1,7-2,9)	0,0001

Таблица 11 – Факторы риска ОПП среди лекарственных препаратов в многофакторной регрессионной модели

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	р
Метформин	0,4 (0,2-0,7)	0,002
Антибактериальные препараты	1,9 (1,1-3,3)	0,019

На риск развития ОПП влияли следующие группы факторов:

1. Мужской пол;
2. ХСН III-IV функционального класса, которая, по-видимому, вносила вклад в развитие системной гипоксии;
3. Потребность в респираторной поддержке;
4. Выраженность лимфопении за время госпитализации;
5. Повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции на момент госпитализации – ангиопоэтина-1;
6. Коагулопатия потребления (минимальный уровень фибриногена за время госпитализации);
7. Появление протеинурии;

8. Необходимость присоединения к терапии антибактериальных/нефротоксичных препаратов;

9. Терапия Метформином.

Для поиска факторов риска развития тяжелых стадий ОПП (2 и 3 стадии) были выбраны клиничко-лабораторные факторы, которые можно оценить при поступлении в стационар. При проведении логистического регрессионного анализа независимыми предикторами тяжелых стадий ОПП у больных COVID-19 являлись исходный уровень нейтрофильной эластазы-2 сыворотки крови и расчетный показатель $pСКФ_{СКД-EP1}$ при поступлении (Таблица 12).

Таблица 12 – Факторы риска ОПП 2 и 3 стадий у больных COVID-19 в многофакторной регрессионной модели

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	p
Нейтрофильная эластаза-2	1,2 (1,02-1,3)	0,015
$pСКФ_{СКД-EP1}$ при поступлении	0,9 (0,87-0,9)	0,003

3.10 Оценка факторов риска летального исхода у больных COVID-19

Независимыми факторами риска смерти у больных COVID-19 являлись (Таблица 13,14):

1. СД 2 типа;
2. Потребность в ИВЛ;
3. Развитие ОПП;
4. Терапия Метформином и ГКС оказывали протективный эффект, снижая риск смерти в 3,2 и 2,7 раз, соответственно.

В монофакторной регрессионной модели присоединение ОПП повышало риск смерти в 3,7 [95% ДИ 2,1-6,6] раз, $p=0,001$; при ОПП 1 стадии - в 1,4 [95% ДИ 0,9 -2,2] раз, $p=0,119$; ОПП 2 и 3 стадии – в 5,4 [95% ДИ 2,8-10,7] раз, $p=0,001$ (Таблица 15).

Таблица 13 – Факторы риска смерти больных COVID-19 (многофакторная регрессия Кокса)

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	р
Возраст старше 74 лет	1 (1-1)	0,49
СД2	2,1 (1,3-3,4)	0,003
Потребность в респираторной поддержке	6,5 (3,9-10,9)	0,000
ОПП	1,9 (0,9-3,7)	0,057

Таблица 14 – Лекарственные препараты, влияющие на прогноз COVID-19 в регрессии Кокса

Фактор	ОШ (95% ДВИ)	р
Метформин	0,3 (0,1-0,8)	0,016
ГКС	0,4 (0,1-1)	0,058

Таблица 15 – Монофакторный анализ риска смерти в регрессии Кокса

Фактор	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ОШ	95% ДИ для ОШ		Значимость, р
				Нижняя	Верхняя	
ОПП	0,3	21,1	3,7	2,1	6,6	0,000
ОПП 1 стадии	0,2	2,4	1,4	,9	2,2	0,119
ОПП 2-3 стадий	0,3	24,1	5,4	2,8	10,7	0,000

3.11 Информативность лабораторных показателей для прогнозирования острого почечного повреждения у больных COVID-19

По данным многофакторной логистической регрессии независимым фактором риска развития ОПП был уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови при поступлении, а в прогнозировании ОПП тяжелых стадий – нейтрофильная эластаза сыворотки крови. Кроме того, в монофакторном анализе помимо ангиопоэтина-1 значимость в прогнозировании риска ОПП продемонстрирована и для КИМ-1, следовательно, эти факторы могут быть использованы как биомаркеры, прогнозирующие почечное повреждение при COVID-19.

Для определения информативности ангиопэтина-1 в сыворотке крови как фактора риска развития ОПП через 6 суток проведен ROC анализ, было показано, что чувствительность этого показателя в концентрации более 1,66 нг/мл составляет 66%, а специфичность 68,8%, AUC 0,69 для прогнозирования ОПП (Таблица 16, Рисунок 23).

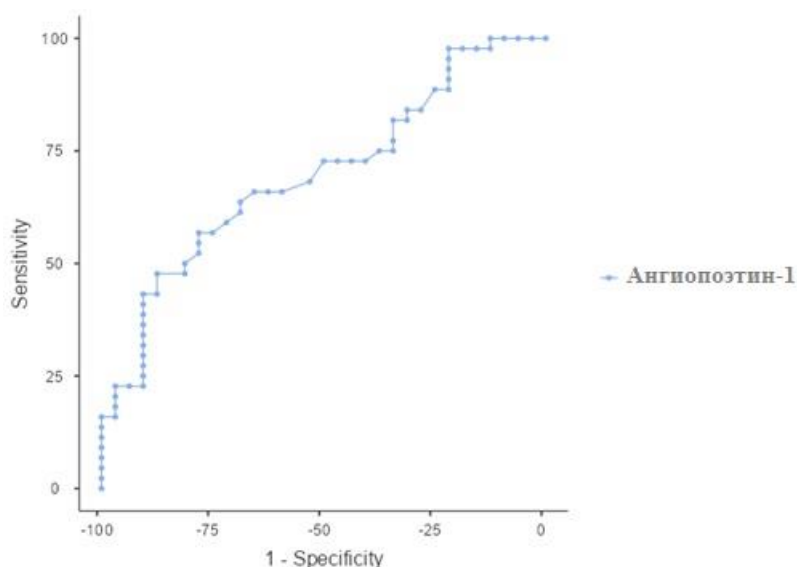


Рисунок 23 – Площадь под кривой для Ангиопэтина-1

Таблица 16 – Показатели площади под кривой, чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности для различных концентраций Ангиопэтина-1 в сыворотке крови

Cut-point	Чувствительность,%	Специфичность,%	PPV (%)	NPV (%)	AUC
1,65	65,9	65,6	72,5	58,3	0,69
1,66	63,6	68,6	73,7	57,9	0,69
1,68	59,1	71,9	74,3	56,1	0,69
1,7	56,8	75	75,8	55,8	0,69
1,76	56,8	78,1	78,1	56,8	0,69
1,78	54,6	78,1	77,4	55,6	0,69

Для факторов КИМ-1 и нейтрофильной эластазы-2 сыворотки также были оценены точки отсечения (Cut point) – та концентрация маркера, выше или ниже

которой можно с высокой точностью прогнозировать развитие ОПП. Определение наиболее информативного уровня КИМ-1 и нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Показатели площади под кривой, чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности для различных концентраций КИМ-1 и нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови

Cut-point	Чувствительность, %	Специфичность, %	PP V (%)	NP V (%)	AU C
КИМ-1					
770,63	93,3	48	51,9	92,3	0,72
905,1	93,3	52	53,9	92,9	0,72
Нейтрофильная эластаза 2					
20,075	53,4	84,6	60	78,6	0,67

Наибольшей информативностью в прогнозировании ОПП обладает концентрация КИМ-1 менее 905,1 нг/мл с чувствительностью 93,3% и специфичностью 52%, площадь под кривой 0,728, а для нейтрофильной эластазы более 20,07 нг/мл с чувствительностью 53,4% и специфичностью 84,6% в определении ОПП 2-3 стадии. Однако для этих факторов, оцененных отдельно, отмечался низкий показатель чувствительности (нейтрофильная эластаза 2), либо специфичности (КИМ-1).

Для оценки влияния ELA-2 и КИМ-1 на ангиопоэтин-1 и на риск ОПП среди маркеров был проведен медиаторный анализ. Согласно этому анализу, повышенный показатель ангиопоэтина-1 в сыворотке крови при поступлении позволяет прогнозировать наибольший процент (95-99%) случаев ОПП. Показатели КИМ-1 и нейтрофильной эластазы 2 имеют самостоятельное влияние на риск ОПП, не влияя на уровень ангиопоэтина-1 (процесс эндотелиальной дисфункции). Таким образом, добавление к ангиопоэтину-1 показателей

нейтрофильной эластазы или KIM-1 может улучшить прогностическую ценность модели риска ОПП и увеличить процент диагностики до 100% (Таблица 20).

Таблица 18 – Вклад ангиопоэтина-1 и нейтрофильной эластазы сыворотки в прогнозирование ОПП

Влияние факторов	Переменная	Вклад	95% ДИ для вклада		Значимость, р	Вклад, %
			Нижняя	Верхняя		
Оценка влияния						
Ang1→ELA2	a	0,9	-1,7	2,0	0,882	
ELA2→ ОПП	b	0	0	0	0,068	
Ang1→ОПП	c	0,1	0,1	0,5	0,001	
Медиаторный анализ						
Опосредованный	$a \times b$	0	0	0	0,882	0,9
Прямой	c	0,1	0,1	0,5	0,001	99,1
Общий	$c + a \times b$	0,1	0,1	0,5	0,001	100

Таблица 19 – Вклад показателей ангиопоэтина-1 и KIM-1 сыворотки в прогнозирование ОПП

Влияние факторов	Переменная	Вклад	95% ДИ для вклада		Значимость, р	Вклад, %
			Нижняя	Верхняя		
Оценка влияния						
KIM1→ Ang1	a	8,65e-6	-2,06e-5	1,33e-5	0,675	
Ang1→ОПП	b	0,1	0	0,5	0,04	
KIM1→ОПП	c	6,52e-6	-3,17e-5	-6,08e-6	0,004	
Медиаторный анализ						
Опосредованный	$a \times b$	2,24e-6	-5,31e-6	3,47e-6	0,681	4,7
Прямой	c	6,52e-6	-3,17e-5	-6,08e-6	0,004	95,3
Общий	$c + a \times b$	6,87e-6	-3,32e-5	-6,32e-6	0,004	100

Учитывая независимое влияние на ОПП показателей КИМ-1 и нейтрофильной эластазы 2, ROC-анализ был проведен также для их сочетания, проведена оценка информативности трех моделей:

1. Модель 1 – сочетание ангиопоэтина-1 и нейтрофильной эластазы-2;
2. Модель 2 – сочетание ангиопоэтина-1 и КИМ-1;
3. Модель 3 – сочетание всех трех маркеров.

