

# Поражение почек при COVID-19: что нам известно в 2021г.?

---

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии  
Научно-исследовательский центр  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Нагибович Олег Александрович

*Декларирую отсутствие конфликта интересов, связанных с данным докладом*

Санкт-Петербург  
28 мая 2021 г.

Доклад Нагибовича О.А.  
По состоянию на 14.05.2021

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО  
Мир Россия

28-29 мая 2021

160 000 000

Заразилось

5 000 000

Доклад Нагибовича О.А.

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

3 400 000

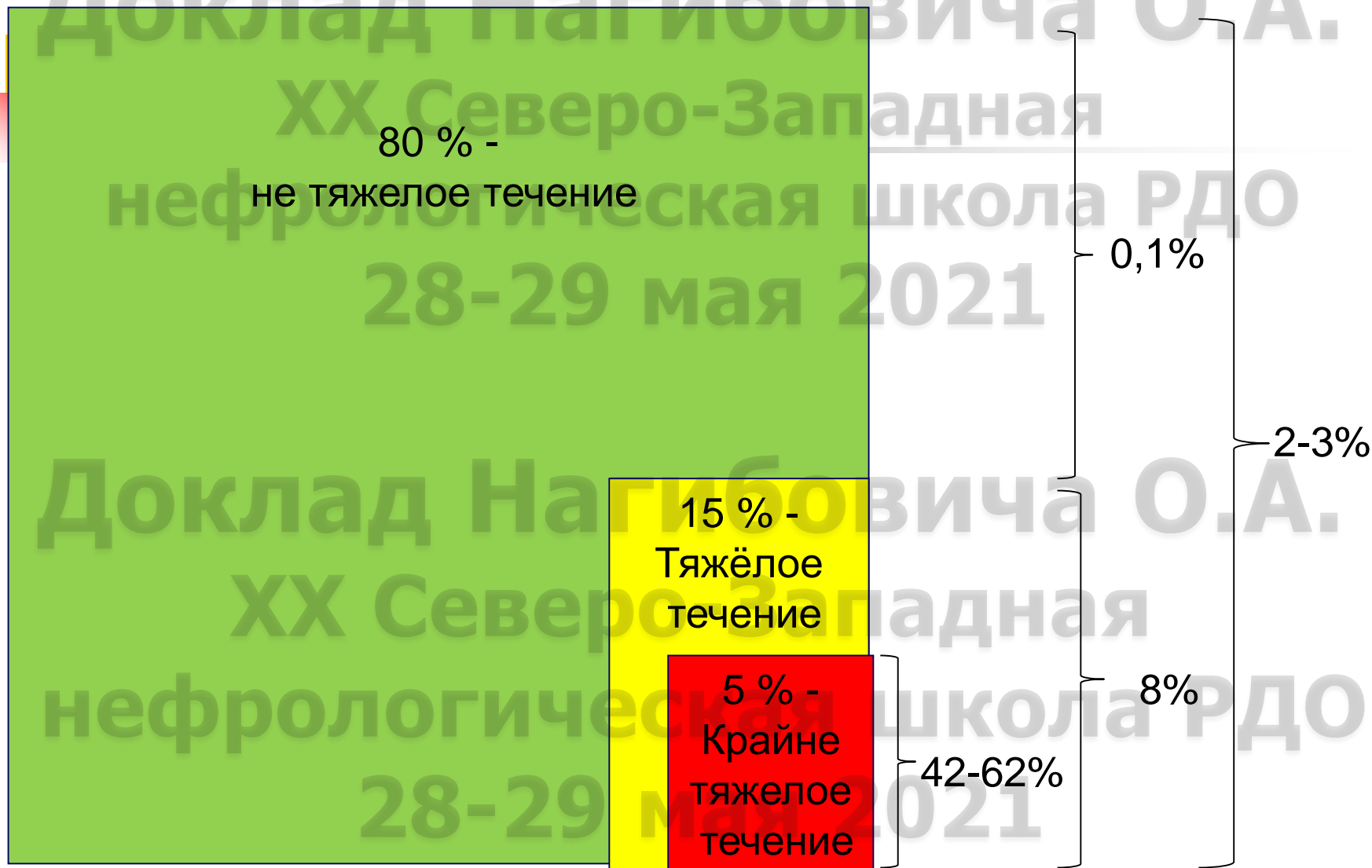
Умерло

115 000

28-29 мая 2021

*Карта распространения коронавируса  
в России и мире (yandex.ru)*

# Летальность определяется течением COVID-19



Guan W.J. et al. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.

Yang X. et al. *Lancet Respir Med.* 2020;8: 475-481.

# Другие факторы риска летальности COVID-19

- Пожилой и старческий возраст
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Нейтрофилез
- Лимфопения
- Коагулопатии
- Болезни легких
- Органные нарушения

*Leung C, Mech Ageing Dev. 2020;188:111255.*

*Aghagoli G. et al. J Card Surg. 2020;35(6):1302-1305.*

*Singh AK, Khunti K. Diabetes Res Clin Pract. 2020;165:108266.*

*Mehraeen E. et al. Eur J Integr Med. 2020;40:101226.*

*Bruchfeld A. Nat Rev Nephrol. 2021;17(2):81-82.*

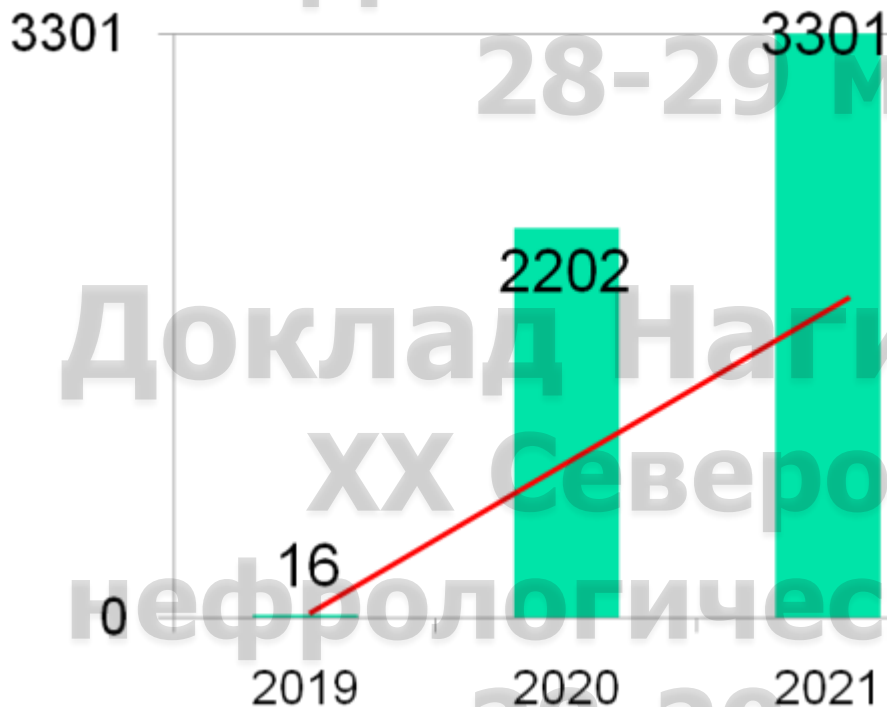
# Поражение почек при НКИ активно изучается

по состоянию на 11.05.2021 г.

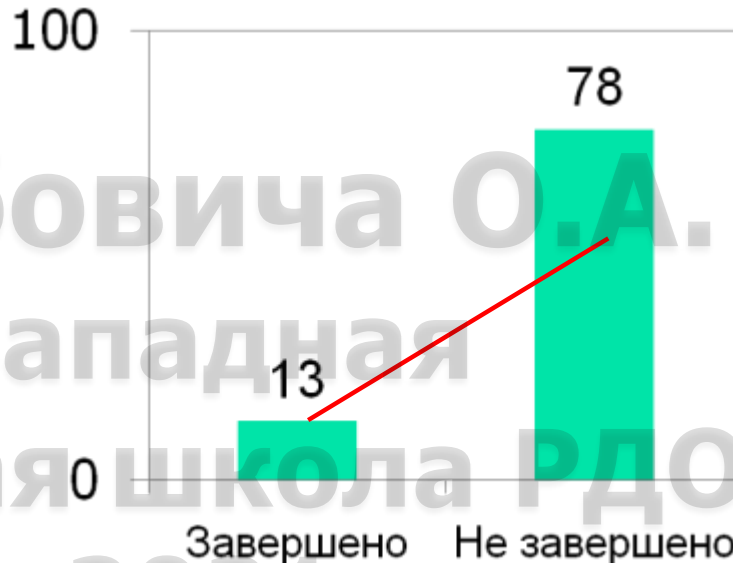
ключевые слова: COVID-19, Kidney



Публикации



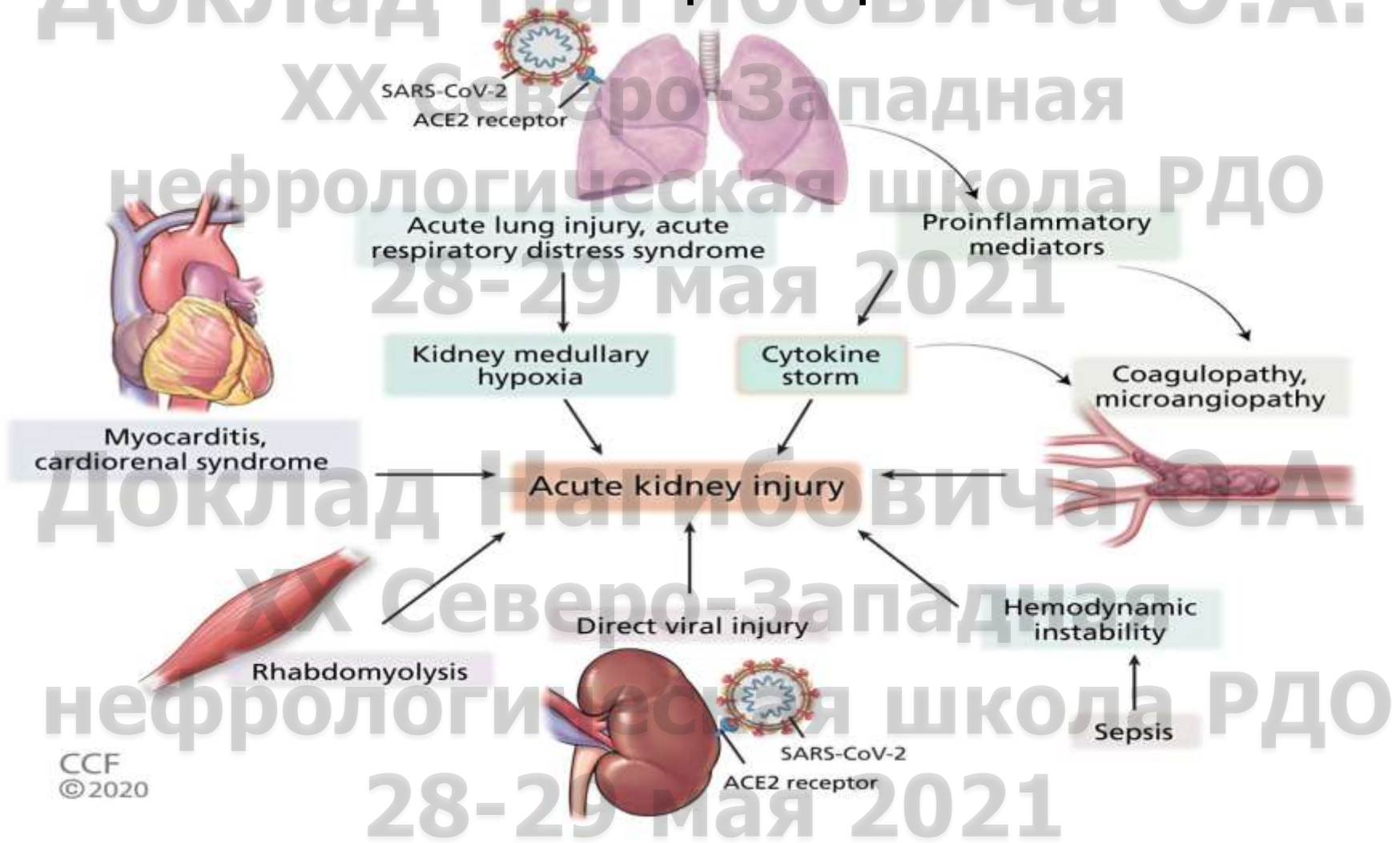
Клинические исследования



([pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov))

([ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov))

