

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

© Яровая Д.В.¹, Башкина О.А.¹, Красилов Е.В.²

¹ Астраханский государственный медицинский университет (Астраханский ГМУ)

Россия, 414000, Астраханская область, г. Астрахань, Бакинская, д. 121

² Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой (ОДКБ)

Россия, 414011, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6

Коронавирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является РНК-вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), стала глобальной проблемой в мире. Ее последствия имеют огромное значение для состояния здоровья как взрослого, так и детского населения, поскольку число летальных исходов и жизнеугрожающих осложнений достигли высоких показателей. Особое значение имеет поражение коронавирусом важных органов в детском возрасте, вследствие возможного нарушения их функций и развития в дальнейшем отдаленных осложнений. Так, формирование острого почечного повреждения (ОПП) у детей является независимым фактором риска госпитальной летальности и инвалидизации.

Важное значение в развитии данного патологического состояния уделяется развитию эндотелиальной дисфункции вследствие активации ряда провоспалительных цитокинов и других биомаркеров нарушения эндотелия. Эндотелиит, повреждение эндотелия, дисфункция эндотелиальных клеток и нарушение функции микроциркуляции в различных сосудистых руслах вносят заметный вклад в опасные для жизни осложнения COVID-19, такие как венозная тромбоэмболия и полиорганное поражение.

Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистых нарушений за счет смещения сосудистого равновесия в сторону большей вазоконстрикции и последующей ишемии органов, воспалением с сопутствующим отеком тканей и прокоагулянтным состоянием.

В целом, понимание механизмов активации и дисфункции эндотелия в ходе инфекции COVID-19 может способствовать раннему выявлению лиц, особенно детского возраста, подверженных риску тяжелых осложнений.

Дальнейшее изучение эндотелиальной дисфункции в патогенезе ОПП у детей с COVID-19 является перспективным для определения персонализированного подхода к ведению пациентов детского возраста при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; острое почечное повреждение; эндотелиальная дисфункция; эндотелин-1; цитокины.

Яровая Дарья Владимировна – заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, Астраханский ГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0001-8126-2544. E-mail: podkovyrova_dary@list.ru (автор, ответственный за переписку)

Башкина Ольга Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский ГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

Красилов Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. отделением аллергологии, ОДКБ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0003-0383-5006. E-mail: el25kv@mail.ru

В декабре 2019 года был впервые идентифицирован новый одноцепочечный РНК-вирус, названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1].

SARS-CoV-2 вызывает коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19), отличающуюся широким спектром клинических проявлений и тяжелыми осложнениями как в раннем, так и отдаленном постковидном периодах [2]. Отмечено, что у детей COVID-19 протекает легче по сравнению со взрослой когортой населения, однако поражение жизненно важных органов в детском возрасте может стать причиной нарушения их функций и развития в дальнейшем тяжелых осложнений.

Так, развитие острого поражения почек (ОПП), связанного с COVID-19, фиксируется у 29% госпитализированных детей и 44% детей, поступивших в отделение интенсивной терапии [3, 4].

В исследовании 59 пациентов с COVID-19 у 34% развилась массивная альбуминурия в первый день госпитализации; у 63% – протеинурия во время пребывания в больнице. Распространенность повышенного уровня креатинина сыворотки и мочевины крови составляет в среднем 15,5% и 14,1% соответственно.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ОПП при COVID-19 является независимым фактором риска госпитальной летальности детей [5]. COVID-19 у детей с существующим хроническим заболеванием почек может спровоцировать ОПП и ухудшить почечную функцию. Около 21% пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, имели ранее существовавшую хроническую почечную недостаточность. Метаанализ выявил значительную связь между хронической почечной патологией и тяжестью течения COVID-19 [6].

Brioni et al. пришли к выводу, что дети, находящиеся на диализе, более уязвимы из-за риска наложения множественных патологий и, следовательно, относятся к категории высокого риска [7].

Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что критическое состояние и госпитализация детей в отделение интенсивной терапии являются основными факторами риска ОПП [8], важное значение в патогенезе которого отводится эндотелиальной дисфункции [9, 10]. Молекулы эндотелиальной адгезии, опосредующие воспаление сосудов, включая Е-селектин, молекулу межклеточной адгезии р-селектина-1 (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин 6 (IL-6)) и провоспалительные хемокины (IL-8), а также факторы прокоагуляции: фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), Е-селектин и эндотелин-1 являются хорошо известными биомаркерами активации или нарушения эндотелия. Определение их роли в патофизиологии ОПП, связанного с SARS-CoV-2, у детей, представляет собой важную медицинскую задачу.

Относительно мало известно о патогенезе ОПП при COVID-19. Последние данные показывают, что за развитие ОПП при COVID-19 ответственны два основных механизма [11, 12].

Во-первых, это прямые цитопатические эффекты вируса в почках, которые приводят к дисфункции эндотелия, активации системы комплемента и воспалению в канальцах и клубочках. Другой механизм обусловлен осложнениями заболевания, среди которых: гиповолемия, гипоксия, гемодинамические изменения, вторичные инфекции.