Модель 1, включающая ангиопоэтин-1 и нейтрофильную эластазу сыворотки, имеет площадь под кривой 0,732 [95%ДИ 0,6-0,9], $p=0,001$ (чувствительность 83,3%, специфичность 76,9%). Модель 2, включающая уровень ангиопоэтина-1 и КИМ-1 сыворотки, имеет площадь под кривой 0,833 [95%ДИ 0,7-0,9], $p=0,001$ (чувствительность 83,3%, специфичность 76,9%), таким образом добавление к ангиопоэтину КИМ-1 значительно увеличивало информативность ангиопоэтина-1 (Рисунок 24).

Модель 3, включающая все три маркера (ангиопоэтин-1, КИМ-1 и нейтрофильную эластазу), имеет площадь под кривой 0,808 [95%ДИ 0,6 -0,9], $p=0,003$ и не демонстрирует преимущества перед моделью 2. Хотя все модели обладают достаточно высокой информативностью, данные ROC-анализа демонстрируют, что для прогнозирования ОПП при COVID-19 достаточно определить в сыворотке крови два маркера - ангиопоэтин-1 и КИМ-1 при поступлении пациента в стационар.

Таблица 20 – Показатели площади под кривой, чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности для различных предсказательных моделей

Cut-point	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV (%)	NPV (%)	AUC
Ang1+KIM1	83,3	76,9	86,9	71,4	0,833
Ang1+нейтрофильная эластаза 2	78,6	64,5	75	68,9	0,732

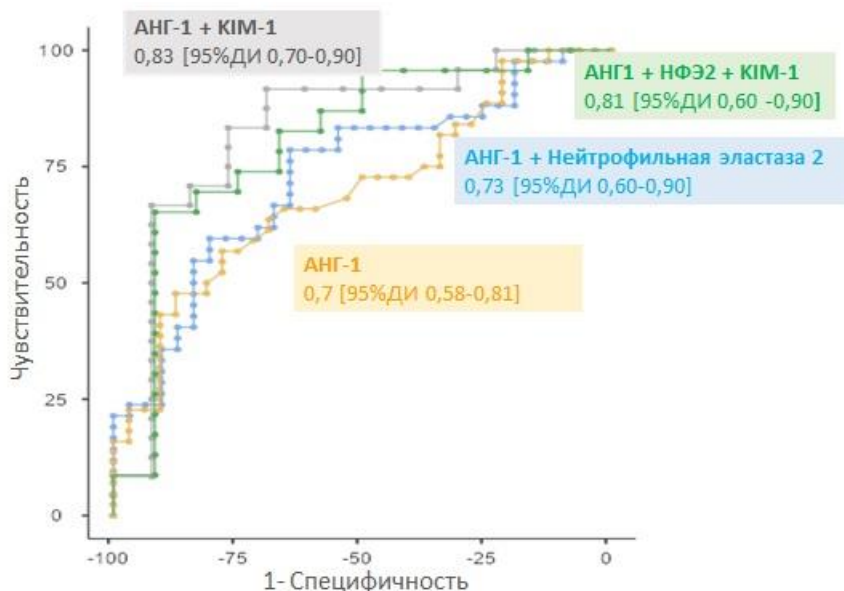


Рисунок 24 – Площадь под кривой для модели 1 (ангиопоэтин-1+нейтрофильная эластаза) и модели 2 (ангиопоэтин-1+КИМ-1 в сыворотке крови)

3.12 Клиническое наблюдение

Пациент А. 79 лет поступил в Клинику с жалобами на одышку и повышение температуры тела. В связи с признаками дыхательной недостаточности (сатурация крови кислородом 88% на воздухе в покое) пациенту была начата оксигенотерапия. Площадь поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составила от 50 до 75%. Среди сопутствующих заболеваний у пациента отмечались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. В анализах крови при поступлении отмечалось повышение уровня СРБ до 110 мг/л, уровень сывороточного креатинина составил 140 мкмоль/л. Уровень ангиопоэтина-1 при поступлении был 1,78 нг/мл, уровень КИМ-1 – 107,99 пг/мл. Максимальный уровень СРБ за все время госпитализации – 329 мг/мл. Несмотря на проводимую терапию системными ГКС и ГИБП (левилимаб),

спустя 6 дней после госпитализации в связи с усугублением дыхательной недостаточности и потребностью в механической вентиляции легких пациент был переведен в ОРИТ, а через 11 дней у пациента развилось острое повреждение почек 2 стадии. В связи с присоединением бактериальной инфекции пациенту проводилась антибактериальная терапия, в том числе ванкомицином и колистином. Спустя 17 дней с момента поступления пациент умер.

Пациент С. 65 лет поступил в Клинику с жалобами на сухой кашель, одышку, повышение температуры тела. Сатурация при поступлении была 96% на воздухе. Площадь поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении была 25-50%, однако в дальнейшем поражение легочной ткани прогрессировало до 50-75%. Среди сопутствующих заболеваний у пациента были декомпенсированный цирроз печени в исходе алкогольного гепатита, а также хроническая болезнь почек С3а. При поступлении в анализах крови у пациента отмечалось умеренное повышение СРБ (до 23 мг/л), которое являлось максимальным за все время госпитализации, уровни ангиопоэтина-1 и КИМ-1 составили 3,27 нг/мл и 256,1 пг/мл, соответственно. Уровень сывороточного креатинина при поступлении составил 157 мкмоль/л. Пациенту проводилась терапия системными ГКС и ГИБП (олокизумаб), однако, дыхательная недостаточность и поражение легочной ткани продолжали прогрессировать (максимальная площадь поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составила 50-75%), что потребовало проведения респираторной поддержки посредством назальных канюль. Спустя 2 дня после госпитализации у пациента развилось ОПП 1 стадии. В связи с нарастанием отечного синдрома в рамках цирроза печени пациенту проводилась диуретическая терапия фуросемидом и верошпироном. Спустя 3 недели после госпитализации пациент умер.

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют прогностическое значение выбранной нами модели, включающей ангиопоэтин-1 и КИМ-1, а также неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития ОПП таких сопутствующих заболеваний, как ХСН и ХБП. Кроме того, данные

клинические наблюдения демонстрируют неблагоприятное влияние ОПП в отношении исхода.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Частота ОПП в нашей когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19 составила 38%, что согласуется с данными исследований, проведенных во время первой волны пандемии.[3], [6], [43], [44] Так, в работе Chan L и соавт. частота ОПП составила 43,5%.[260] В исследовании Feng X и соавт. острое почечное повреждение наблюдалось у 30,7% больных с COVID-19.[261] В небольшом когортном французском исследовании, в которое включали пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, ОПП развилось в 80,3% случаев.[262] Однако, в нашей группе пациентов преобладали больные со средне-тяжелой и тяжелой формой коронавирусной инфекции, половина (50,4%) из них нуждались в той или иной форме респираторной поддержки, что могло бы привести к увеличению частоты ОПП. Тем не менее, значимого нарастания случаев ОПП за период с 2020 по 2021 годы не произошло. Возможно, причиной является изменение схем терапии с внедрением иммуносупрессивных, в том числе генно-инженерных, препаратов, что могло повлиять и на частоту развития ОПП.

Согласно полученным нами данным ОПП являлось независимым фактором риска смерти больных COVID-19. Риск смерти в группе больных ОПП тесно связан с тяжестью поражения почек. Развитие ОПП 2,3 стадий повышало риск смерти в 5,4 раза, что согласуется с мировыми данными. Например, по результатам мета-анализа Ali H было установлено, что развитие тяжелого повреждения почек повышает смертность в 4,2 раза.[3], [43] В мета-анализе Lin L и соавт. было показано, что ОПП повышает риск смерти в 11 раз.[45] В нашей группе пациентов ОПП 1 стадии повышает риск неблагоприятного исхода в 1,4 раза, в то время как тяжелое повреждение почек (ОПП 2-3 стадий) – в 5,4 раза. В работе Cheng Y и соавт. ОПП 1, 2 и 3 стадий повышали риск смерти в 1,9, 3,5 и 4,7 раз, соответственно.[47] По данным Chan L и соавт. ОПП 1 стадии повышало риск смерти в 4,5 раза, 2 стадии – в 6,6 раз, 3 стадии – в 20,2 раза.[260] Таким образом,

повреждение почек отражает в целом тяжесть заболевания и, чем выше стадия ОПП, тем выше риск смерти у госпитализированных больных COVID-19.

Преобладающими сопутствующими заболеваниями в нашей группе пациентов с ОПП были АГ, СД и ХБП С3а-С5, что согласуется с мировым опытом. [54], [55] В крупном исследовании Ng J и соавт. в группе пациентов с острым почечным повреждением также преобладали пациенты с СД и ХБП.[2] Portoles J в своей работе также установили ХБП как фактор риска, увеличивающим риск смерти в 1,9 раз.[263] В работе Kolhe N и соавт. ХБП являлась независимым фактором риска развития ОПП и неблагоприятного исхода, повышая их в 2,8 и 1,7 раз, соответственно. По данным большого проспективного многоцентрового исследования, в которое было включено 13000 пациентов с ОПП, основными сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с развитием ОПП, являлись СД, ХБП и ожирение, составляющие 24,7%, 17,5% и 14,2% соответственно.[54] Согласно данным монофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании, наличие у пациента хронической болезни почек повышало риск развития ОПП у пациентов в 1,8 раз, а тяжелые формы хронической сердечной недостаточности – в 5,6 раз. В работе Chan L и соавт. одним из сопутствующих заболеваний, определяющих прогноз, в группе пациентов с ОПП также была определена ХСН (13% пациентов).[260] Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания, в частности, артериальная гипертензия, СД и ожирение, были установлены многими авторами как факторы риска ОПП и смерти у пациентов с COVID-19 в первую волну пандемии. В том же проспективном исследовании Sullivan M и соавт. установили, что наличие у пациента в анамнезе ХБП С3а-С5 повышало риск развития ОПП в 1,6 раз.[54] По данным Hirsch JS и соавт., среди сопутствующих заболеваний независимыми факторами риска развития ОПП являлись АГ (ОШ 1,3 95% ДИ (1,0-1,5)) и СД (ОШ 1,8 95% ДИ (1,5-2,1)). Следует отметить, что в нашем исследовании ожирение являлось фактором риска ОПП только в монофакторном регрессионном анализе, в многофакторном оно утрачивало свое независимое значение.[3]

Среди сопутствующих заболеваний независимое влияние на риск ОПП в многофакторной регрессионной модели в нашей когорте пациентов имела декомпенсированная сердечная недостаточность. Исходное нарушение внутривисцеральной гемодинамики в этой категории больных и декомпенсация сердечной недостаточности при тяжелой инфекции, являются факторами риска развития кардио-ренального синдрома и острого ухудшения почечной функции, что было показано в предыдущем исследовании Fang и соавт., в которой застойная ХСН повышала риск развития ОПП в 14,8 раз.[56] В работе Kolhe N наличие у пациента застойной ХСН так же являлось независимым фактором развития почечного повреждения, повышая риск ОПП в 1,7 раз.[264] Однако, не все авторы выявили независимое влияние ХСН на риск ОПП.[45], [54], [265]

В нескольких работах было показано прогностически неблагоприятное влияние СД на функцию почек и исход у пациентов с COVID-19. [58] Однако, в нашей группе пациентов наличие СД и выраженность гипергликемии не имели независимого значения в развитии ОПП и исходов по данным многофакторного регрессионного анализа.