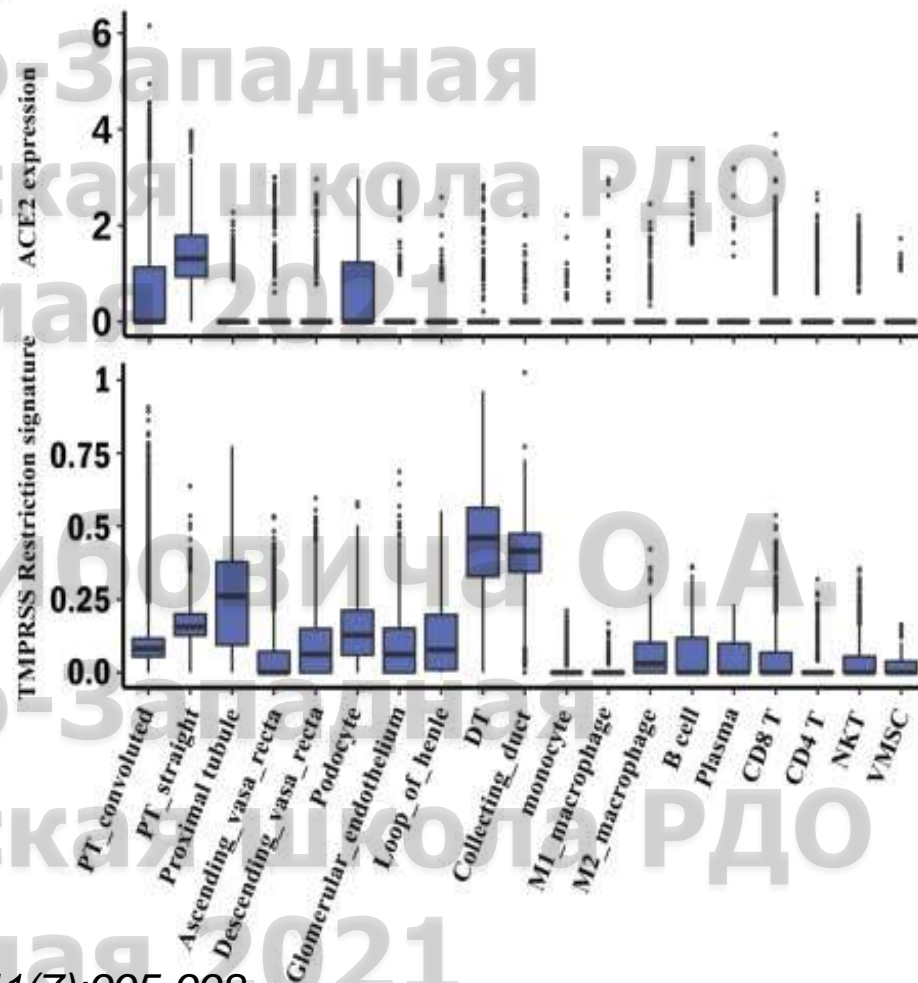
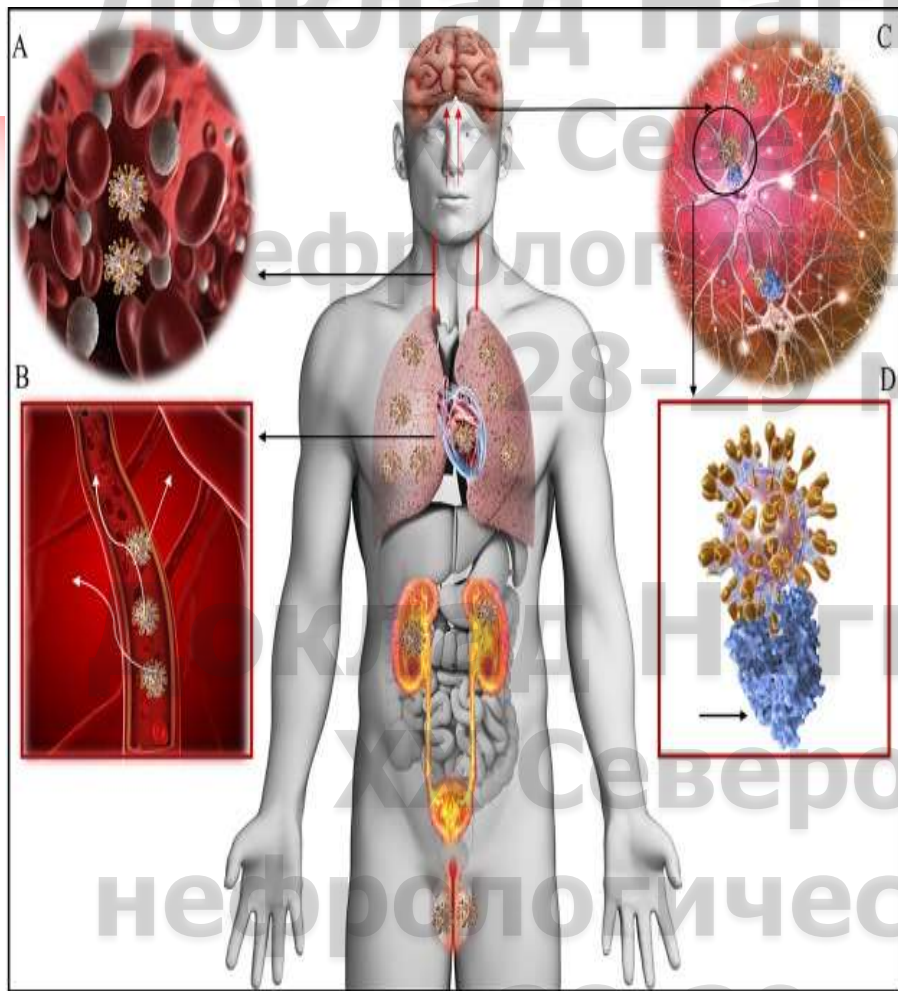
# Механизм поражения почек при НКИ многофакторный



Hassanein M. et al. Cleve Clin J Med.- 2020;87(10):619-631.

Gagliardi I. et al. Clin Med.- 2020;9(8):2506.

# АПФ2 в тканях человека



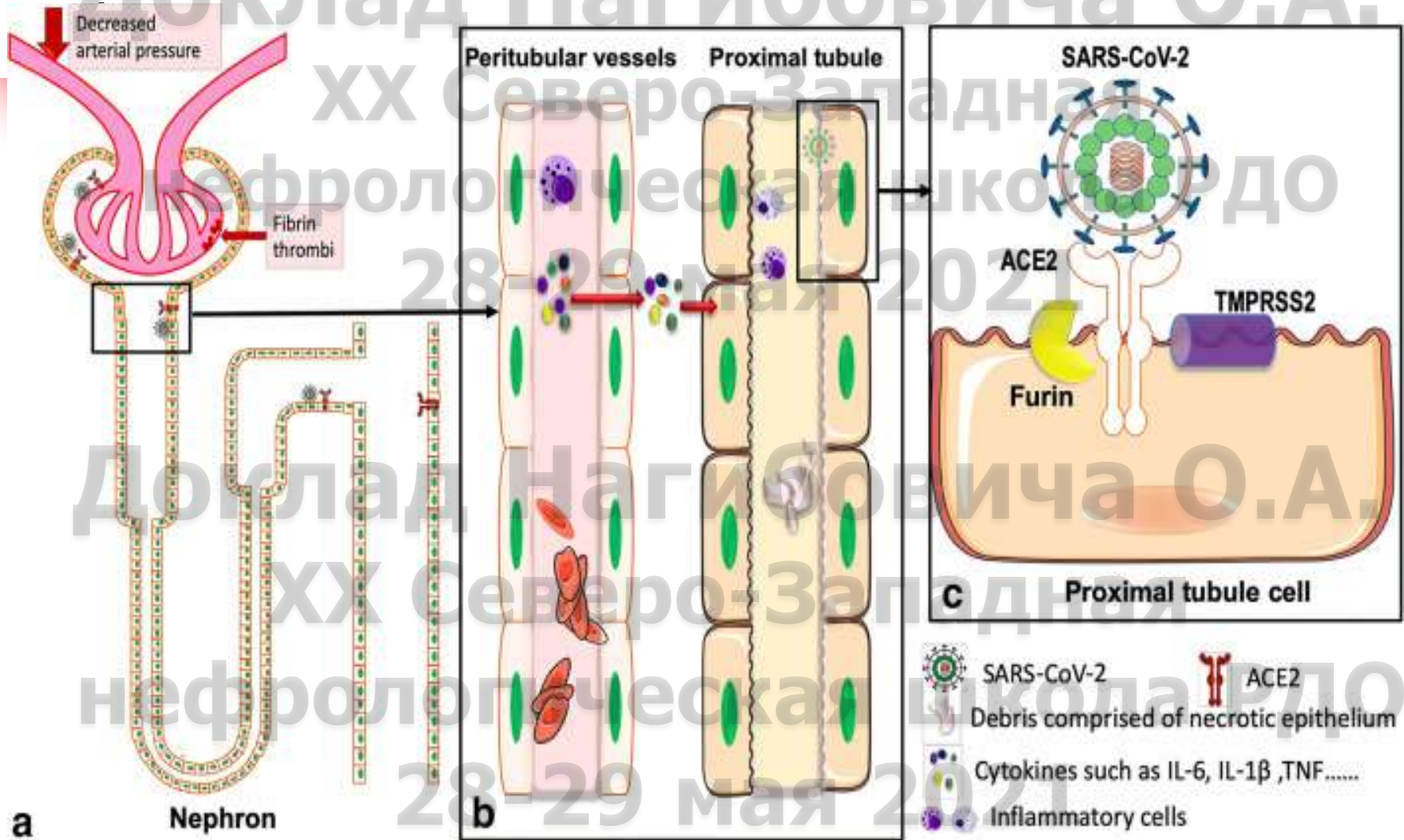
Baig A.M. et al./ ACS Chem Neurosci. - 2020;11(7):995-998.

Pan Xiu-wu et al./ Intensive Care Med.- 2020;46(6):1114-16.

Ye M. et al./ J Am Soc Nephrol.- 2006;17(11):3067-75.

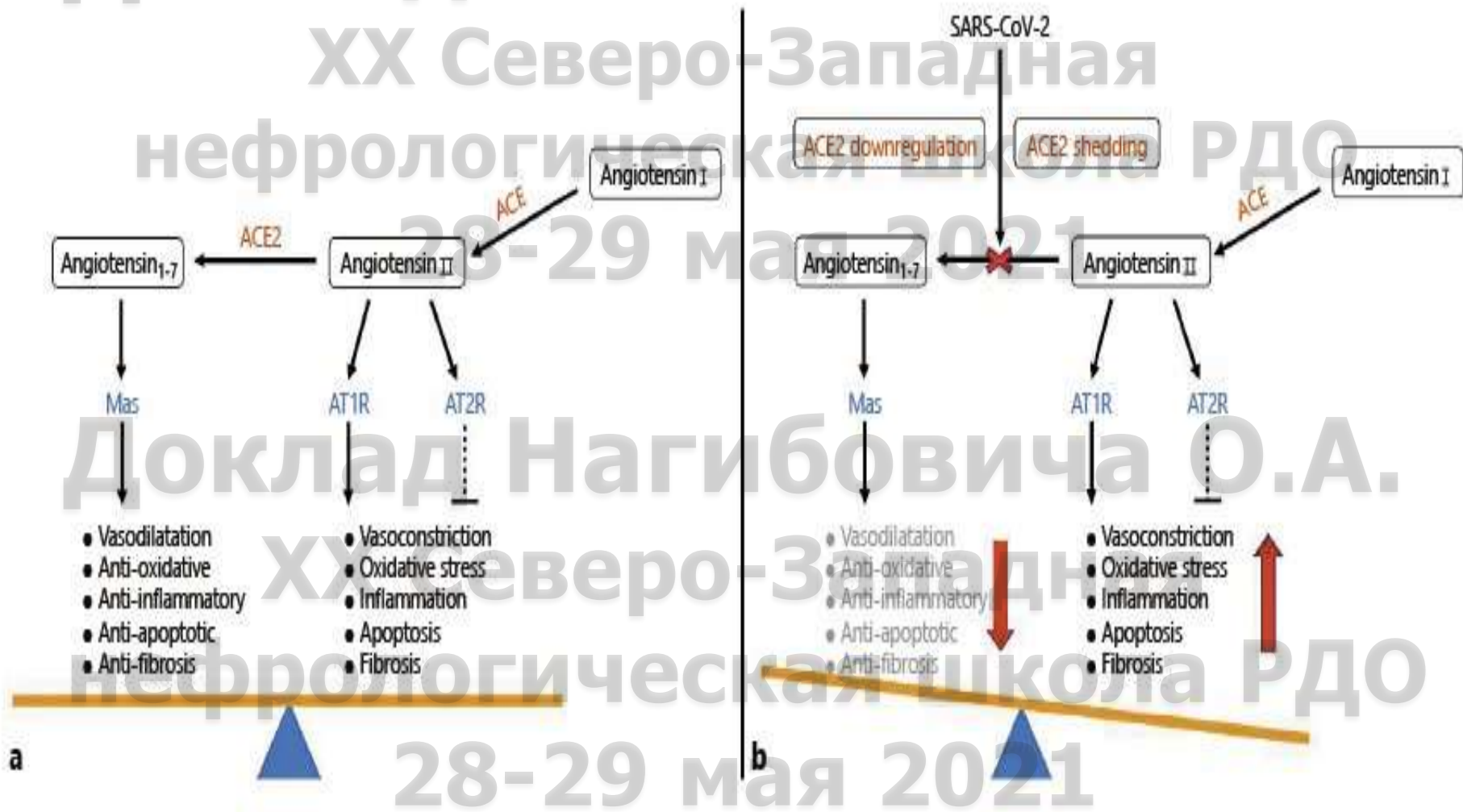
Warner F.J. et al./ J Biol Chem.- 2005;280(47):39353-62.