По данным нашего исследования поражение почек при COVID-19, имеет многофакторный характер. Если рассматривать клинические и лабораторные показатели, независимыми достоверными факторами риска ОПП у больных COVID-19, в нашем исследовании оказались мужской пол, гипоксическое повреждение почек, включающее два компонента – необходимость респираторной поддержки и тяжелые формы ХСН, каждый из которых вносил значительный вклад в поражение почек. На уровне молекулярных механизмов развитие эндотелиальной дисфункции и тяжести вирусной инфекции (активного внедрения вируса) имели наиболее важное значение в повреждение почек в нашем исследовании.

Известно, что важный вклад вносят как прямое цитопатическое действие вируса на клетки организма, так и вызванные вирусом нарушения иммунной системы и системы гемостаза, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции.[73], [88], [97]

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является ангиопоэтин-1.[197] Ангиопоэтин-1 является антагонистом рецептора Tie-2, принадлежащего к семейству тирозин-киназ. Синтезируют молекулу, в основном, перициты и гладкомышечные клетки в ответ на повреждение эндотелиальных клеток. Ангиопоэтин-1 участвует в дифференцировке сосудов, их росте и ремоделировании.[196] В нескольких исследованиях была показана прогностическая роль нарушений ангиогенеза в прогрессировании почечного повреждения у больных с инфекциями. Так, в работе Ricciuto D и соавт. было показано, что сывороточные концентрации ангиопоэтина-1 имели предикторное значение в отношении 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом, находившихся в ОРИТ. Однако, по результатам исследования Heijden и соавт. различий плазменной концентрации ангиопоэтина-1 между выжившими и умершими пациентами с крайне тяжелым течением сепсиса выявлено не было.[200], [201]

В нашем исследовании исходная концентрация ангиопоэтина-1 в сыворотке крови при поступлении была достоверно выше у пациентов, у которых отмечено развитие ОПП в стационаре, чем у больных с сохранной функцией почек в течение всего периода наблюдения. Наиболее высокими показатели ангиопоэтина-1 в сыворотке крови были у наиболее тяжелых пациентов - с формированием впоследствии тяжелых стадий ОПП (2 и 3 стадии), а также пациентов, нуждающихся в проведении механической вентиляции легких и неблагоприятным исходом. Связь ангиопоэтина-1 с развитием ОПП подтверждает важную роль эндотелиальной дисфункции в повреждении почек при COVID-19. Повышенный уровень этого маркера в сыворотке более 1,66 нг/мл определялся за несколько (в среднем 6) дней до развития ОПП, что может быть использовано для прогнозирования почечного повреждения в этой группе больных. Учитывая выявленные нами достоверные корреляции ангиопоэтина-1 с уровнем СРБ и ЛДГ, а также степенью лимфопении, возможно предположить влияние самого вируса SARS-CoV-2 и провоспалительных цитокинов на эндотелий с формированием

эндотелиальной дисфункции. Повреждение эндотелия и процесс эндотелиальной дисфункции сопровождается активацией микротромбообразования[95], [100], о чем свидетельствует корреляция уровня ангиопоэтина-1 с маркерами коагуляционных нарушений и потребления (уровня Д-димера, тромбоцитов, фибриногена).

Наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов, которые выявили высокую предиктивную способность показателя ангиопоэтина-1 сыворотки в отношении 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом в отделениях ОРИТ.[201] Однако достоверные различия между уровнем маркера у пациентов с ОПП и без ОПП у больных COVID-19 нами были выявлены впервые.

Доказательством развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 являются и другие исследования. Например, помимо ангиопоэтина-1 в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19 изучались в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α) и другие факторы. Так, в работе Huang и соавт. было показано, что уровень VEGF, одного из основных факторов ангиогенеза, был повышен у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами.[266] Исследование Pine A и соавт. также показало, что уровни PDGF и VEGF были достоверно выше в крови у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией.[267] Кроме того, в своей работе Askerman и соавт. показали, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и впоследствии погибших от инфекции, экспрессия в тканях проангиогенных факторов, таких, как HIF-1 α и VEGF, достоверно повышена по сравнению с тканями неинфицированных пациентов.[28]

Опираясь на свидетельства важной роли NETоза в повреждении почек при COVID-19[195], мы изучили в сыворотке крови больных нашей когорты один из маркеров NETоза – нейтрофильную эластазу-2. И установили достоверно более высокий уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке у пациентов с тяжелыми стадиями нарушения функции почек (ОПП 2 и 3 стадий). Показатель

нейтрофильной эластазы в крови при поступлении пациента оказался независимым фактором риска тяжелого ОПП 2 и 3 стадии. Нами была выявлена достоверная корреляция между уровнем нейтрофильной-эластазы-2, которая отражает нейтрофильное воспаление, и максимальным уровнем СРБ, ЛДГ и тяжестью почечного повреждения, а также наличием протеинурии. Полученные результаты согласуются с данными, описанными в работах Ng J, Panigada, del Almeida и соавт, которые в своих исследованиях установили достоверное повышение уровня СРБ у пациентов с ОПП. [2], [268] В работе Henry B и соавт. было показано, что уровень нейтрофильной эластазы был достоверно выше у пациентов с тяжелым ОПП по сравнению с пациентами без ОПП, и показатель нейтрофильной эластазы коррелировал с другим суррогатным маркером NETоза – внеклеточной ДНК.[195] Наши и мировые данные позволяют обсуждать вклад системного и локального (нейтрофильного) воспаления в развитие ОПП. NETоз в циркулирующих нейтрофилах крови и возможно, тканевых, инфильтрирующих ткани почки и легких, играет роль в усилении воспаления – развитии цитокинового шторма, и с другой стороны может вызывать активацию свертывания крови по внутреннему пути, то есть лежать в основе иммунотромбоза. Именно повышение нейтрофильной эластазы коррелировало в нашем исследовании с небольшой протеинурией, которая, по-видимому, имеет воспалительный и ишемический генез. В некоторых наблюдениях, в основном при наличии генетической предрасположенности, протеинурия при COVID-19 достигает высоких цифр и сопровождается развитием подоцитопатии.[131], [135] Однако в нашей группе пациентов протеинурия нефротического уровня не была выявлена.

NETоз является процессом, который объединяет активность иммунного воспаления и активации свертывания крови по внутреннему механизму. Вклад иммунного тромбоза в патогенез ОПП исследовался в работах Zhang, Pfister, Escher и соавт. [105], [106], [107] В работе Zhang и соавт. и Pfister и соавт. были обнаружены депозиты C5b-9, C4d и лектина в сосудах почек и легких. Также, опираясь на данные о том, что у пациентов с COVID-19 происходит

гиперактивация тромбоцитов, авторы предположили, что SARS-CoV-2 может связываться с тромбоцитами посредством рецептора АПФ2 на их поверхности, тем самым активируя их.[269] Мы выявили достоверные различия по рутинным лабораторным показателям - по уровню минимального фибриногена, тромбоцитов и максимальным Д-димером между группой пациентов с ОПП и сохранной функцией почек. Сочетание высокого Д-димера, снижения количества тромбоцитов и уровня фибриногена в сыворотке может отражать потребление вследствие активации микротромбообразования. Наши данные согласуются с результатами крупного мета-анализа, в котором также были обнаружены достоверные различия в уровне тромбоцитов, фибриногена и Д-димера в группах с ОПП и без ОПП.[2]

По результатам нашего исследования у пациентов с ОПП тяжелых стадий была выявлена тенденция к более низкому уровню KIM-1 в сыворотке крови при поступлении. Установленная закономерность не вполне ясна и требует дальнейшего уточнения. В работах зарубежных авторов KIM-1 у пациентов с COVID-19 исследовался в моче, и его уровень был достоверно повышен у больных с ОПП.[182], [270] Кроме того, KIM-1 в моче является хорошо изученным маркером повреждения канальцев при ОПП ишемического и токсического генеза.[271], [272], [273]

В сыворотке крови у больных COVID-19 уровень KIM-1 был оценен в работе Kerget В и соавт., однако почечное повреждение в данном исследовании не изучалось.[274] KIM-1 в сыворотке крови был повышен у пациентов с крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением. Мы в свою очередь оценили KIM-1 в сыворотке крови в раннем периоде инфекции COVID-19. В экспериментальных исследованиях установлено, что KIM-1 помимо АПФ также является рецептором SARS-CoV-2. Молекула KIM-1 экспрессируется во многих тканях организма, в том числе, на клетках канальцевого эпителия почек, в ответ на повреждающий фактор, например, гипоксию, откуда может попадать в кровь, отщепляясь от внеклеточного домена

металлопротеиназами. Рецептор КИМ-1 способен связывать частицы вируса, при этом «блокируя» его и препятствуя его дальнейшему распространению по организму, таким образом нельзя исключить, что КИМ-1, выполняя защитную функцию, может потребляться в ранней фазе COVID-19 [275]. В процессе активного связывания КИМ-1 с эпитопами вируса, количество его в крови может временно снижаться, например, непосредственно перед развитием ОПП. Установленная нами отрицательная корреляция между уровнем КИМ-1 и тяжестью почечного повреждения может говорить о протективных свойствах КИМ-1 в отношении коронавируса и почечного поражения, а корреляция КИМ-1 с показателями фибриногена и уровнем мембраноатакующего комплекса может свидетельствовать о взаимосвязи почечного повреждения и иммунного тромбоза. Мы полагаем, что потребление КИМ-1 свидетельствует об активности вирусной инфекции в патогенезе ОПП. Однако у пациентов на ИВЛ и пациентов с неблагоприятным исходом отмечалась тенденция к повышению уровня КИМ-1 в сыворотке крови, что может быть связано с попаданием в кровь КИМ-1, экспрессируемого легочной тканью в ответ на повреждение.

Несмотря на то, что в литературе обсуждают роль активации комплемента как одного из ведущих механизмов почечного поражения [97], [106], [112], [116], мы не выявили четкой тенденции к его повышению в группе больных, развивших ОПП. Если рассматривать группу ОПП отдельно, то уровень мембраноатакующего комплекса был значимо выше только у крайне тяжелых больных с ОПП 3 стадии, тенденция к повышению МАК также отмечена у больных, требующих респираторной поддержки.