# SARS-CoV-2 повреждает нефрон

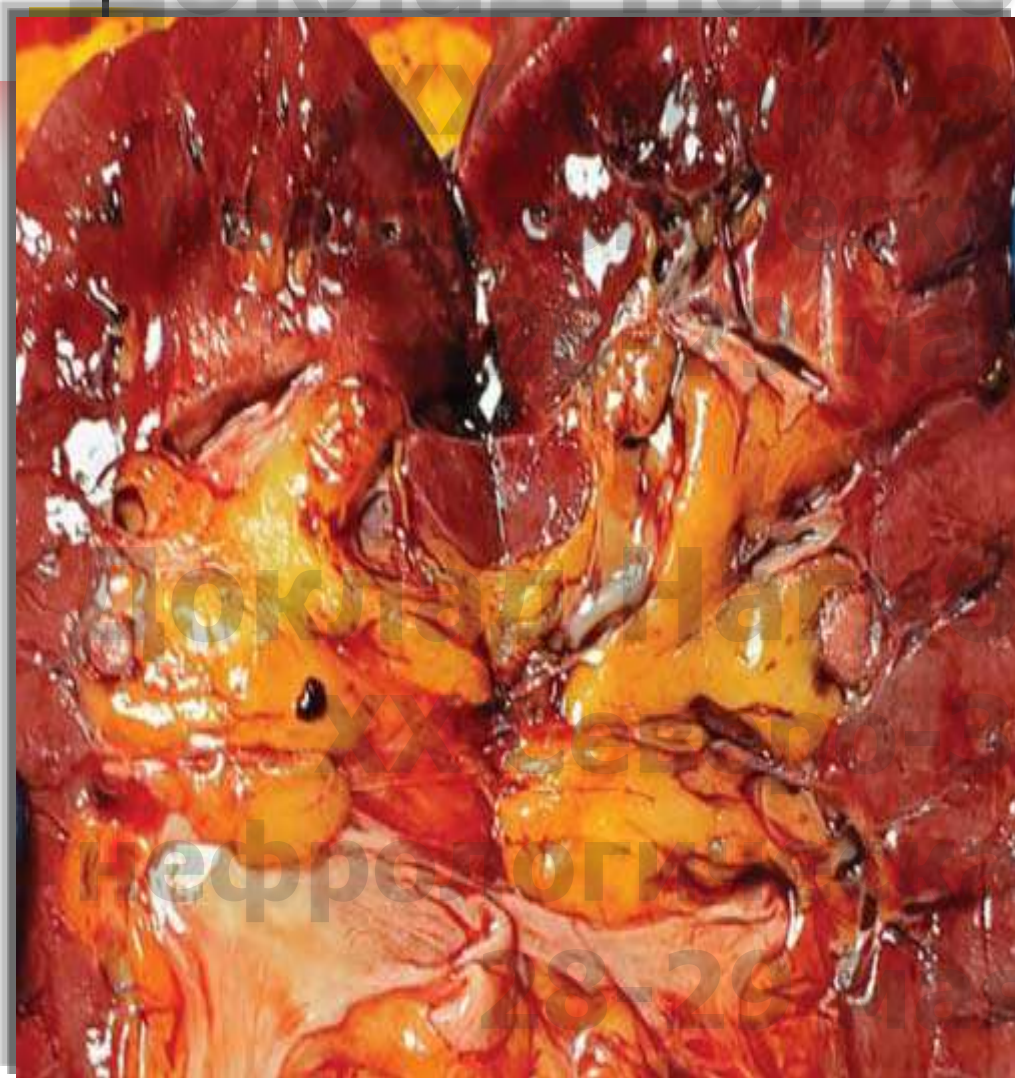




# АПФ2 обеспечивает равновесие РАС



# Макроскопические изменения почки при COVID-19



Шоковая почка

# Морфология почек при COVID-19

Световая  
микроскопия



ИФА



Электронная  
микроскопия



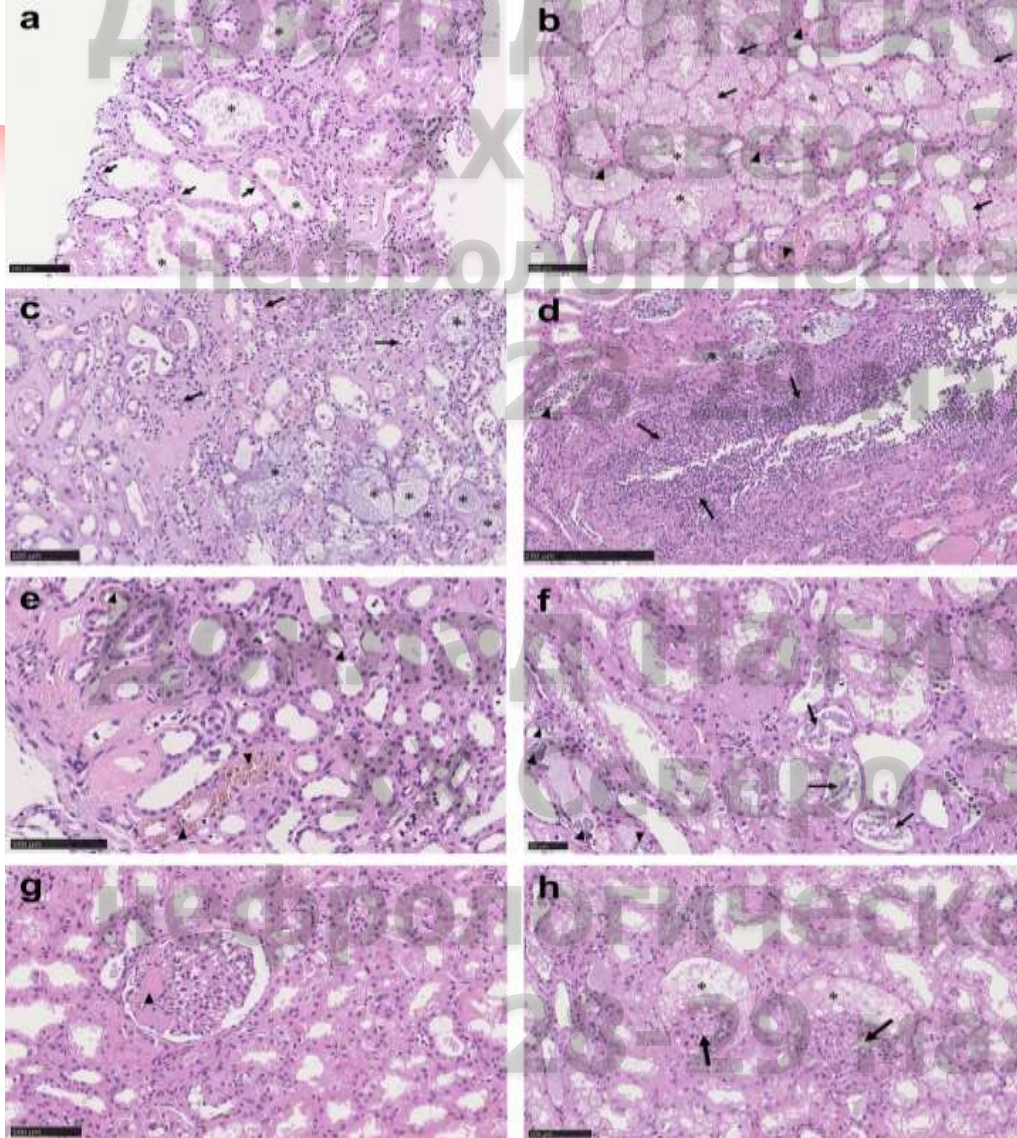
- Acute Tubular damage
- Tubular Atrophy
- Loss of brush border with vacuolar degeneration
- Erythrocyte aggregates obstructing peritubular Capillaries

- SARS-COV2 Nuclear protein detection
- Tubular deposition of C5b-9

- SARS-COV2 nuclear protein in cytoplasm of the proximal tubular epithelium and podocytes
- Erythrocyte stagnation

# Световая микроскопия почек при COVID-19

n=26 аутопсий



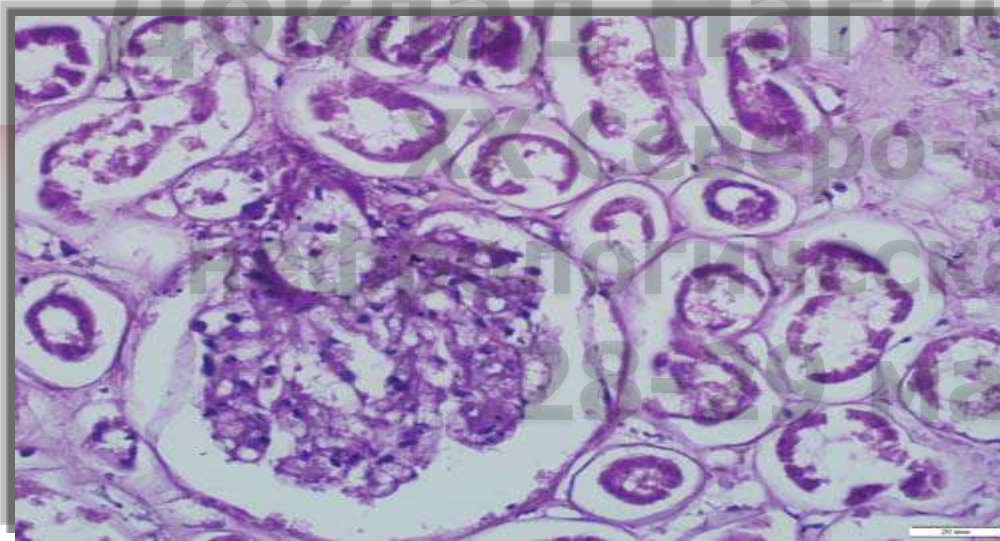
Проксимальные канальцы: а - потеря щеточной каймы; b - вакуолярная дегенерация (↓) некротизированный эпителий в просвете канальцев (\*), агрегаты эритроцитов в перитубулярных капиллярах (▼).

с, d - клеточная лейкоцитарная инфильтрация канальцев (с) и дугообразной артерии (d) (↓) с множественными очагами бактерий (\*) и лейкоцитарными цилиндрами (▼).

е - гранулы гемосидерина; f - отложения кальция (▼) в канальцах пигментные цилиндры (↓).

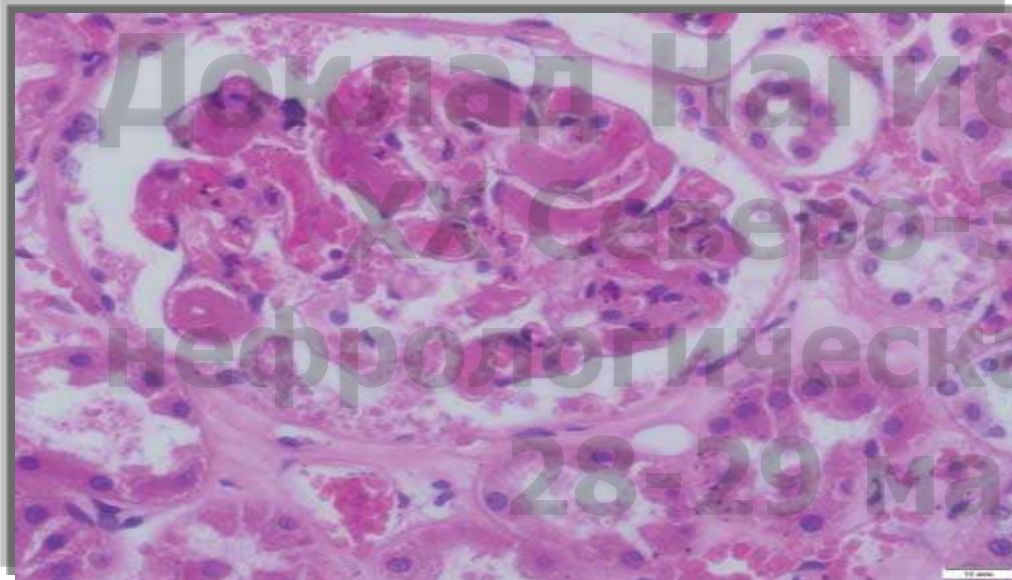
g, h - сегментарные фибриновые тромбы в клубочках (▼), с ишемическим сокращением клубочков (↓) с плазмой в пространстве Боумена (\*).  
Гематоксилин и эозин.

# Световая микроскопия почек при COVID-19



Коллаптоидная  
гломеруллопатия с коллапсом  
капиллярных петель  
клубочка.

Гематоксилин и эозин

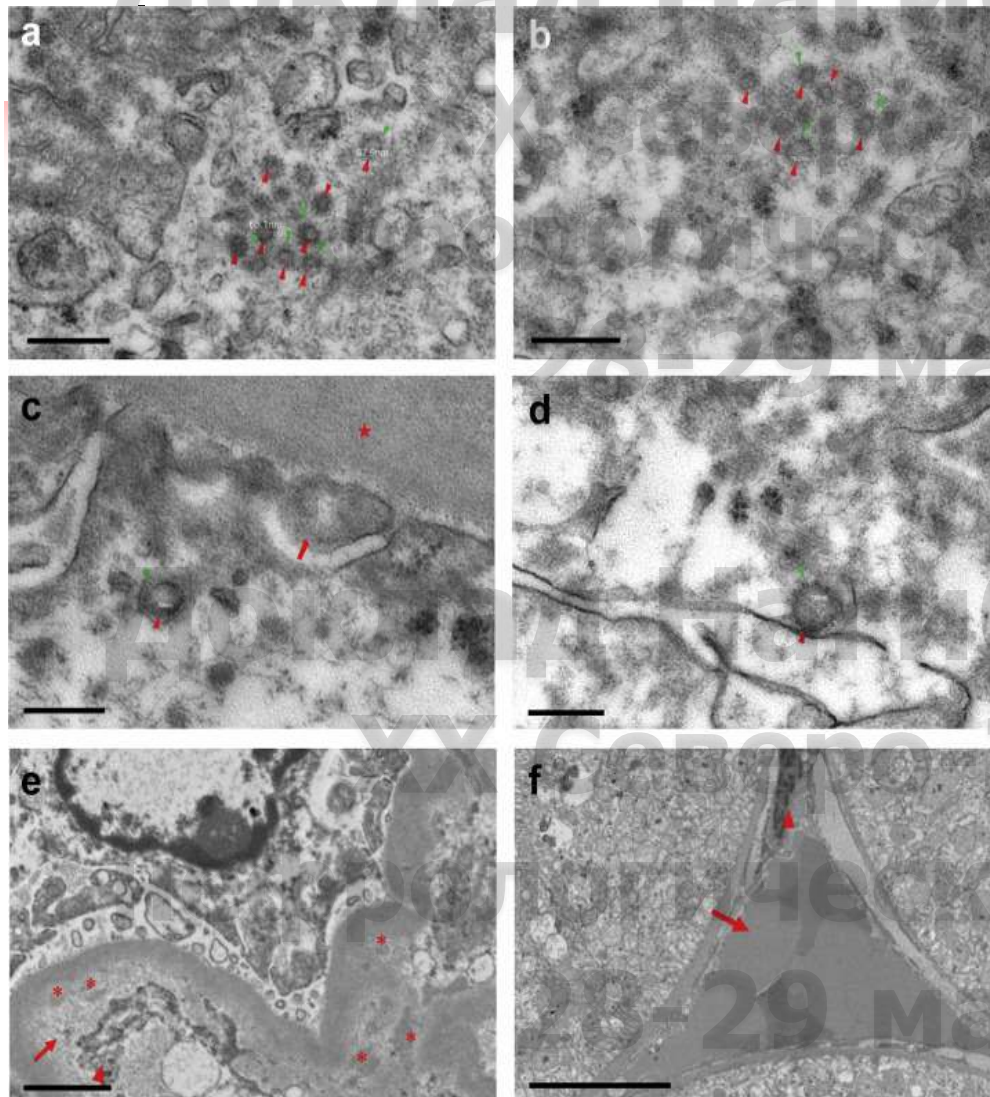


Гиалиновые тромбы в  
капиллярных петлях клубочка.

Гематоксилин и эозин

# Электронная микроскопия почек при COVID-19

n=26 аутопсий



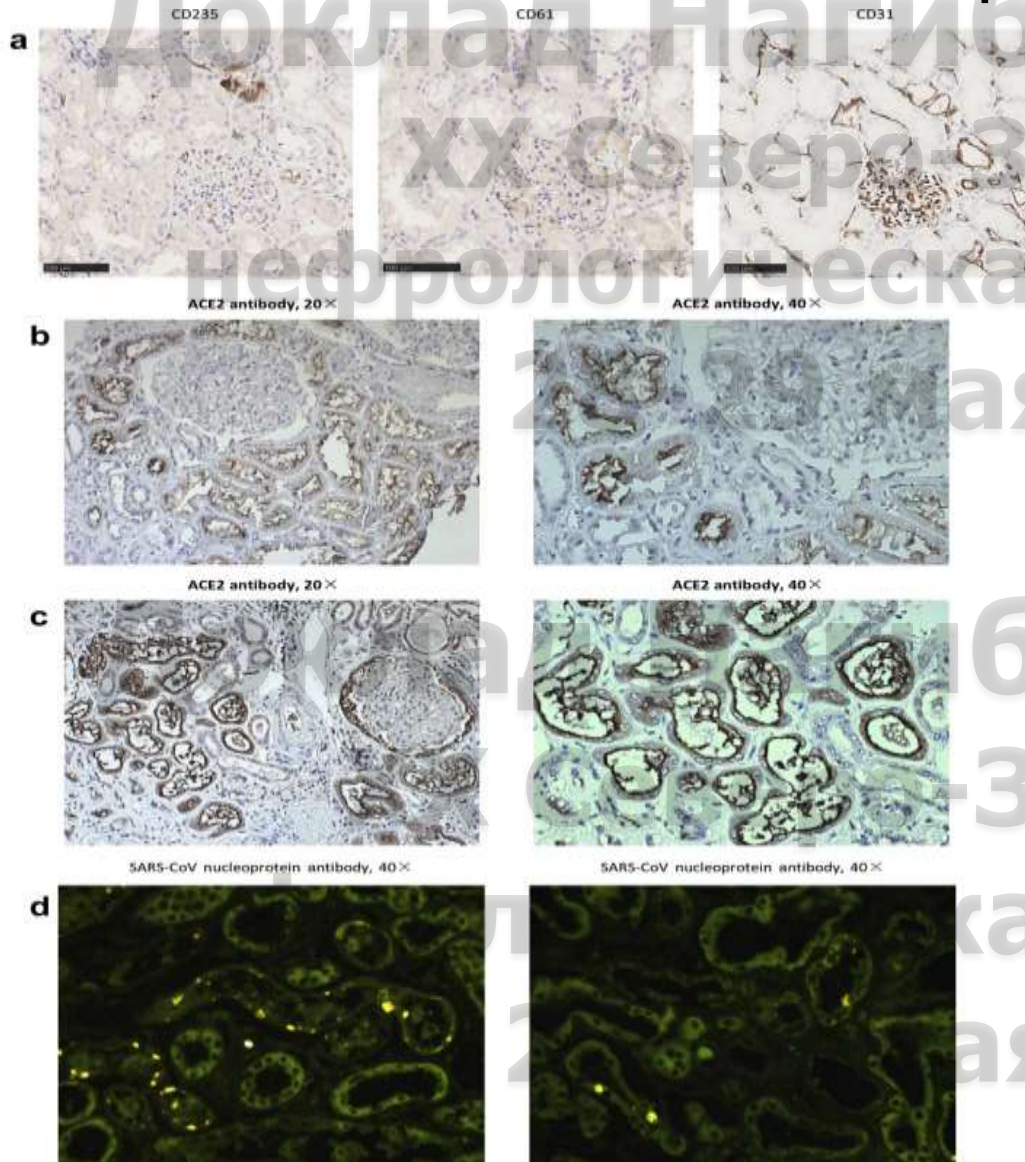
Коронавирусоподобные частицы (▼) с характерными шипами (▼) в цитоплазме эпителиоцита (a) проксимального и (b) дистального канальцев.

c, d - коронавирусоподобные частицы (▼) с характерными шипами (▼) в подоцитах; ножковых отростках подоцитов (↓); гломерулярной базальной мембране (\*).

e - IgA-нефропатия при ИФА с несколькими парамезангиальными и субэндотелиальными электронно-плотными депозитами (\*) с меткой субэндотелиального расширенного свечения (↓) и мезангиальной интерпозицией (▼).

f - перитубулярный капилляр со стазом эритроцитов (↓) и активацией или повреждением эндотелиальных клеток (▼).

# ИФА почек при COVID-19



n=26 аутопсий

a - Серийные секции, окрашенные на CD235, CD61 и CD31, показывающие **застой эритроцитов** без тромбоцитов в перитубулярных капиллярах.

b - окрашивание на АПФ2 в основном в проксимальных канальцах в случае некоронавирусной болезни 2019

c - сильное окрашивание **АПФ2** в проксимальных канальцах и **париетальных эпителиоцитах** со случайным слабым окрашиванием **подоцитов** при COVID-19.

d - не прямое иммунофлуоресцентное окрашивание нуклеопротеиновыми антителами против тяжелого острого респираторного коронавирусного синдрома (SARS-CoV).

# SARS-CoV-2 вызывает повреждение

n=6 аутопсий канальцев иммуно-опосредованно



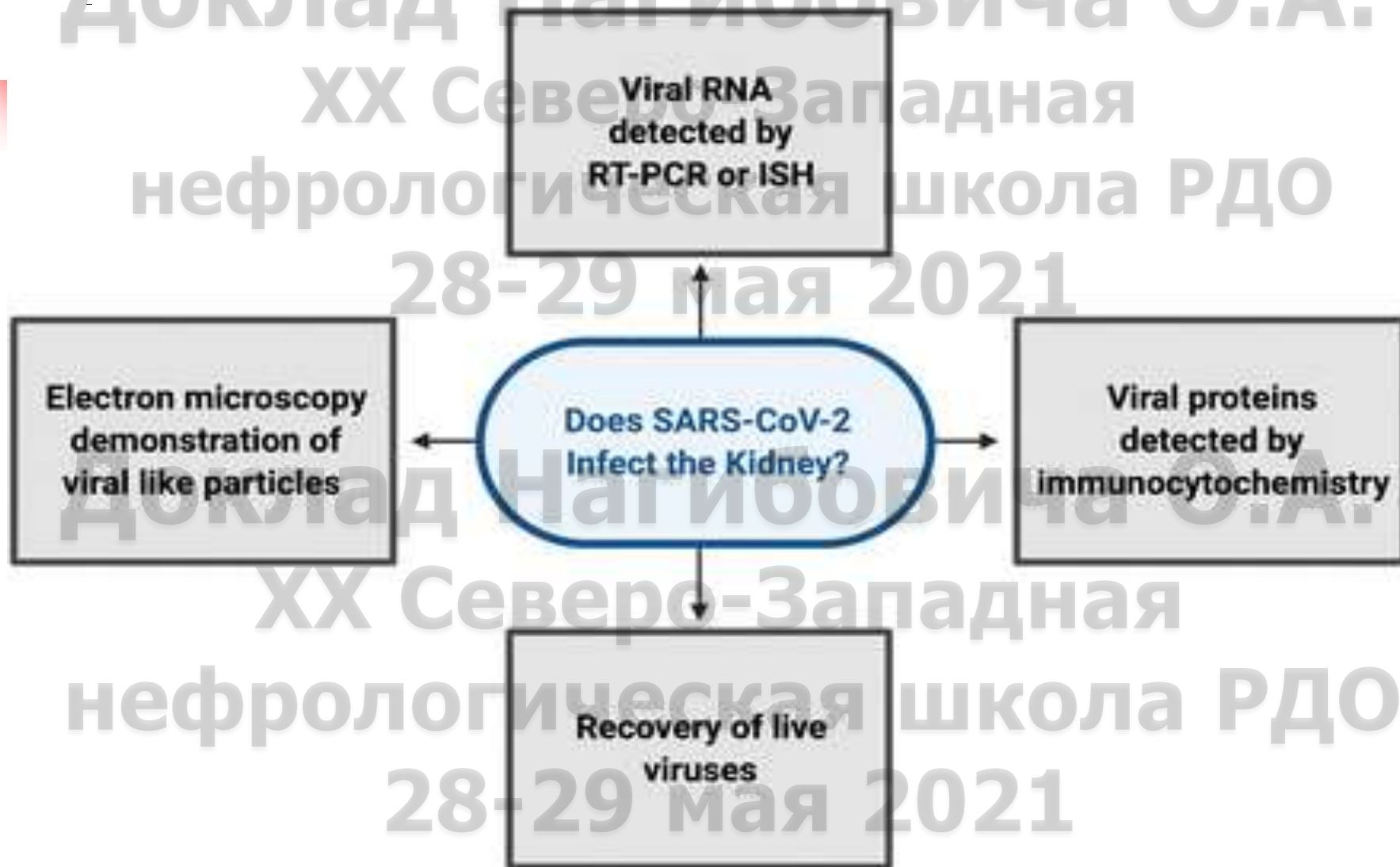
A - Экспрессия CD68 (макрофаг), CD8 (TCR) и CD56 (натуральные киллеры)

B - C5b-9 (мембраноатакующего комплекса системы комплемента) в тканях почек у пациентов COVID-19 при аутопсии и у здоровых лиц при ИФА.