Активность самого вируса SARS-CoV-2 и тяжесть инфекции проявляется снижением количества лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови. В нашем исследовании группа пациентов с ОПП и без ОПП достоверно отличалась по минимальному уровню лимфоцитов и тромбоцитов. Была выявлена достоверная корреляция между минимальным количеством лимфоцитов и концентрацией ангиопоэтина-1, минимальным количеством тромбоцитов, воспалительными

маркерами (СРБ, ферритин), что свидетельствует о сопряженности процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции в процессе развития ОПП. Данные результаты согласуются с исследованиями Li и соавт. и Wan и соавт. которые показали, что минимальные уровни лимфоцитов и тромбоцитов, отражающих тяжесть и остроту инфекции, являются неблагоприятными в отношении развития ОПП. Кроме того, развитие ОПП преимущественно в разгар инфекционного процесса указывает на влияние активности вирусной инфекции, ее прямого или опосредованного действия на ткань почек. [87], [88]

По данным ROC-анализа информативности показателей ангиопоэтина-1, КИМ-1, нейтрофильной эластазы и МАК в сыворотке крови при поступлении, прогностической значимостью обладали ангиопоэтин-1, КИМ-1 и в меньшей степени нейтрофильная эластаза. Эти факторы не были непосредственно связаны между собой и влияли на риск развития ОПП независимо, отражая одновременную активацию нескольких процессов в этой группе – эндотелиальной дисфункции, NETоза и прямое цитопатическое действие самого вируса. При этом показатели ангиопоэтина-1 и в сочетании со снижением КИМ-1 в сыворотке крови оказались наиболее информативным сочетанием для прогнозирования ОПП в течение 6 дней, свидетельствуя о влиянии активации эндотелиальной дисфункции и потреблении вирусом рецепторных детерминант КИМ-1 в ранние сроки инфекции, как триггерных факторов ОПП. Помимо прочего, обсуждается вклад в развитие ОПП системной гипоксии и воздействие нефротоксичных препаратов.[139], [156], [164]

Если рассматривать отдельно проводимую терапию, то факторами риска ОПП в нашем исследовании были антибактериальные препараты различных групп, при этом риск ОПП увеличивался в 1,9 раз, напротив, снижение риска ОПП в 2,5 раза было ассоциировано с приемом Метформина. Учитывая достоверное повышение уровня прокальционина в группе больных с ОПП, более частое назначение антибактериальных препаратов в группе больных с ОПП вероятно было связано с присоединением бактериальных осложнений и сепсиса. Так, в исследовании Romani и соавт. присоединение сепсиса и септического шока

повышали риски развития ОПП в 2,9 и 2,5 раза, соответственно.[276] Наши данные согласуются с результатами исследования Fisher M и соавт., которые также выявили достоверное повышение уровня прокальцитонина у пациентов с ОПП.[277] Кроме того в работе Wang J и соавт. было показано, что повышение уровня прокальцитонина более 0,1 нг/мл являлось независимым фактором риска развития ОПП у пациентов с COVID-19, повышая его в 4,8 раз.[278]

Протективными свойствами в отношении ОПП и неблагоприятного исхода по нашим данным обладал Метформин, снижая риск смерти в 3,2 раза, а ОПП - в 2,7 раз. Протективные свойства метформина замечены и в ряде других исследований при COVID-19. Так, в работах Chen Y и соавт., Cheng и соавт., Gao и соавт. Метформин также снижал риск летального исхода, частоту переводов в ОРИТ и развития ОРДС у пациентов с COVID-19.[4], [211], [213] В работе Bell S и соавт. не было выявлено влияния терапии Метформином на частоту случаев ОПП, но было показано, что Метформин достоверно повышал 28-ми дневную выживаемость у пациентов с ОПП.[213] В литературе, помимо сахароснижающего эффекта Метформина, обсуждаются его противовоспалительные и противовирусные свойства. Предполагается, что Метформин уменьшает активность NEMO.[218] Способствуя фосфорилированию рецептора АПФ2 и нарушая его внеклеточную конформацию, Метформин препятствует связыванию с рецептором SARS-CoV-2, а также снижает экспрессию провоспалительных генов.[216], [217]·[221], [222] Помимо противовоспалительного эффекта обсуждаются плеiotропное действие метформина, в том числе положительное влияние на эндотелий сосудов и коррекцию эндотелиальной дисфункции, что особенно важно на ранних этапах развития инфекции, так как эндотелиальная дисфункция, по-видимому, является триггером различных осложнений COVID-19. В нескольких работах было показано, что препарат способен ингибировать фактор активации тромбоцитов и предотвращать повреждение сосудистой стенки и тем самым снижать риск тромбозов.[219], [220] Повышая рН эндосом, Метформин также способствует снижению активности репликации вируса.[223] Хотя не все

исследования подтверждают влияние метформина на исход болезни. Например, в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании TOGETHER терапия Метформином не показала различий в исходах у пациентов с COVID-19, получающими Метформин.[215]

Также нами была выявлена тенденция к снижению риска летального исхода при применении глюкокортикостероидов (ОШ 0,4, 95% ДИ 0,1-1,0, $p=0,058$). Полученные результаты согласуются со многими исследованиями, самым крупным из которых является исследование RECOVERY, которое выявило достоверное снижение 28-дневной смертности у пациентов с COVID-19, получавших оксигенотерапию или механическую вентиляцию, на фоне терапии дексаметазоном 6 мг/сут.[50]

Факторы риска летального исхода в нашей когорте госпитализированных больных COVID-19 были сопоставимы с факторами риска развития ОПП – пожилым возрастом, наличием у пациента ОПП, ассоциированного с выраженностью системного воспаления и нарушениями гемостаза, а также повышением ангиопоэтина-1 в крови, потребностью в респираторной и инотропной поддержке, что согласуется с данными, полученными зарубежными авторами[46], [55], [85], [97], [101], [199], и свидетельствует об общих механизмах тяжелого течения заболевания с поражением почек и риском неблагоприятного исхода.

По данным мировой литературы, сходные факторы риска ОПП наблюдались и при других вирусных инфекций тяжелого течения. Например, в исследовании Pettila V и соавт., которые изучали факторы риска развития ОПП у пациентов с гриппом типа А (H1N1) во время пандемии в 2009 году, было показано, что у пациентов с ОПП был достоверно повышен уровень КФК в крови, что говорит о возможном вкладе рабдомиолиза в патогенез ОПП. Кроме того, пациенты с ОПП достоверно чаще страдали СД, а также получали вазопрессорную поддержку и механическую вентиляцию легких.[279] В работе Indhumanti E независимыми факторами риска у пациентов с H1N1 стали старший возраст, наличие у пациента

ХБП, а также присоединение сепсиса, септического шока, потребность в механической вентиляции легких и терапия в условиях ОРИТ.[280] В исследовании Shenouda A обсуждается также вклад в патогенез ОПП при гриппе прямого вирусного поражения почек и иммунного тромбоза.[281] В работе Prasad N обсуждаются сходные механизмы развития ОПП при парвовирусе и геморрагических лихорадках (Ханта-вирусной инфекции, лихорадках Денге и Эбола): эндотелиальная дисфункция, гиперовоспаление, иммунотромбоз и прямое цитопатическое действие вируса на ткань почек.[282] Таким образом, полученные нами данные, по-видимому, отражают универсальные механизмы развития повреждения почек у пациентов с тяжелыми вирусными инфекциями, а сывороточные факторы, прогнозирующие развитие ОПП, могут быть полезны и при других инфекционных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое почечное повреждение является одним из серьезных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 и определяют прогноз заболевания в целом. В литературе обсуждают множество факторов, вносящих вклад в развитие ОПП у пациентов с COVID-19. Основными из них являются прямое цитопатическое действие вируса на клетки организма, вклад системного воспаления и нарушений гемостаза, гипоксия, а также лекарственная нефротоксичность. В нашей российской когорте больных факторами риска развития ОПП являлись мужской пол, наличие декомпенсированной хронической сердечной недостаточности и потребность в респираторной поддержке, а также развитие тяжелой эндотелиальной дисфункции, что выражается в повышении уровня ангиопоэтина-1. Кроме того, развитие ОПП было ассоциировано с назначением антибактериальных препаратов. Эти факторы отражают основные звенья патогенеза ОПП у больных COVID-19: системную гипоксию, активацию механизмов эндотелиальной дисфункции, иммунотромбоза и лекарственного повреждения почек.

Кроме того, снижение KIM-1 и повышение нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови предшествовало развитию ОПП. Можно предположить, что KIM-1, являясь рецептором для SARS-CoV-2, связывает вирусные частицы, и в период активного повреждения его концентрация в крови остается низкой. Таким образом, снижение уровня KIM-1 в сыворотке крови может отражать активное внедрение вирусных частиц и прогнозировать повреждение почек. Повышение уровня нейтрофильной эластазы в сыворотке крови предшествует развитию тяжелого ОПП и, по-видимому, связано с активацией NETоза – процесса, сопряженного с иммунотромбозом при COVID-19.

Была построена прогностическая модель острого почечного повреждения, основанная на данных, которые могут быть получены при поступлении пациента в стационар. Так, повышение уровня ангиопоэтина-1 более 1,66 нг/мл и снижение

КІМ-1 менее 905,1 пг/мл позволяет за несколько дней предсказать развитие ОПП у пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. У больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в стационар с октября 2020 по март 2022 года, кумулятивная частота острого повреждения почек различной степени тяжести составила 38%: ОПП 1 стадии выявлено у 79,5%, 2 стадии – у 13,1 % и 3 стадии – у 7,4% больных. Развитие ОПП повышало риск смерти больных COVID-19 в общей группе в 3,7 [95% ДИ 2,1-6,6] раза, $p=0,001$: при ОПП 1 стадии - в 1,4 [95% ДИ 0,9 -2,2] раза, $p=0,119$; ОПП 2 и 3 стадии – в 5,4 [95% ДИ 2,8-10,7] раза, $p=0,001$;

2. В группе больных с ОПП установлено достоверное повышение в сыворотке крови уровня ангиопоэтина-1 и снижение уровня КИМ-1 по сравнению с группой больных без ОПП; выявлены корреляции сывороточного ангиопоэтина-1 и КИМ-1 с маркерами воспаления (СРБ и ЛДГ), количеством лимфоцитов/тромбоцитов и стадией ОПП, что отражает влияние эндотелиальной дисфункции и тяжести вирусной инфекции на развитие почечного повреждения в ранние сроки заболевания. Повышение в сыворотке крови при поступлении уровня ангиопоэтина-1 более 1,66 нг/мл и снижение КИМ-1 менее 905,1 пг/мл указывает на риск развития ОПП (AUC 0,83 [95%ДИ 0,70-0,90]) в течение 6 дней.