↓ - положительные клетки.



# Продолжается дискуссия о прямом повреждении вирусом почек



# Характеристика умерших при Covid-19

Клиническая характеристика	n=220 аутопсий
Возраст, лет	71,4±14
М/Ж	1/1
ХБП исходно, %	15
ОПП, %	61
ОПП на ХБП+, %	66
ОПП на ХБП-, %	61
длительность ИВЛ→ОПП, д	6,1* vs 1,7
ИВЛ/ЭКМО ≥5 д	43% ОПП+ vs 10% N ф-ция почек

## Почки при Covid-19 на аутопсии

Морфологическая характеристика	n=178 аутопсий
Предсуществующая почечная патология	43%
из них: ↓ СКФ исходно N функция почек	62% 24%
Острое повреждение эпителия канальцев	Большинство
Выраженное венозное полнокровие со стазами крови в перитубулярных капиллярах и венулах	~50%
Выраженное полнокровие клубочков и эритроцитарные сладжи	в ряде случаев
Дистрофия канальцевого эпителия по типу изометрической вакуолизации	редко
Морфологические признаки тромботической микроангиопатии с клиникой (анемия, ↓Тр и др.)	5%

# Биопсия почек при COVID-19

## Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With AKI or Proteinuria

### Setting



7 large referral centers in US

N = 17



9 female, 8 male

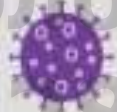
8 Black, 5 Hispanic



14 native kidney

3 allograft kidney

### Clinical Presentation



N = 14 (82%) with MILD COVID-19 symptoms (eg cough, fatigue)



Kidney disease manifested within 1 week of COVID-19



Indication for biopsy:

N = 15 (88%) AKI

N = 11 (65%) Proteinuria

### Pathologic Findings



Acute tubular injury  
N = 15 (88%)



Collapsing glomerulopathy  
N = 7 (41%)



Thrombotic microangiopathy  
N = 6 (35%)

**CONCLUSION:** Even with mild COVID-19 disease, patients can present with AKI and/or proteinuria. Collapsing glomerulopathy and thrombotic microangiopathy are frequently seen and can lead to irreversible injury requiring dialysis.

Shreeram Akifesh, Cynthia C. Nast, Michifumi Yamashita, et al (2020)

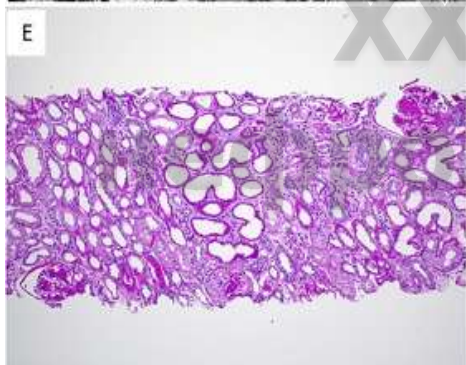
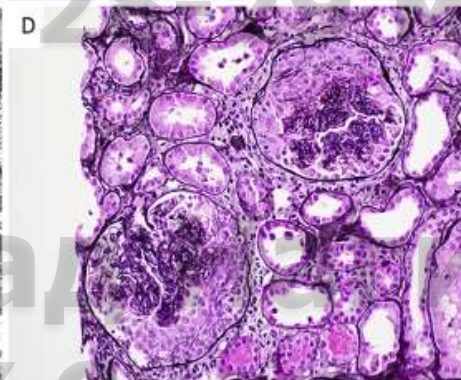
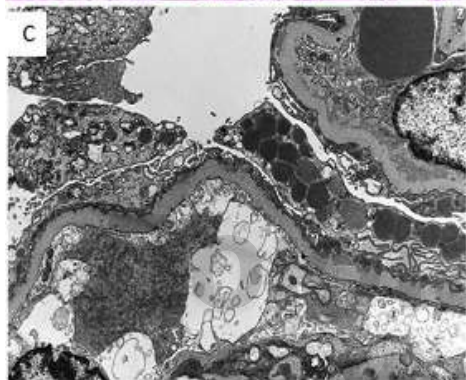
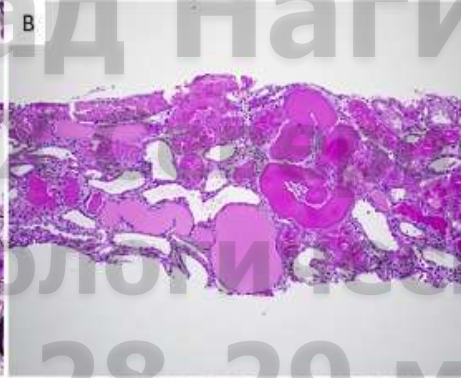
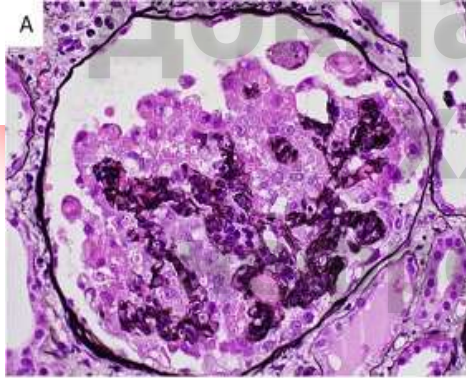
@AJKDonline | DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.001



«Мы не смогли установить прямую инфекцию почек SARS-CoV-2 в нашей серии случаев...»

# Нефробиопсийные заключения при COVID-19

n=13



- A** – COVID-19-ассоциированная коллаптоидная гломерулопатия + IgAN + острое повреждение канальцев (**B**)
- C** – МН (PLA2R-отрицательная, II ст.) + мезангиальная склерозная гломерулопатия + острое повреждение канальцев
- D** – Гломерулонефрит с полулуниями (болезнь Шенлейн-Геноха) + острое повреждение канальцев
- E** – диабетический гломерулосклероз + острое повреждение канальцев

- коллаптоидная гломерулопатия (CG) была наиболее распространенной гломерулопатией (62%)
- CG проявлялась тяжелым ОПП и массивной ПУ, но без полного нефротического синдрома, отеки в 15%
- поиск вирионов SARS-CoV-2 не дал результатов

# Исходно была занижена распространенность ОПП при COVID-19



*Guan W.J. et al.// N Engl J Med. 2020;382(18): 1708-1720;*  
*Huang C. et al.// Lancet. 2020;395(10223):497-506;*  
*Wang D, 2020; Xiaobo Yang, 2020; Yan Deng, 2020*

# Частота ОПП при COVID-19 высокая


What is the prevalence of AKI in patients hospitalized with COVID-19 Infection?

Kidney  
Medicine

## Cohort and Study Design

 **Systematic review & meta-analysis**  
2711 records reviewed

 **Sources published up to 10/14/20**  
Medline, Embase, Cochrane Library, Preprinted studies registry

 **53 published & 1 preprint study included**

 **Hospitalized patients with COVID-19 infection**  
**n = 30,657**

 **Acute kidney injury (AKI)**  
**54 studies**  
**30,639 patients**

 **Kidney replacement therapy (KRT)**  
**48 studies**  
**27,525 patients**

**Pooled prevalence (overall)**

**28%**  
(22-34%)

**$I^2=99%$**

**Pooled prevalence (patients admitted to ICU)**

**46%**  
(35-57%)

**$I^2=99%$**

**9%**  
(7-11%)

**$I^2=97%$**

**19%**  
(15-22%)

**$I^2=88%$**

**Conclusion:** AKI complicated the course of nearly 1 in 3 patients hospitalized with COVID-19 infection. Risk of AKI and dialysis dependence higher in critically ill COVID-19 patients in ICU.

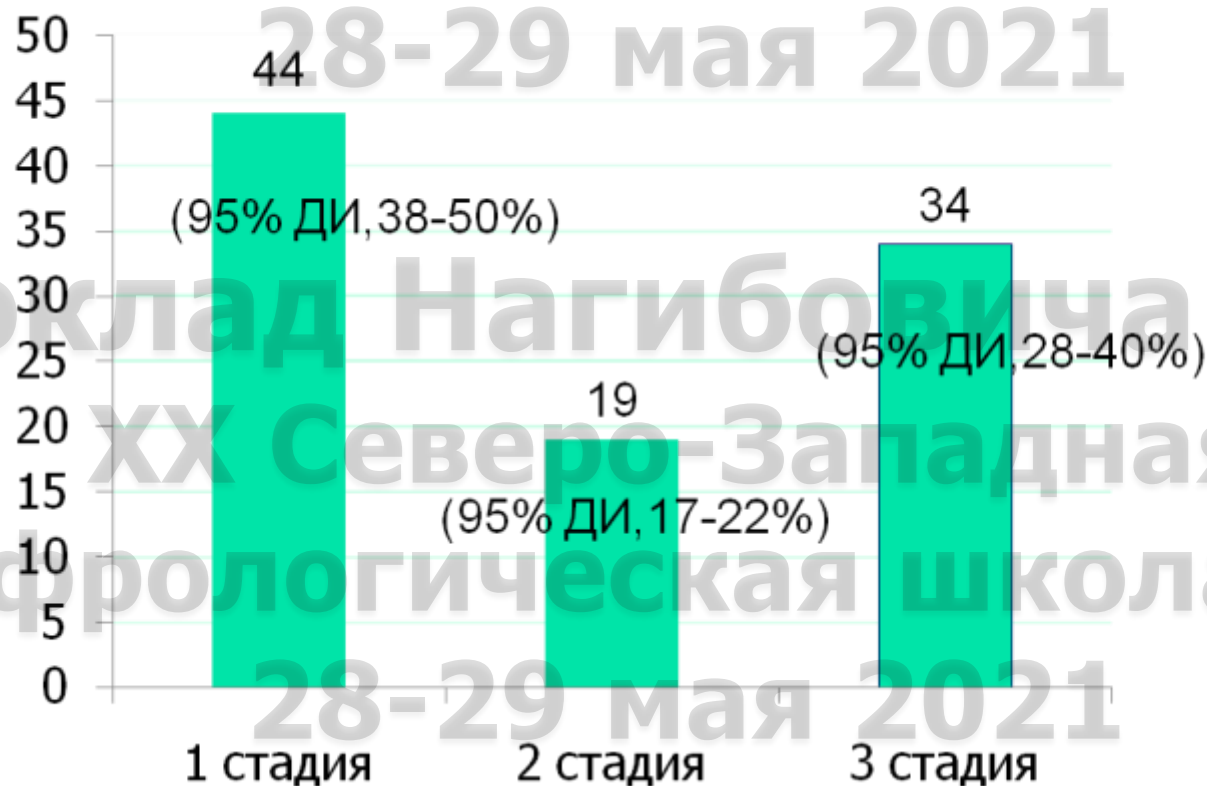
**Reference:** Silver SA, Souigny WB, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Medicine*. 2020.  
Visual Abstract by Arun Rajasekaran, MD

 @nephronpower

- ОПП произошло у 30% больных госпитализированных с COVID-19
- ОПП осложнила течение 46% пациентов, находящихся в ОИТ
- Каждый 5 пациент, госпитализированный в ОИТ, получил ЗПТ

# 1 стадия ОПП чаще наблюдается у больных COVID-19 в стационаре

XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО  
28-29 мая 2021

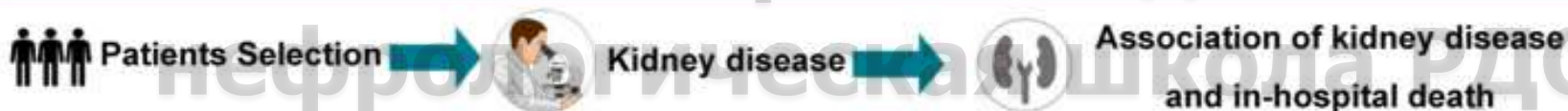


Silver S.A. et al.// *Kidney Med.* Jan-Feb 2021;3(1):83-98.