3. У больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным ОПП 2-3 стадий и тяжелой пневмонией, требующей проведения ИВЛ, отмечены наиболее высокие показатели в сыворотке крови нейтрофильной эластазы-2 при поступлении, коррелирующие с уровнем маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритином) и тромбообразования (Д-димером), а также наличием протеинурии, свидетельствуя о сочетании гипервоспаления, НЕТоза и имунотромбоза с ишемическим повреждением почек и легких.

4. Достоверно значимыми факторами риска ОПП у госпитализированных больных COVID-19 являлись мужской пол (ОШ 2,1 [95%ДИ 1,4-3,1], $p=0,0001$), потребность в кислородной поддержке (ОШ 2,2 [95%ДИ 1,7-2,9], $p=0,0001$), декомпенсация сердечной недостаточности (ОШ 4,0 [95%ДИ 1,9-8,2], $p=0,0001$), лимфопения (ОШ 0,01 [95%ДИ 0,0-0,9], $p=0,049$); $p=0,002$), отражающие влияние

гипоксии и тяжести вирусной инфекции на повреждение почек при COVID-19. Риск ОПП был выше при назначении антибактериальных препаратов (ОШ 1,9 [95% ДИ 1,1 – 3,3], $p=0,019$) и снижался при приеме метформина (ОШ 0,4 [95%ДИ 0,2 - 0,7], $p=0,002$).

5. Независимыми факторами риска смерти больных COVID-19 являлись потребность в ИВЛ (ОШ 6,5 [95%ДИ 3,9-10,9], сахарный диабет (ОШ 2,1 [95%ДИ 1,3-3,4] и ОПП (ОШ 1,9 [95%ДИ 1,0-3,7]. Риск смерти в этой когорте больных уменьшался в 2,7 раза при приеме глюкокортикостероидов (ОШ 0,4 [95%ДИ 0,1-1,0]), $p=0,05$ и в 3 раза при приеме метформина (ОШ 0,3 [95% ДИ 0,1-0,8], $p=0,016$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели ангиопоэтина-1, КИМ-1, нейтрофильной эластазы-2 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении являются биомаркерами активации процессов эндотелиальной дисфункции, NETоза и тяжести вирусной инфекции COVID-19.

2. Мужской пол, декомпенсированная сердечная недостаточность, повышение сывороточного ангиопоэтина-1 и лимфопения при поступлении, а также потребность в кислородной поддержке во время госпитализации входят в прогностическую модель ОПП при COVID-19.

3. Повышение уровня ангиопоэтина-1 более 1,66 нг/мл в сочетании со снижением уровня КИМ-1 менее 905,1 пг/мл в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении позволяет прогнозировать развитие ОПП с чувствительностью 83,3% и специфичностью 76,9% в течение 6 дней.

4. Прием метформина и применение глюкокортикостероидов уменьшают риск ОПП и смерти у госпитализированных больных COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АГТ	Антигипертензивная терапия
АМФК	5'АМФ-активируемая протеинкиназа
АПФ-2	Ангиотензин-превращающий фермент-2
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГИБП	Генно-инженерный биологический препарат
ГКС	Глюкокортикостероиды
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ	Интерлейкин
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
ИНФ- γ	Интерферон-гамма
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ	Компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
МАК	Мембраноатакующий комплекс
ОПП	Острое почечное повреждение
ОР	Отношение рисков
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПДКВ	Положительное давление в конце выдоха

ПЖ	Поджелудочная железа
РНК	Рибонуклеиновая кислота
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	Сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ФНО- α	Фактор некроза опухоли-альфа
ФП	Фибрилляция предсердий
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЭКМО	Экстракорпоральная мембранная оксигенация
APOL1	Аполипопротеин L1
DAMP	Молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением
ELA-2	Нейтрофильная эластаза-2
HAVcr-1	Клеточный рецептор вируса гепатита А
HIF-1 α	Фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа
ICAM-1	Молекула межклеточной адгезии 1-го типа
IGFBP7	Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
KIM-1	Молекула почечного повреждения-1
NET	Нейтрофильные внеклеточные ловушки
NGAL	Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
PDGF	Фактор роста тромбоцитов
TFPI	Ингибитор пути тканевого фактора
TIM-1	T-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домен
TIMP-2	Тканевый ингибитор металлопротеиназы 2
TLR3	Toll-подобный рецептор 3 типа
TMPRSS-2	Трансмембранная сериновая протеаза-2
VCAM-1	Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа
VEGF	Сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19: A Multidisciplinary Review / N. Chams, S. Chams, R. Badran [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – Vol. 8.
2. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury / J. H. Ng, J. S. Hirsch, A. Hazzan [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2021. – Vol. 77. – № 2. – P. 204-215.e1.
3. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study / M. K. Sullivan, J. S. Lees, T. M. Drake [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 271-284.
4. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / X. Cheng, Y.-M. Liu, H. Li [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 537-547.e3.
5. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19 / S. Kudose, I. Batal, D. Santoriello [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 1959-1968.
6. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / B. Diao, C. Wang, R. Wang [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 2506.
7. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 8. – P. 727-733.
8. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. Gorbalenya, S. Baker, R. Baric [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5. – № 4. – P. 536-544.
9. Interpretations of “Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)” / J.-Y. Zhao, J.-Y. Yan, J.-M. Qu // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 133. – № 11. – P. 1347-1349.

10. Perlman, S. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis / S. Perlman, J. Netland // *Nature Reviews Microbiology*. – 2009. – Vol. 7. – № 6. – P. 439-450.
11. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579. – № 7798. – P. 265-269.
12. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10224. – P. 565-574.
13. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues / C. G. K. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – № 5. – P. 1016-1035.e19.
14. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581. – № 7809. – P. 465-469.
15. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity / P. Mistry, F. Barmania, J. Mellet [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 12.
16. The COVID-19 pandemic: viral variants and vaccine efficacy / M. Ciotti, M. Ciccozzi, M. Pieri, S. Bernardini // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2022. – Vol. 59. – № 1. – P. 66-75.
17. Sharma, A. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention / A. Sharma, I. Ahmad Farouk, S. K. Lal // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13. – № 2. – P. 202.
18. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020 / J. Cai, W. Sun, J. Huang [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 1343-1345.
19. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care / A. Ather, B. Patel, N. B. Ruparel [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2020. – Vol. 46. – № 5. – P. 584-595.

20. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus / W. G. Carlos, C. S. Dela Cruz, B. Cao [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201. – № 4. – P. P7-P8.
21. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10226. – P. 809-815.
22. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses / S. Su, G. Wong, W. Shi [et al.] // *Trends in Microbiology*. – 2016. – Vol. 24. – № 6. – P. 490-502.
23. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 13. – P. 1199-1207.
24. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.-L. Shi // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19. – № 3. – P. 141-154.
25. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract / Y. J. Hou, K. Okuda, C. E. Edwards [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 182. – № 2. – P. 429-446.e14.
26. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy / X. Cao // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20. – № 5. – P. 269-270.
27. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses / Y. Shi, Y. Wang, C. Shao [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2020. – Vol. 27. – № 5. – P. 1451-1454.
28. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120-128.
29. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen / A. Pernazza, M. Mancini, E. Rullo [et al.] // *Virchows Archiv*. – 2020. – Vol. 477. – № 5. – P. 743-748.

30. Inside the lungs of COVID-19 disease / D. Aguiar, J. A. Lobrinus, M. Schibler [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2020. – Vol. 134. – № 4. – P. 1271-1274.
31. Inside the lungs of COVID-19 disease / D. Aguiar, J. A. Lobrinus, M. Schibler [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2020. – Vol. 134. – № 4. – P. 1271-1274.
32. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии / П. Глыбочко, В. Фомин, С. Моисеев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 25-36.
33. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497-506.
34. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П. Глыбочко, В. Фомин, С. Авдеев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21-29.
35. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, C. C. for D. C. and P. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. / C. C. for D. C. and P. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response // *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. – 2020. – Vol. 41. – № 2. – P. 145-151.
36. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – № 8. – P. 782.
37. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention / D. M. Dockery, S. G. Rowe, M. A. Murphy, M. G. Krzystolik // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 59. – № 1. – P. 137-140.

38. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 / C. M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95. – № 8. – P. e1060-e1070.
39. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection / A. Patel, E. Charani, D. Ariyanayagam [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 1236-1241.
40. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19 / V. C. Suresh Kumar, S. Mukherjee, P. S. Harne [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. e000417.
41. Gaut, J. P. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review / J. P. Gaut, H. Liapis // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 526-536.
42. Bellomo, R. Defining acute renal failure: physiological principles / R. Bellomo, J. A. Kellum, C. Ronco // *Intensive Care Medicine*. – 2004. – Vol. 30. – № 1. – P. 33-37.
43. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / H. Ali, A. Daoud, M. M. Mohamed [et al.] // *Renal Failure*. – 2020. – Vol. 42. – № 1. – P. 393-397.
44. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708-1720.
45. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis / L. Lin, X. Wang, J. Ren [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 11. – P. e042573.
46. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 11. – P. 1061.

47. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97. – № 5. – P. 829-838.
48. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China / L. Wang, X. Li, H. Chen [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol. 51. – № 5. – P. 343-348.
49. Yang, X. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / X. Yang, S. Tian, H. Guo // *International Immunopharmacology*. – 2021. – Vol. 90. – P. 107159.
50. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W. Lim, J. Emberson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693-704.
51. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients / G. J. Piñeiro, A. Molina-Andújar, E. Hermida [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 285-293.
52. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92. – № 11. – С. 17-23.
53. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19: Risk Factors and Serum Biomarkers / A. Shchepalina, N. Chebotareva, L. Akulkina [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol.11. – № 5. – P. 1246.
54. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study / M. K. Sullivan, J. S. Lees, T. M. Drake [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 271-284.
55. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 20. – P. 2052.

56. A validation study of UCSD-Mayo risk score in predicting hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19 patients / Z. Fang, C. Gao, Y. Cai [et al.] // *Renal Failure*. – 2021. – Vol. 43. – № 1. – P. 1115-1123.
57. Acute kidney damage in COVID-19 patients / N. Chebotareva, S. Berns, T. Androsova [et al.] // *Clinical Nephrology*. – 2021. – Vol. 95. – № 5. – P. 227–239.
58. Bailey, C. Metformin and the Clinical Course of Covid-19: Outcomes, Mechanisms and Suggestions on the Therapeutic Use of Metformin / C. J. Bailey, M. Gwilt // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13.
59. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System / J. Roberts, A. L. Pritchard, A. T. Treweeke [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 7.
60. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm / R. Gianchandani, N. H. Esfandiari, L. Ang [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69. – № 10. – P. 2048-2053.
61. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J. H. Bae, H.-S. Kwon, M. A. Nauck // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 11-30.
62. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? / A. R. Saand, M. Flores, T. Kewan [et al.] // *Journal of Diabetes*. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 253-260.
63. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history / Y. Cai, S. Shi, F. Yang [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 169. – P. 108437.
64. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis / G. Aggarwal, G. Lippi, C. J. Lavie [et al.] // *Journal of Diabetes*. – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 851-855.

65. In hospital risk factors for acute kidney injury and its burden in patients with Sars-Cov-2 infection: a longitudinal multinational study / M. L. Morieri, C. Ronco, A. Avogaro [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 3474.
66. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Г. Громова, Л. Верижникова, Н. Жбанова [и др.] // *Клиническая нефрология*. – 2021. – Т. 3_2021. – С. 17-22.
67. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study / M. K. Sullivan, J. S. Lees, T. M. Drake [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 271-284.
68. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley, K. N. Naresh, C. Roufousse [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2020. – Vol. 1. – № 6. – P. e245-e253.
69. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury / F. Braun, M. Lütgehetmann, S. Pfefferle [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10251. – P. 597-598.
70. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98. – № 1. – P. 219-227.
71. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 / V. G. Puelles, M. Lütgehetmann, M. T. Lindenmeyer [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 6. – P. 590-592.
72. Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against “SARS-CoV-2 Nephropathy” / G. M. Rossi, M. Delsante, F. P. Pilato [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 1100-1105.
73. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings / P. Sharma, N. N. Uppal, R. Wanchoo [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 1948-1958.

74. Evidence for SARS-CoV-2 Spike Protein in the Urine of COVID-19 Patients / S. George, A. C. Pal, J. Gagnon [et al.] // *Kidney360*. – 2021. – Vol. 2. – № 6. – P. 924-936.
75. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. / E. T. McCarthy, R. Sharma, M. Sharma [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1998. – Vol. 9. – № 3. – P. 433-438.
76. The renal injury and inflammation caused by ischemia–reperfusion are reduced by genetic inhibition of TNF- α R1: A comparison with infliximab treatment / R. Di Paola, T. Genovese, D. Impellizzeri [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 700. – № 1-3. – P. 134-146.
77. Acute tubular necrosis after renal allograft segmental infarction: the nephrotoxicity of necrotic material. / M. R. Ardalan, H. Nasri, K. Ghabili, M. Mohajel Shoja // *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. – 2008. – Vol. 6. – № 4. – P. 312-4.
78. Fajgenbaum, D. C. Cytokine Storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 23. – P. 2255-2273.
79. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19 / J. H. Ng, V. Bijol, M. A. Sparks [et al.] // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27. – № 5. – P. 365-376.
80. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival / R. Murugan, V. Karajala-Subramanyam, M. Lee [et al.] // *Kidney International*. – 2010. – Vol. 77. – № 6. – P. 527-535.
81. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells / V. Cantaluppi, A. D. Quercia, S. Dellepiane [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – Vol. 29. – № 11. – P. 2004-2011.
82. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells / V. Cantaluppi, A. D. Quercia, S. Dellepiane [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – Vol. 29. – № 11. – P. 2004-2011.

83. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma / A. Bihorac, T. O. Baslanti, A. G. Cuenca [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74. – № 4. – P. 1005-1013.
84. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity / C. Rydzynski Moderbacher, S. I. Ramirez, J. M. Dan [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 996-1012.e19.
85. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 95. – № 7. – P. 834-847.
86. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis / A. G. Laing, A. Lorenc, I. del Molino del Barrio [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – № 10. – P. 1623-1635.
87. Acute kidney injury in COVID-19: multicentre prospective analysis of registry data / Y. I. Wan, Z. Bien, V. J. Apea [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 2356-2364.
88. Critical roles of cytokine storm and secondary bacterial infection in acute kidney injury development in COVID-19: A multi-center retrospective cohort study / X. Li, H. Liu, Y. Meng [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 12. – P. 6641-6652.
89. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series / A. V. Rapkiewicz, X. Mai, S. E. Carsons [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 24. – P. 100434.
90. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 20. – P. e60.
91. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418.

92. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2 / V. Monteil, H. Kwon, P. Prado [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – № 4. – P. 905-913.e7.
93. Rus, H. The Role of the Complement System in Innate Immunity / H. Rus, C. Cudrici, F. Niculescu // *Immunologic Research*. – 2005. – Vol. 33. – № 2. – P. 103-112.
94. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов / Т. Руженцова, Д. Хавкина, П. Чухляев [и др.] // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 40-46.
95. Yau, J.W. Endothelial cell control of thrombosis / J. W. Yau, H. Teoh, S. Verma // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 130.
96. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J. S. O'Donnell, K. Sharif [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2. – № 7. – P. e437-e445.
97. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] // *Translational Research*. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.
98. A Single Asparagine-Linked Glycosylation Site of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein Facilitates Inhibition by Mannose-Binding Lectin through Multiple Mechanisms / Y. Zhou, K. Lu, S. Pfefferle [et al.] // *Journal of Virology*. – 2010. – Vol. 84. – № 17. – P. 8753-8764.
99. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and *APOL 1* High-Risk Genotype / H. Wu, C. P. Larsen, C. F. Hernandez-Arroyo [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 8. – P. 1688-1695.
100. Levi, M. Inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll // *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38. – P. S26-S34.
101. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and

- microvascular immunothrombosis / B. M. Henry, J. Vikse, S. Benoit [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 507. – P. 167-173.
102. Zucoloto, A. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection / A. Z. Zucoloto, C. N. Jenne // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 6.
103. Jackson, S.P. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms / S. P. Jackson, R. Darbousset, S. M. Schoenwaelder // *Blood*. – 2019. – Vol. 133. – № 9. – P. 906-918.
104. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P. 1738-1742.
105. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19 / S. Zhang, Y. Liu, X. Wang [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 120.
106. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19 / F. Pfister, E. Vonbrunn, T. Ries [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11.
107. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 190. – P. 62.
108. Multiple-Organ Complement Deposition on Vascular Endothelium in COVID-19 Patients / P. Macor, P. Durigutto, A. Mangogna [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 8. – P. 1003.
109. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E. D. Hottz, I. G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – № 11. – P. 1330-1341.
110. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19 / H. Shi, Y. Zuo, S. Navaz [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2022.
111. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19 / P. Golmai, C. P. Larsen, M. V.

- DeVita [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 1944-1947.
112. Vinayagam, S. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs / S. Vinayagam, K. Sattu // *Life Sciences*. – 2020. – Vol. 260. – P. 118431.
113. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico, A. Benigni, F. Casiraghi [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 46-64.
114. Галстян, Г. Коагулопатия при COVID-19 / Г. Галстян // *Пульмонология*. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 645-657.
115. Complement component C5a induces aberrant epigenetic modifications in renal tubular epithelial cells accelerating senescence by Wnt4/ β catenin signaling after ischemia/reperfusion injury / G. Castellano, R. Franzin, F. Sallustio [et al.] // *Aging*. – 2019. – Vol. 11. – № 13. – P. 4382-4406.
116. Temporal changes in complement activation in haemodialysis patients with COVID-19 as a predictor of disease progression / M. Predecki, C. Clarke, N. Medjeral-Thomas [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – P. 889-896.
117. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients / G. Guglielmetti, M. Quaglia, P. P. Sainaghi [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 365.
118. Glomerular Localization and Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-Converting Enzyme: Implications for Albuminuria in Diabetes / M. Ye, J. Wysocki, J. William [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17. – № 11. – P. 3067-3075.
119. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 1114-1116.

120. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic / A. M. South, L. Tomlinson, D. Edmonston [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 6. – P. 305-307.
121. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications / S. Groß, C. Jahn, S. Cushman [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2020. – Vol. 144. – P. 47-53.
122. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyl oligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent / P. Serfozo, J. Wysocki, G. Gulua [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 173-182.
123. COVID-19: the vasculature unleashed / L.-A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut, P. Carmeliet // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20. – № 7. – P. 389-391.
124. Reduced thrombosis in *Klkb1*^{-/-} mice is mediated by increased Mas receptor, prostacyclin, Sirt1, and KLF4 and decreased tissue factor / E. X. Stavrou, C. Fang, A. Merkulova [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – № 4. – P. 710-719.
125. Schmaier, A.H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities / A. H. Schmaier // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 28-39.
126. Schmaier, A.H. A Novel Antithrombotic Mechanism Mediated by the Receptors of the Kallikrein/Kinin and Renin–Angiotensin Systems / A. H. Schmaier // *Frontiers in Medicine*. – 2016. – Vol. 3.
127. Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19 / F. L. van de Veerdonk, I. J. E. Kouijzer, A. H. de Nooijer [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3. – № 8. – P. e2017708.
128. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome / F. L. van de Veerdonk, M. G. Netea, M. van Deuren [et al.] // *eLife*. – 2020. – Vol. 9.

129. Roche, J.A. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications / J. A. Roche, R. Roche // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34. – № 6. – P. 7265-7269.
130. Martini, R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients / R. Martini // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 27-34.
131. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient / S. Kissling, S. Rotman, C. Gerber [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98. – № 1. – P. 228-231.
132. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19) / R. M. May, C. Cassol, A. Hannoudi [et al.] // *Kidney International*. – 2021. – Vol. 100. – № 6. – P. 1303-1315.
133. Mohamed, M. Proteinuria in COVID-19 / M. M. B. Mohamed, J. C. Q. Velez // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № Supplement_1. – P. i40-i47.
134. Treatment with IFN- α , - β , or - γ Is Associated with Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis / G. S. Markowitz, S. H. Nasr, M. B. Stokes, V. D. D'Agati // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5. – № 4. – P. 607-615.
135. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19 / C. P. Larsen, T. D. Bourne, J. D. Wilson [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol. 5. – № 6. – P. 935-939.
136. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1 / B. Nichols, P. Jog, J. H. Lee [et al.] // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 87. – № 2. – P. 332-342.
137. Friedman, D. J. Apolipoprotein L1 and Kidney Disease in African Americans / D. J. Friedman, M. R. Pollak // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 204-215.
138. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool / S. Momtazmanesh, P.