# Поражение почек на фоне COVID-19 – неблагоприятный прогноз

Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19

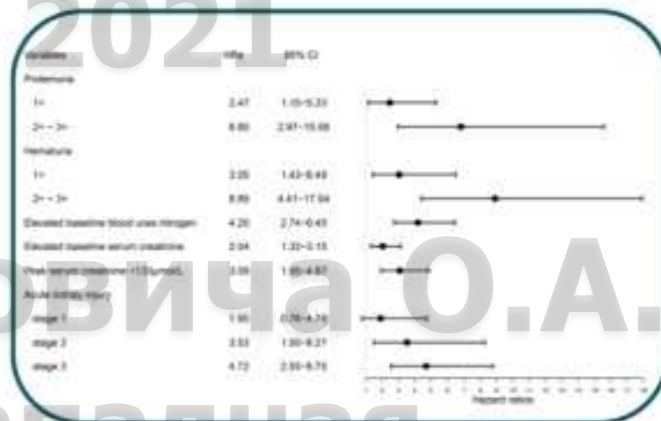


Confirmed COVID-19  
Age > 18 y  
No maintenance dialysis  
No renal transplatation

N=701  
Age 63y  
52.4% male  
42.4% severe  
42.6% comorbidity  
16.1% in-hospital death

Prevalence of kidney abnormalities

14.4% Elevated Scr  
13.1% Elevated BUN  
13.1% eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
43.9% Proteinuria  
26.7% Hematuria  
5.1% Acute kidney injury



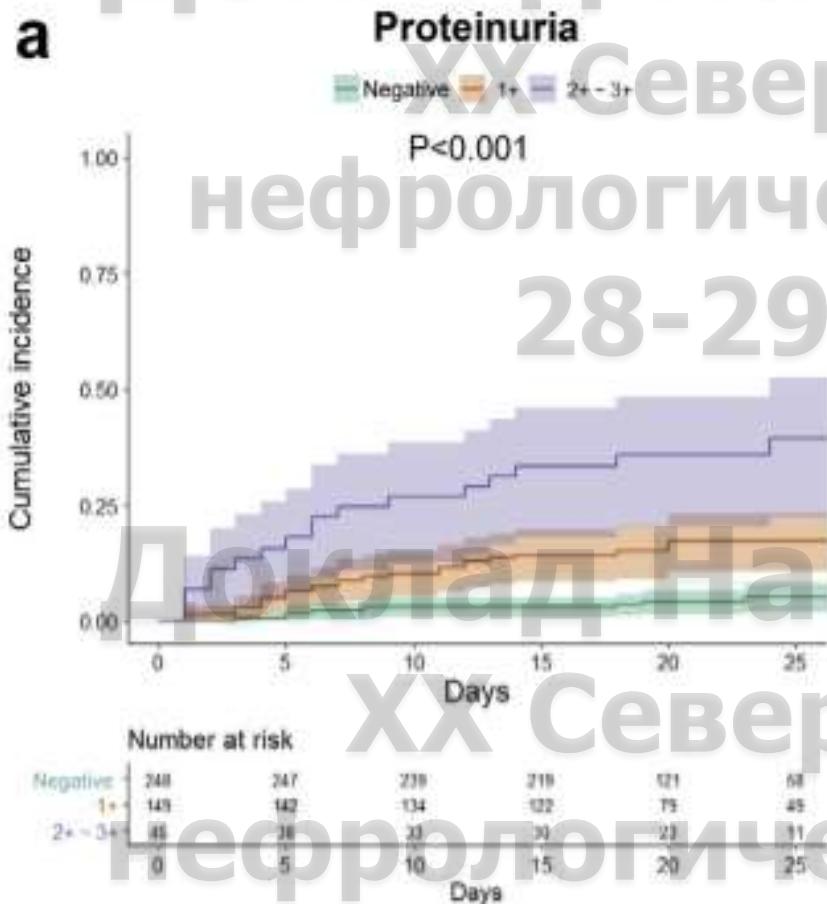
## CONCLUSION:

Clinicians should increase their awareness of kidney disease in patients with COVID-19.

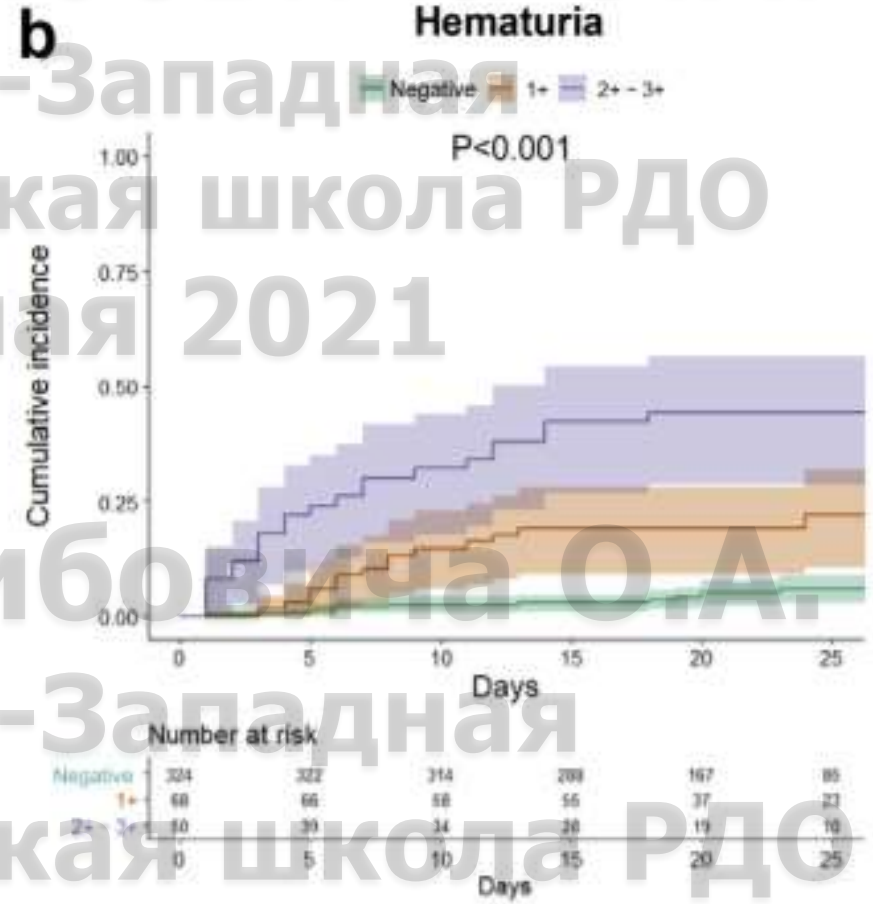
- Пациенты с заболеваниями почек имели значительно более высокий риск смерти в больнице

# Кумулятивная частота госпитальной летальности зависит от протеин- и гематурии

**a**



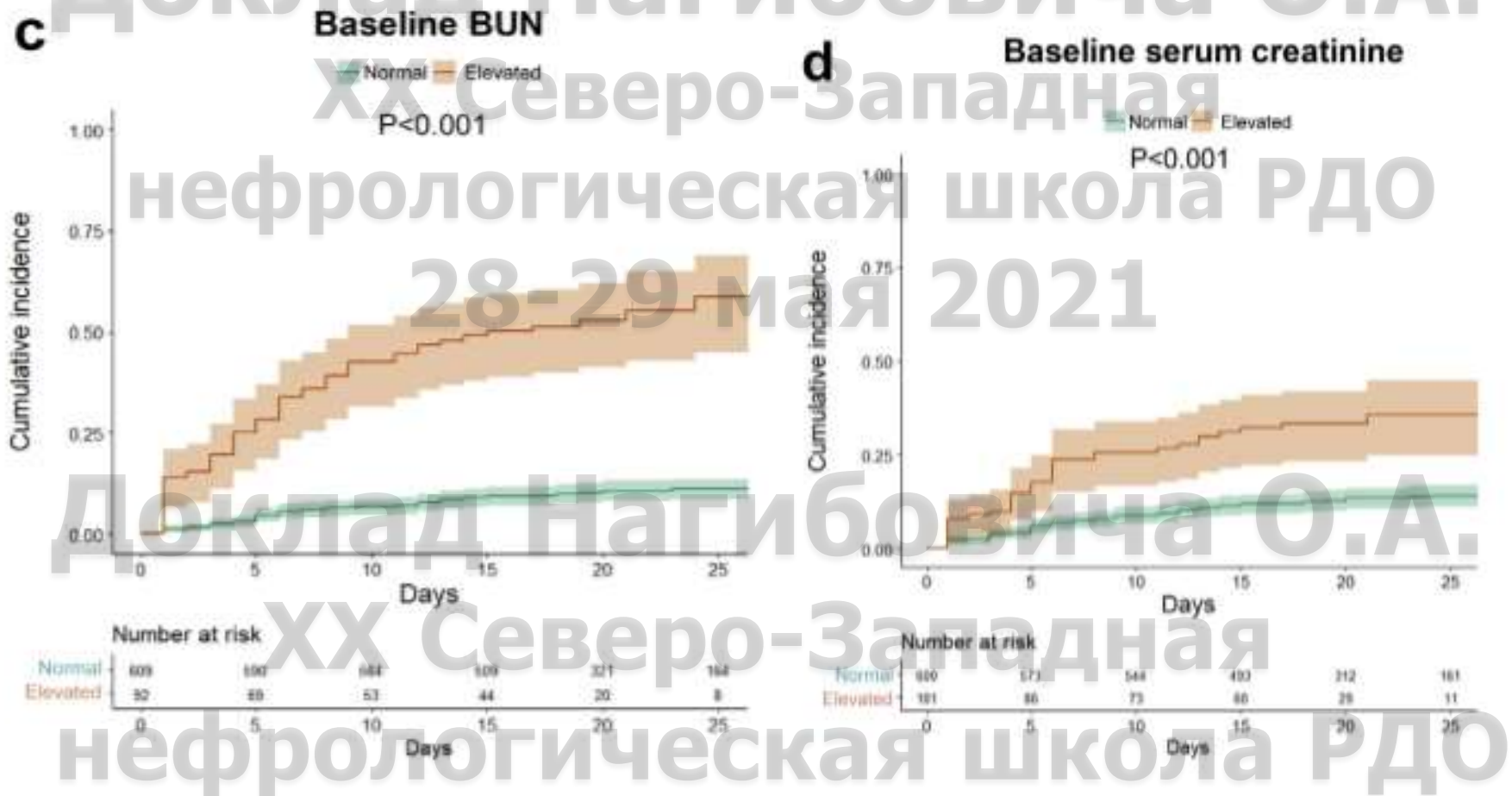
**b**



Чем выше протеинурия,  
тем выше риск смерти

Чем выше гематурия,  
тем выше риск смерти

Кумулятивная частота госпитальной летальности зависит от уровня мочевины и креатинина сыв.крови



Чем выше уровень мочевины крови, тем выше риск смерти

Чем выше уровень креатинина крови, тем выше риск смерти

Кумулятивная частота госпитальной летальности зависит от ОПП

**f**

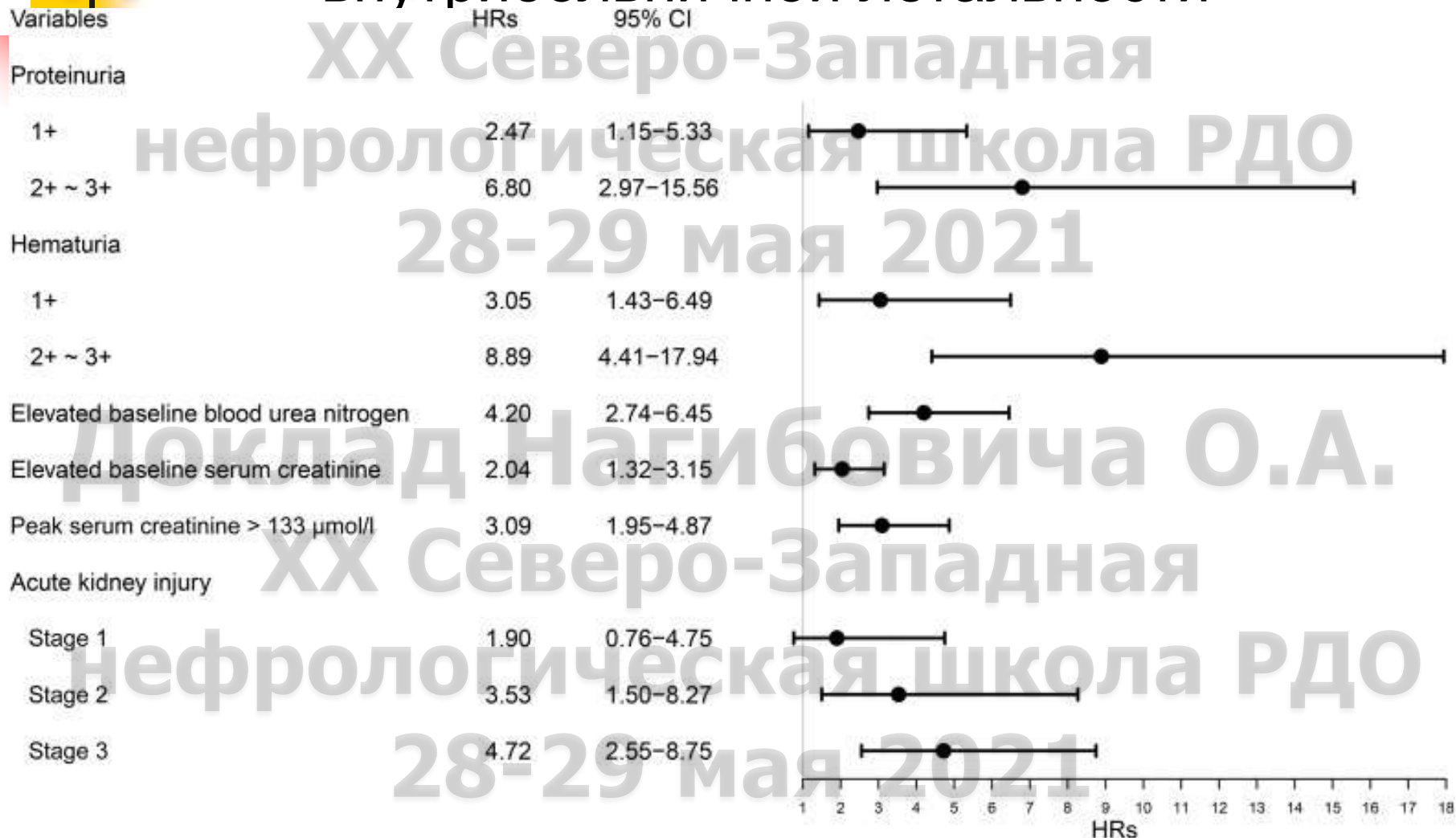
XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО  
Acute kidney injury  
Non-AKI AKI  
P<0.001



Риск смерти выше при ОПП

Cheng Y. et al.// Kidney International Vol.97,N5, May 2020, p.829-838.