- Shobeiri, S. Hanaei [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2020. – Vol. 72. – № 1. – P. 41.
139. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection / K. Taxbro, H. Kahlow, H. Wulcan, A. Fornarve // *BMJ Case Reports*. – 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. e237616.
140. Ronco, C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 6. – P. 308-310.
141. Haemodynamic impact of positive end-expiratory pressure in SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: oxygenation versus oxygen delivery / R. Barthélémy, V. Beaucoté, R. Bordier [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 126. – № 2. – P. e70-e72.
142. Renal Decapsulation Prevents Intrinsic Renal Compartment Syndrome in Ischemia-Reperfusion–Induced Acute Kidney Injury / P. Cruces, P. Lillo, C. Salas [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 46. – № 2. – P. 216-222.
143. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19 / B. Bowe, M. Cai, Y. Xie [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 14-25.
144. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study / M. Schmidt, D. Hajage, G. Lebreton [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 11. – P. 1121-1131.
145. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 19. – P. 1813-1826.
146. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury / M. Legrand, S. Bell, L. Forni [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – № 11. – P. 751-764.

147. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database / A. O. Gérard, A. Laurain, A. Fresse [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 109. – № 4. – P. 1021-1024.
148. Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19 / Y. Binois, H. Hachad, J.-E. Salem [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol. 5. – № 10. – P. 1787-1790.
149. Estimating the risk of acute kidney injury associated with use of diuretics and renin angiotensin aldosterone system inhibitors: A population based cohort study using the clinical practice research datalink / J. Scott, T. Jones, M. T. Redaniel [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 481.
150. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / B. Mahesh, B. Yim, D. Robson [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 33. – № 3. – P. 370-376.
151. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial / P. H. J. van der Voort, E. C. Boerma, M. Koopmans [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 37. – № 2. – P. 533-538.
152. Morales-Alvarez, M. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics / M. C. Morales-Alvarez // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 31-37.
153. Moore, R. Risk Factors for Nephrotoxicity in Patients Treated with Aminoglycosides / R. D. Moore // *Annals of Internal Medicine*. – 1984. – Vol. 100. – № 3. – P. 352.
154. Khalili, H. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. / H. Khalili, S. Bairami, M. Kargar // *Acta medica Iranica*. – 2013. – Vol. 51. – № 12. – P. 871-8.

155. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside / M. J. Rybak, L. M. Albrecht, S. C. Boike, P. H. Chandrasekar // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 1990. – Vol. 25. – № 4. – P. 679-687.
156. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury as Leading COVID-19 Presentation in an Adolescent / N. Tram, B. Chiodini, I. Montesinos [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39. – № 10. – P. e314-e315.
157. Craighead, J. Animal models of picornavirus-induced autoimmune disease: their possible relevance to human disease. / J. E. Craighead, S. A. Huber, S. Sriram // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. – 1990. – Vol. 63. – № 4. – P. 432-46.
158. Craighead, J. Animal models of picornavirus-induced autoimmune disease: their possible relevance to human disease. / J. E. Craighead, S. A. Huber, S. Sriram // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. – 1990. – Vol. 63. – № 4. – P. 432-46.
159. Zager, R. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. / R. A. Zager // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. – 1989. – Vol. 60. – № 5. – P. 619-29.
160. Bosch, X. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury / X. Bosch, E. Poch, J. M. Grau // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – № 1. – P. 62-72.
161. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study / A. Fogagnolo, S. Grasso, M. Dres [et al.] // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2022. – Vol. 36. – № 1. – P. 161-167.
162. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients / M. Darmon, F. Schortgen, F. Vargas [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37. – № 1. – P. 68-76.
163. Renal Hypoxia and Dysoxia After Reperfusion of the Ischemic Kidney / M. Legrand, E. G. Mik, T. Johannes [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – № 7-8. – P. 502-516.

164. van den Akker, J. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis / J. P. van den Akker, M. Egal, J. A. Groeneveld // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – № 3. – P. R98.
165. Hall, A. Angiotensin in Critical Care / A. Hall, L. W. Busse, M. Ostermann // *Critical Care*. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 69.
166. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review) / T. A. Karmakova, N. S. Sergeeva, K. Y. Kanukoev [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 64.
167. Differentiating Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Postpartum Period / R. M. Burwick, K. Moyle, A. Java, M. Gupta // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78. – № 3. – P. 760-768.
168. The importance of the urinary output criterion for the detection and prognostic meaning of AKI / J. Vanmassenhove, J. Steen, S. Vansteelandt [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 11089.
169. Kellum, J. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease / J. A. Kellum, C. Ronco, R. Bellomo // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – № 7. – P. 493-502.
170. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance / E. V. Schrezenmeier, J. Barasch, K. Budde [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2017. – Vol. 219. – № 3. – P. 556-574.
171. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease / R. N. Moresco, G. V. Bochi, C. S. Stein [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 487. – № 1. – P. 15–21.
172. Price, R. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. / R. G. Price // *Clinical nephrology*. – 1992. – Vol. 38 Suppl 1. – P. S14-9.
173. Huang, Y. The Clinical Utility of Kidney Injury Molecule 1 in the Prediction, Diagnosis and Prognosis of Acute Kidney Injury: A Systematic Review / Y. Huang, A.

- Craig Don-Wauchope // *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10. – № 4. – P. 260-271.
174. Kidney injury molecule-1 is a potential receptor for SARS-CoV-2 / C. Yang, Y. Zhang, X. Zeng [et al.] // *Journal of Molecular Cell Biology*. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 185-196.
175. TIM-1 and TIM-4 Glycoproteins Bind Phosphatidylserine and Mediate Uptake of Apoptotic Cells / N. Kobayashi, P. Karisola, V. Peña-Cruz [et al.] // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – № 6. – P. 927-940.
176. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease / V. K. Kuchroo, D. T. Umetsu, R. H. DeKruyff, G. J. Freeman // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – № 6. – P. 454-462.
177. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration / V. Bailly, Z. Zhang, W. Meier [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – № 42. – P. 39739-39748.
178. TIM-4 is the ligand for TIM-1, and the TIM-1–TIM-4 interaction regulates T cell proliferation / J. H. Meyers, S. Chakravarti, D. Schlesinger [et al.] // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6. – № 5. – P. 455-464.
179. Blocking monoclonal antibodies of TIM proteins as orchestrators of anti-tumor immune response / M. Baghdadi, S. Takeuchi, H. Wada, K.-I. Seino // *mAbs*. – 2014. – Vol. 6. – № 5. – P. 1124-1132.
180. Zhang, Z. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway / Z. Zhang, C. X. Cai // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2016. – Vol. 416. – № 1-2. – P. 109-116.
181. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury / P. L. Zhang, L. I. Rothblum, W. K. Han [et al.] // *Kidney International*. – 2008. – Vol. 73. – № 5. – P. 608-614.
182. Kidney injury molecule-1: potential biomarker of acute kidney injury and disease severity in patients with COVID-19 / M. J. Vogel, J. Mustroph, S. T. Staudner [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2021. – Vol. 34. – № 4. – P. 1007-1018.

183. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study / Y. Pei, G. Zhou, P. Wang [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2022. – Vol. 27. – № 1. – P. 39.
184. Devarajan, P. NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency room / P. Devarajan // *Biomarkers in Medicine*. – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 217-219.
185. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients / L. He, Q. Zhang, Z. Li [et al.] // *Kidney Diseases*. – 2020. – P. 1-11.
186. Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Associated With the Severity of Kidney Injury and Poor Prognosis of Patients With COVID-19 / K. Xu, N. Shang, A. Levitman [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2021. – Vol. 6. – № 12. – P. 2979-2992.
187. Role of Urinary Kidney Stress Biomarkers for Early Recognition of Subclinical Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients / G. Casas-Aparicio, C. Alvarado-de la Barrera, D. Escamilla-Illescas [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 275.
188. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? / N. Pode Shakked, M. H. S. de Oliveira, I. Cheruiyot [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2022. – Vol. 102. – P. 1-8.
189. Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication / A. Bihorac, L. S. Chawla, A. D. Shaw [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189. – № 8. – P. 932-939.
190. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 / F. Husain-Syed, J. Wilhelm, S. Kassoumeh [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol. 35. – № 7. – P. 1271-1274.

191. COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury / T. Luther, S. Bülow-Anderberg, A. Larsson [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 65. – № 3. – P. 364-372.
192. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 303. – № 5663. – P. 1532-1535.
193. Neutrophil Extracellular Traps Contain Calprotectin, a Cytosolic Protein Complex Involved in Host Defense against *Candida albicans* / C. F. Urban, D. Ermert, M. Schmid [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2009. – Vol. 5. – № 10. – P. e1000639.
194. Saffarzadeh, M. Neutrophil Extracellular Traps Directly Induce Epithelial and Endothelial Cell Death: A Predominant Role of Histones / M. Saffarzadeh, C. Juenemann, M. A. Queisser [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – № 2. – P. e32366.
195. Cell-Free DNA, Neutrophil extracellular traps (NETs), and Endothelial Injury in Coronavirus Disease 2019– (COVID-19–) Associated Acute Kidney Injury / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, I. Cheruiyot [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-8.
196. Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis / P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones [et al.] // *Science*. – 1997. – Vol. 277. – № 5322. – P. 55-60.
197. Page, A. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases / A. V Page, W. C. Liles // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 507-516.
198. Angiopoietin-1: an early biomarker of diabetic nephropathy? / A. E. Butler, A. Al-Qaissi, T. Sathyapalan, S. L. Atkin // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 427.
199. Circulating level of Angiopoietin-2 is associated with acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, I. Cheruiyot [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24. – № 3. – P. 403-406.
200. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis / D. R. Ricciuto, C. C. dos

Santos, M. Hawkes [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39. – № 4. – P. 702-710.

201. Circulating angiopoietin-2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality / M. van der Heijden, P. Pickkers, G. P. van Nieuw Amerongen [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2009. – Vol. 35. – № 9. – P. 1567-1574.

202. Circulating angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays / A. Lukasz, J. Hellpap, R. Horn [et al.] // *Critical Care*. – 2008. – Vol. 12. – № 4. – P. R94.

203. Ангиопоэтин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции и фактор риска острого почечного повреждения у больных COVID-19: ретроспективное когортное исследование / А. Щепалина, Н. Чеботарева, Л. Акулкина [и др.] // *Сеченовский вестник*. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 33-44.

204. Ronco, C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 738-742.

205. Эффективность и безопасность олоклизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов / П. Новиков, М. Бровко, Л. Акулкина [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2022. – Т. 33. – № 2. – С. 51-56.

206. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике / Е. Тавлуева, И. Иванов, К. Лыткина [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2021. – Т. 30. – № 3. – С. 31-37.

207. Orieux, A. Impact of dexamethasone use to prevent from severe COVID-19-induced acute kidney injury / A. Orieux, P. Khan, R. Prevel [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 249.

208. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / P. Horby, W. Lim, J. Emberson [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – P. 1637-1645.
209. Acute Kidney Injury and Drugs Prescribed for COVID-19 in Diabetes Patients: A Real-World Disproportionality Analysis / Y. Zhou, J. Li, L. Wang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13.
210. Association between type of antihyperglycemic therapy and COVID-19 outcomes in patients with type 2 DM / L. Akulkina, A. Schepalina, V. Sholomova [et al.] // *Respiratory infections and bronchiectasis*. – European Respiratory Society, 2021. – P. PA3653.
211. Risk of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Preliminary Retrospective Report / Y. Gao, T. Liu, W. Zhong [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13. – № 6. – P. 1055-1059.
212. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance / L. Chen, R. Chen, H. Wang, F. Liang // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-9.
213. Risk of acute kidney injury and survival in patients treated with Metformin: an observational cohort study / S. Bell, B. Farran, S. McGurnaghan [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 163.
214. Association between metformin use on admission and outcomes in intensive care unit patients with acute kidney injury and type 2 diabetes: A retrospective cohort study / Q. Yang, J. Zheng, D. Wen [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2021. – Vol. 62. – P. 206-211.
215. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial / G. Reis, E. A. dos Santos Moreira Silva, D. C. Medeiros Silva [et al.] // *The Lancet Regional Health - Americas*. – 2022. – Vol. 6. – P. 100142.

216. Saisho, Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect / Y. Saisho // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 196-205.
217. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status / A. R. Cameron, W. Ferrell, D. Wen [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119. – № 5. – P. 652–665.
218. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients with Pneumonia-related Acute Respiratory Distress Syndrome / I. Bendib, L. de Chaisemartin, V. Granger [et al.] // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130. – № 4. – P. 581-591.
219. Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women With Angina and Normal Coronary Arteries / S. Jadhav, W. Ferrell, I. A. Greer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – № 5. – P. 956-963.
220. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release / G. Xin, Z. Wei, C. Ji [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 36222.
221. AMPK: a balancer of the renin–angiotensin system / J. Liu, X. Li, Q. Lu [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39. – № 9.
222. Sharma, S. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes / S. Sharma, A. Ray, B. Sadasivam // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 164. – P. 108183.
223. Kim, J. Regulation of organelle function by metformin / J. Kim, Y.-J. You // *IUBMB Life*. – 2017. – Vol. 69. – № 7. – P. 459-469.
224. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim, L. G. Forni, R. L. Mehta [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 12. – P. 747-764.
225. Yang, X. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / X. Yang, S. Tian, H. Guo // *International Immunopharmacology*. – 2021. – Vol. 90. – P. 107159.

226. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019 / S. Rubin, A. Orioux, R. Prevel [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020.
227. Wilbers, J. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: A retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime / T. J. Wilbers, M. V. Koning // *Journal of Critical Care*. – 2020. – Vol. 60. – P. 103-105.
228. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 / S. Gupta, S. G. Coca, L. Chan [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 161-176.
229. Joannidis, M. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy / M. Joannidis, H. M. Oudemans-van Straaten // *Critical Care*. – 2007. – Vol. 11. – № 4. – P. 218.
230. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System / J. Pelayo, K. B. Lo, R. Bhargav [et al.] // *Cardiorenal Medicine*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 223-231.
231. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 1089-1098.
232. Impending Shortages of Kidney Replacement Therapy for COVID-19 Patients / D. S. Goldfarb, J. A. Benstein, O. Zhdanova [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. 880-882.
233. Acute peritoneal dialysis in the treatment of COVID-19-related acute kidney injury / D. Ponce, A. L. Balbi, J. B. Durand [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020.
234. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim, L. G. Forni, R. L. Mehta [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 12. – P. 747-764.
235. Efficacy of HA330 Hemoperfusion Adsorbent in Patients Followed in the Intensive Care Unit for Septic Shock and Acute Kidney Injury and Treated with

- Continuous Venovenous Hemodiafiltration as Renal Replacement Therapy / C. K. Kaçar, O. Uzundere, D. Kandemir, A. Yektaş // *Blood Purification*. – 2020. – Vol. 49. – № 4. – P. 448-456.
236. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study / M. E. Broman, F. Hansson, J.-L. Vincent, M. Bodelsson // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 8. – P. e0220444.
237. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial / D. J. Klein, D. Foster, P. M. Walker [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2018. – Vol. 44. – № 12. – P. 2205-2212.
238. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial / E. C. Poli, L. Alberio, A. Bauer-Doerries [et al.] // *Critical Care*. – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 108.
239. Blood Purification and Mortality in Sepsis / F. Zhou, Z. Peng, R. Murugan, J. A. Kellum // *Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 41. – № 9. – P. 2209-2220.
240. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation / C. Ronco, S. M. Bagshaw, R. Bellomo [et al.] // *Blood Purification*. – 2021. – Vol. 50. – № 1. – P. 17-27.
241. Haemoperfusion should only be used for COVID-19 in the context of randomized trials / E. G. Clark, S. Hiremath, L. McIntyre [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 12. – P. 697-699.
242. A Single Asparagine-Linked Glycosylation Site of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein Facilitates Inhibition by Mannose-Binding Lectin through Multiple Mechanisms / Y. Zhou, K. Lu, S. Pfefferle [et al.] // *Journal of Virology*. – 2010. – Vol. 84. – № 17. – P. 8753-8764.

243. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults / K. Mackey, V. J. King, S. Gurley [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173. – № 3. – P. 195-203.
244. Watkins, J. Preventing a covid-19 pandemic / J. Watkins // *BMJ*. – 2020. – P. m810.
245. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy / M. K. Chung, S. Karnik, J. Saef [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 58. – P. 102907.
246. Kidney and Lung ACE2 Expression after an ACE Inhibitor or an Ang II Receptor Blocker: Implications for COVID-19 / J. Wysocki, E. Lores, M. Ye [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 1941-1943.
247. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation / M. Mahmudpour, J. Roozbeh, M. Keshavarz [et al.] // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 133. – P. 155151.
248. Sriram, K. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance / K. Sriram, P. A. Insel // *British Journal of Pharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – № 21. – P. 4825-4844.
249. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. e21.
250. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza / L. C. Lund, M. Reilev, J. Hallas [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3. – № 7. – P. e2013880.
251. Micallef, J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection / J. Micallef, T. Soeiro, A.-P. Jonville-Béra // *Therapies*. – 2020. – Vol. 75. – № 4. – P. 355-362.
252. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections / R. Vaja, J. S. K. Chan, P. Ferreira [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 87. – № 3. – P. 776-784.

253. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19 / E. Bruce, F. Barlow-Pay, R. Short [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 2586.
254. Kow, C. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: a meta-analysis / C. S. Kow, S. S. Hasan // *Inflammopharmacology*. – 2021. – Vol. 29. – № 3. – P. 641-644.
255. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism / M. Schmidt, C. F. Christiansen, E. Horváth-Puhó [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9. – № 7. – P. 1326-1333.
256. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies / P. Ungprasert, W. Cheungpasitporn, C. S. Crowson, E. L. Matteson // *European Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 26. – № 4. – P. 285-291.
257. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look / V. Liakopoulos, S. Roumeliotis, S. Papachristou, N. Papanas // *International Urology and Nephrology*. – 2022. – Vol. 54. – № 5. – P. 1053-1057.
258. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, A. Gholamrezanezhad // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215. – № 1. – P. 87-93.
259. Summary of Recommendation Statements // *Kidney International Supplements*. – 2012. – Vol. 2. – № 1. – P. 8-12.
260. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 151-160.
261. Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes of Severe Patients With COVID-19 in Wuhan, China / X. Feng, P. Li, L. Ma [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7.

262. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019 / S. Rubin, A. Orieux, R. Prevel [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020.
263. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak / J. Portolés, M. Marques, P. López-Sánchez [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol. 35. – № 8. – P. 1353-1361.
264. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study / N. V. Kolhe, R. J. Fluck, N. M. Selby, M. W. Taal // *PLOS Medicine*. – 2020. – Vol. 17. – № 10. – P. e1003406.
265. Community- versus hospital-acquired acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients / J. S. Bell, B. D. James, S. Al-Chalabi [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 269.
266. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497-506.
267. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / A. B. Pine, M. L. Meizlish, G. Goshua [et al.] // *Pulmonary Circulation*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 1-4.
268. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients / D. C. de Almeida, M. do C. P. Franco, D. R. P. dos Santos [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 5. – P. e0251048.
269. Li, C. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens / C. Li, J. Li, H. Ni // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11.
270. COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury / T. Luther, S. Bülow-Anderberg, A. Larsson [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 65. – № 3. – P. 364-372.
271. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // *Kidney International*. – 2002. – Vol. 62. – № 1. – P. 237-244.

272. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury / T. Ichimura, C. C. Hung, S. A. Yang [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2004. – Vol. 286. – № 3. – P. F552-F563.
273. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury / V. S. Vaidya, V. Ramirez, T. Ichimura [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2006. – Vol. 290. – № 2. – P. F517-F529.
274. Evaluation of the relationship between KIM-1 and suPAR levels and clinical severity in COVID-19 patients: A different perspective on suPAR / B. Kerget, F. Kerget, A. Aksakal [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 9. – P. 5568-5573.
275. Kidney injury molecule 1 is a receptor for SARS-COV-2 / T. . N. M. L. . Y. S. M. W. . M. Y. . B. J. V. Ichimura // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020.
276. Association between the Use of Antibiotics and the Development of Acute Renal Injury in Patients Hospitalized for COVID-19 in a Hospital in the Peruvian Amazon / L. Romaní, D. A. León-Figueroa, D. Rafael-Navarro [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 15. – P. 4493.
277. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 2145-2157.
278. Identify the Risk Factors of COVID-19-Related Acute Kidney Injury: A Single-Center, Retrospective Cohort Study / J. Wang, Z. Wang, Y. Zhu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7.
279. Identify the Risk Factors of COVID-19-Related Acute Kidney Injury: A Single-Center, Retrospective Cohort Study / J. Wang, Z. Wang, Y. Zhu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7.
280. Influenza A (H1N1) Virus Infection Associated Acute Kidney Injury - A Study from a Tertiary Care Center in South India / E. Indhumathi, V. Krishna Makkena, V.

- Mamidi [et al.] // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2020. – Vol. 31. – № 4. – P. 759.
281. Shenouda, A. Influenza a viral infection associated with acute renal failure / A. Shenouda, F. E. Hatch // The American Journal of Medicine. – 1976. – Vol. 61. – № 5. – P. 697-702.
282. Prasad, N. Kidney Diseases Associated With Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue Virus Infection: A Brief Review / N. Prasad, J. E. Novak, M. R. Patel // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2019. – Vol. 26. – № 3. – P. 207-219.