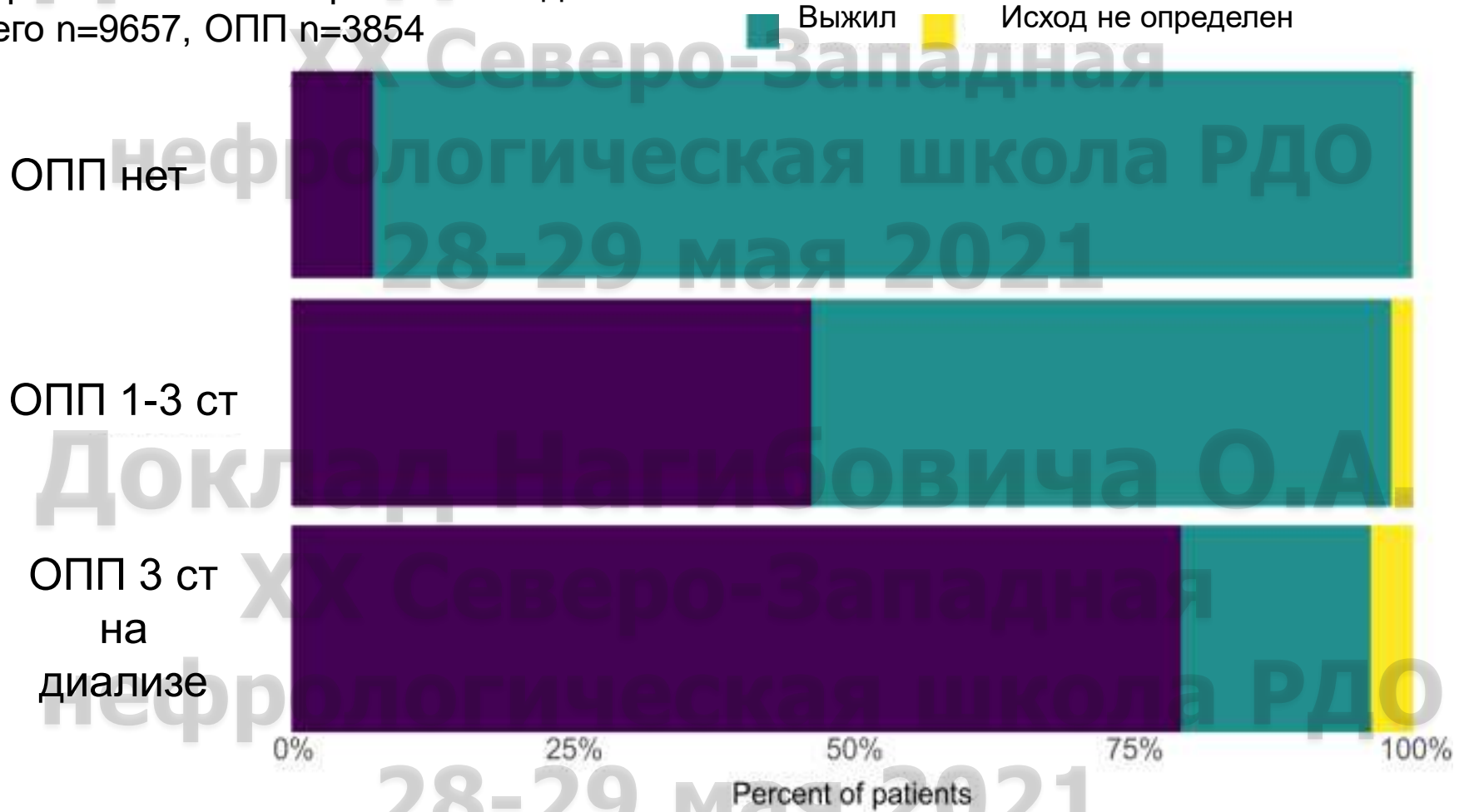
# Заболевания почек приводят к повышенной внутрибольничной летальности



# Чем выше стадия ОПП, тем хуже прогноз

Ретроспективное когортное исследование

Всего n=9657, ОПП n=3854



# ОПП при COVID-19 протекает тяжелее, чем ОПП другой этиологии

Отличия	ОПП + COVID-19 n=2600	ОПП n=19522
Частота всего, %	30,6	18,2*
ОПП при поступлении, %	5	4,8
Стадии 2 или 3, %	11,1	4,9*
Потребность в диализе, %	8,5	3,6*
Время от госпитализации до первого диализа, дн	6,1	5,1
Срок диализа, дн	10	4*
Разрешение ОПП, %	58	69,8*
Летальность, %	29,6	11,3*

# Каковы перспективы после ОПП на фоне COVID-19?

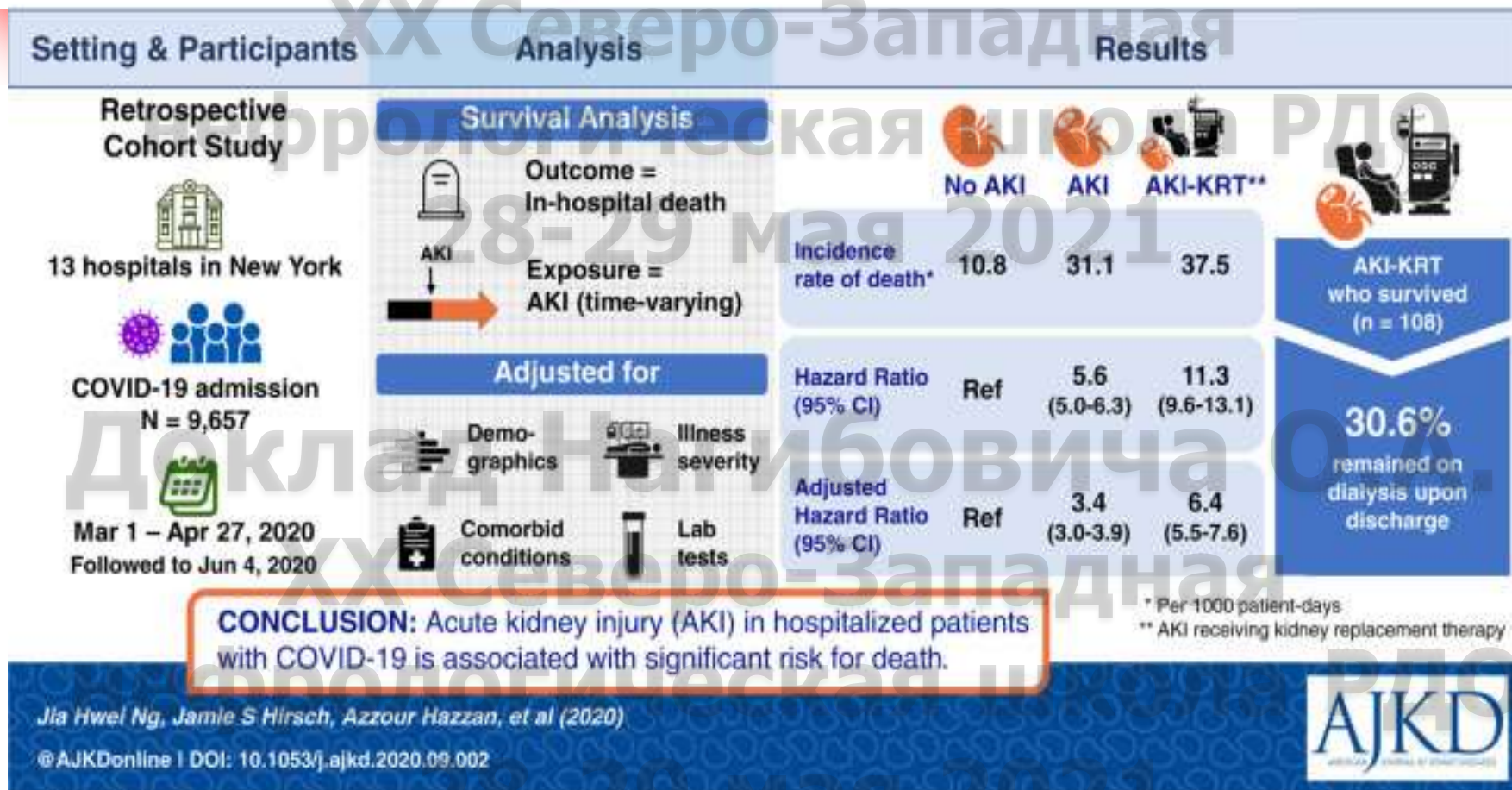
У пациентов с ОПП, которые выживают, будет повышенный риск повторных госпитализации, рецидивирующих ОПП, сердечно-сосудистых осложнений и смерти, которые в основном происходят в течение первого года после госпитализации.

*Silver S.A., Siew E.D.// Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(4):246-252.*



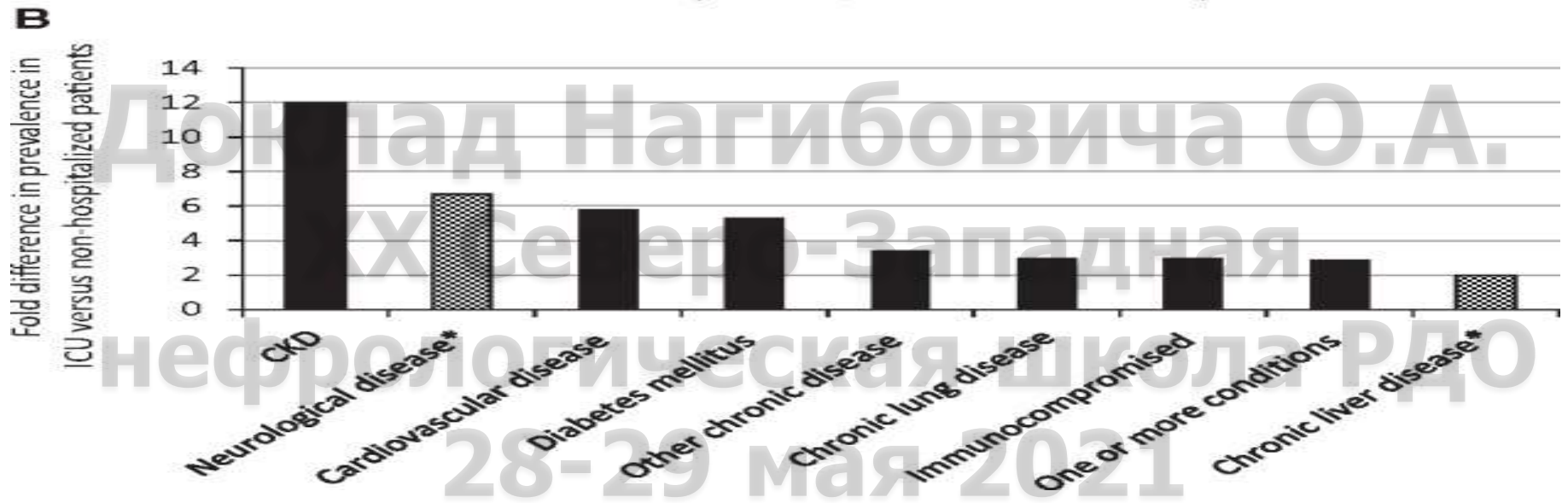
# ХБП - фактор риска ОПП

## Outcomes Among Hospitalized Patients With COVID-19 and AKI



- ХБП до госпитализации была единственным независимым фактором риска, связанным с необходимостью диализа при выписке (скорректированное OR 9.3; 95% ДИ 2.3-37.8)

# ХБП - фактор риска тяжелого течения COVID-19



D'Marco L. et al.// Clin Kidney J.2020 Jul 16;13(3):297-306.

# ХБП – фактор риска летального исхода среди пациентов с COVID-19

Характеристика n >17 млн эл. медкарт Ex.let ~ 11000	Категории	HR (95% ДИ) с поправкой на возраст и пол
Снижение функции почек	pСКФ = 30-59	1.56 (1.49–1.63)
	pСКФ < 30	3.48 (3.23–3.75)
Трансплантация органов		6.00 (4.73–7.61)
Сахарный диабет		2.27 (2.06–2.50)
Артериальная гипертензия		1.09 (1.05–1.14)
Хронические заболевания сердца		1.57 (1.51–1.64)
Астма		1.55 (1.39–1.73)
Др. заболевания органов дыхания		1.95 (1.86–2.04)
Возраст	60–69	2.79 (2.52–3.10)
Пол	муж	1.78 (1.71–1.85)

# ХБП - фактор риска летального исхода COVID-19 среди пациентов на ЗПТ

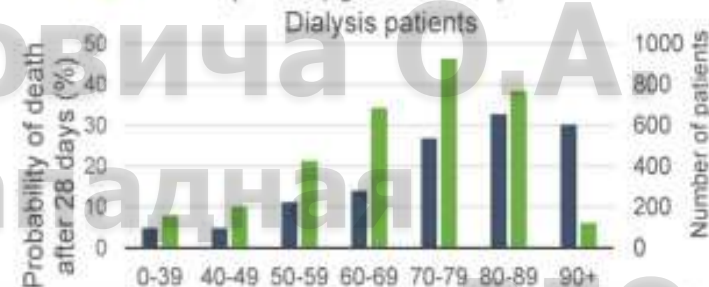
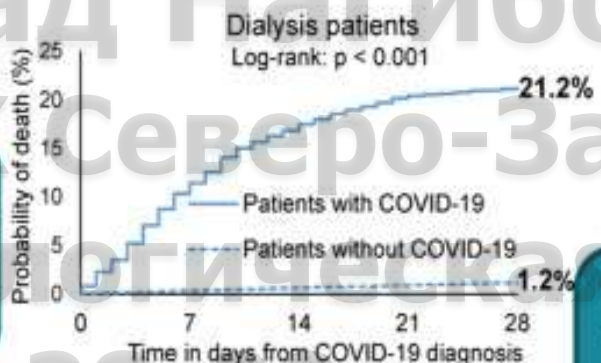
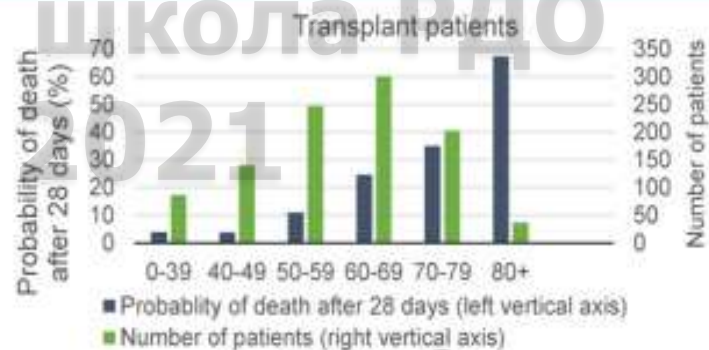
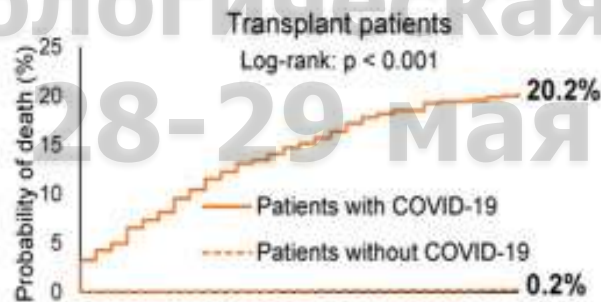
Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe.



COVID-19  
n = 4298

Controls  
n = 42980

Matched on modality, age, sex, country, primary kidney disease, and time since dialysis initiation or transplantation.



## CONCLUSION:

The pandemic has had a substantial effect on mortality in patients on kidney replacement therapy, especially in the elderly and in male dialysis patients.

Jager et al, 2020



OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NephROLOGY



Каковы перспективы ХБП после COVID-19?

«Вопрос о том, повысит ли COVID-19 долгосрочный риск развития ХБП и тем самым потенциально увеличит спрос на поддерживающий диализ в будущем, требует дальнейшего изучения».

*Bruchfeld A.// Nat Rev Nephrol. 2021 Feb;17(2):81-82.*

# Иммуносупрессия у пациентов с гломерулярными болезнями в период COVID-19

- Прекратить лечение антиметаболитами пациентов с подтвержденной или предполагаемой инфекцией
- Рассмотреть вопрос о прекращении использования антиметаболитов для пациентов с устойчивой ремиссией
- Отдавать предпочтение лекарствам короткого действия, а не препаратам длительного действия
- Избегать начала терапии при крайних значениях показателей или нестандартным показаниям
- Избегать старта терапии для пациентов с минимальными симптомами и стабильной рСКФ
- По возможности перейти от в/в инфузий на пероральные и выполнять в/в инфузию дома вместо клиники
- Для пациентов, участвующих в КИ, продолжать изучать препарат, отправляя лекарство домой, если это per os или п/к средство, или вводить его в клиническом центре, работающему с COVID-19, если это в/в средство

# Диагностика и мониторинг пациентов с гломерулярными болезнями в период COVID-19

- Использовать биопсию в критически важных случаях
- Назначать эмпирическое лечение без биопсии при состояниях с высокой вероятностью предварительного тестирования (например, БПГН с положительной серологией ANCA)
- *Ограничить забор крови для лабораторной безопасности, выполняемые в коммерческих (т. е. не больничных) лабораториях*
- Использовать дома тест-полоски для мочи с целью мониторинга протеинурии
- Использовать коммерческие поставляемые наборы для 24-часового сбора мочи, которые можно собрать дома и отправить обратно
- Отложить протокольную биопсию

# Вспомогательный уход за пациентами с гломерулярными болезнями в период COVID-19

- Продолжать прием ингибиторов АПФ или БРА при отсутствии явных противопоказаний на данный момент
- *Продолжить профилактические антибиотики (например, триметоприма-сульфаметоксазола)*
- Стимулировать социальное дистанцирование
- Поощрять использование масок вне дома
- Вакцинация против гриппа и пневмококка (PCV13 и PPSV23) для предотвращения вторичной или ко-инфекции



# Организационные мероприятия для пациентов с гломерулярными болезнями в период COVID-19

- Изменить все визиты к врачу на телемедицинские консультации
- Позволить офисному персоналу управлять телефонами и сообщениями пациентов из дома
- Разработать стандартный сценарий рекомендаций для пациентов, звонящих с вопросами о возможном воздействии COVID-19, на основе рекомендаций Центра по контролю и профилактике заболеваний
- Использовать телемедицинские консультации, а не телефонные звонки с больными имеющими инфекционные симптомы COVID-19 для лучшей оценки состояния дыхания

# «Знание-сила»

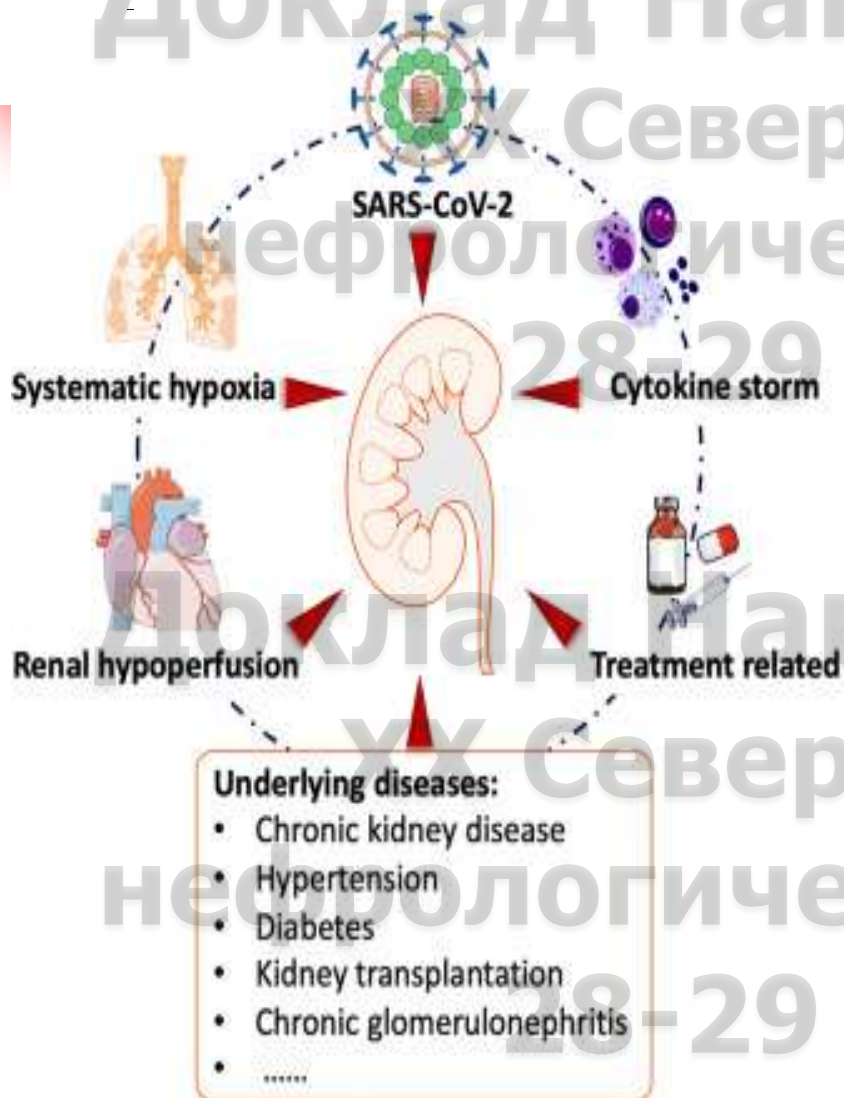
Фрэнсис Бэкон



Версия 11 (07.05.2021)



# Подходы к лечению повреждения почек, связанного с COVID-19



Pathogenic mechanism	Treatments*
Direct mechanism of action of SARS-CoV-2 to kidney injury	<b>1. Anti-viral agents</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir/ritonavir</li> <li>• Favipiravir</li> <li>• Remdeswir</li> <li>• Chloroquine</li> <li>• interferon atomization inhalation</li> </ul>
Cytokine storm and kidney injury	<b>2. Immunotherapy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids</li> <li>• Immunoglobulin</li> <li>• Tocilizumab</li> <li>• Convalescent plasma</li> <li>• Stem cell therapy</li> <li>• Blood Purification Therapy</li> </ul>
Systematic hypoxia	<b>3. Oxygen inhalation or artificial assisted breathing</b>
Renal hypoperfusion	<b>4. Volume and pressure control</b>
Treatment related kidney injury: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug-related or hyperventilation-relevant</li> <li>• rhabdomyolysis</li> </ul>	<b>5. Blood Purification Therapy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRRT</li> <li>• Plasma exchange</li> <li>• Plasma adsorption</li> </ul>

\*Further clinical studies are expected to confirm these.

# Нефрологическая безопасность этиологической терапии, используемой для лечения COVID-19

Препарат	Противопоказания/ особые указания
Фавипиравир	СКФ < 30 мл/мин С осторожностью: у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и $\geq$ 30 мл/мин)
Ремдесивир	СКФ < 30 мл/мин
Иммуноглобулин человека против COVID-19	Не сообщалось
ИФН $\alpha$	
Умифеновир	
Антиковидная плазма	

*Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению НКИ версия 11 от 07.05.2021*

# Нефрологическая безопасность патогенетической терапии, используемой для лечения COVID-19

Препарат	Противопоказания/ особые указания
Барицитиниб (и JAK1, JAK2 киназ)	СКФ < 30 мл/мин
Тофацитиниб (и JAK1, JAK2 киназ)	
Нетакимаб (MA IL-17A)	Не сообщалось
Олокизумаб (MA IL-6)	Не сообщалось
Левилимаб (MA IL-6)	Иммunosupрессивная терапия при трансплантации органов
Тоцилизумаб (MA IL-6)	
Сарилумаб (MA IL-6)	
Канакинумаб (MA IL-1 $\beta$ )	
Метилпреднизолон	Не сообщалось
Дексаметазон	
Гидрокортизон	



28-29 мая 2021  
«Дорогу осилит идущий»