Прямое вирусное действие считается определяющим. Было доказано, что для проникновения в клетки SARS-CoV-2 способен связывать ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), обычно экспрессируемый на клетках человека, чему способствует трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2).

Анализ совместной локализации генов ACE2 и TMPRSS2 показал, что их концентрация максимальна в подоцитах и проксимальных клетках прямых канальцев, что делает их клетками-мишенями для инфекции COVID-19.

Имеются данные о том, что эндотелиальные клетки демонстрируют большую концентрацию ACE2 на своей поверхности [13], поэтому они представляют идеальную мишень для инфекции. Более того, ангиотензин II способен напрямую стимулировать воспаление, активируя ядерный фактор-кВ (NF-кВ), усиливая транскрипцию воспалительных цитокинов и моле-

кул адгезии, а также отложение коллагена и сверхэкспрессию эндотелина-1 и PAI-1 [14].

Помимо прямого воздействия на эндотелиальные клетки, разумно предположить, что эндотелиальная дисфункция также является следствием системного воспаления. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе массивного воспалительного системного ответа на инфекцию SARS-CoV-2, хорошо изучены.

Следует также отметить, что дисфункция эндотелия вызывает дисбаланс в системе гомеостаза, приводя к повышению уровня D-димера, фибриногена и усилению активации тромбоцитов, особенно в тяжелых случаях. Дефицит оксида азота при COVID-19 способствует сокращению гладкой мускулатуры сосудов, а также снижает способность нейтрализовать активные формы кислорода (АФК) [15]. АФК способны активировать передачу кальция, чтобы индуцировать молекулы адгезии и провоспалительные цитокины, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов. Недавно проведенное исследование зарубежными авторами показало, что окислительный стресс, вызванный активацией НАДФН-оксидазы, способствует патогенезу COVID-19 и связан с тромботическими событиями у пациентов с COVID-19 [16]. Многочисленные доклинические и клинические исследования также свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины и избыточные активные формы кислорода являются основными участниками дегградации гликокаликса посредством активации протеиназ и гликозидаз.

Различные отчеты о тяжелых случаях ОПП у детей с COVID-19 демонстрируют факт того, что инфекция может способствовать рецидиву тромботической тромбоцитопенической пурпуры и развитию гемолитико-уремического синдрома [17].

Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистых нарушений за счет смещения сосудистого равновесия в сторону большей вазоконстрикции и последующей ишемии органов, воспалением с сопутствующим отеком тканей и прокоагулянтным состоянием.

Анализ результатов ряда исследований среди детей с ОПП при COVID-19 свидетельствует о поражении как почечной паренхимы, так и интерстиция. Существующие в литературе ограниченные записи биопсии почек и аутопсии среди детей подтверждают факт острого повреждения канальцев, показывая, что интерстициальное повреждение встречается чаще по сравнению с повреждением клубочков [18, 19].

Результаты вскрытия почки, продемонстрированные зарубежными исследователями, сви-

детельствуют о наличии в просвете почечных канальцев белково-пигментных цилиндров [20].

В одном патологоанатомическом исследовании, включающем 26 пациентов, которые умерли от COVID-19 ассоциированного с ОПП, было обнаружено заметное повреждение канальцев при световой микроскопии [21].

Кроме того, была выявлена диффузная агрегация эритроцитов и обструкция, присутствующая в перитубулярных и гломерулярных капиллярных петлях. Были обнаружены единичные гранулы гемосидерина и пигментированные цилиндры. В интерстициальной ткани отмечался отек с ассоциированным воспалительным инфильтратом, который преимущественно состоял из лимфоцитов и плазматических клеток с эозинофилами [22].

Характерными изменениями при повреждении эндотелия являются следующие: отек, пениобразные изменения, субэндотелиальное просветление и эндотелиальная пролиферация с отложениями IgG, IgA, IgM при непрямом иммунофлуоресцентном окрашивании.

Сегментарное образование микротромбов в петлях капилляров клубочков наблюдается при выраженном повреждении эндотелия. Часто выявляются ишемические изменения со сморщиванием капиллярных петель и скоплением плазмы в пространстве Боумена.

В ретроспективном анализе 85 пациентов с подтвержденными случаями COVID-19 в 27% случаях больных развилась острая почечная недостаточность. Окрашивание гематоксилином и эозином демонстрировало тяжелый острый тубулярный некроз, а иммуногистохимия показала накопление вирусного антигена в почечных канальцах [23, 24].

В целом, понимание механизмов активации и дисфункции эндотелия в ходе инфекции COVID-19 может способствовать раннему выявлению лиц, особенно детского возраста, подверженных риску тяжелых осложнений, и своевременному определению терапевтической тактики ведения.

Таким образом, поражение почек при COVID-19 становится важным маркером тяжести заболевания, напрямую коррелирующим с заболеваемостью и смертностью пациентов, в том числе и детей. Присутствие вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках предполагает, что прямое воздействие вируса, а также периваскулярное воспаление могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток. Необходимость установления точной этиологии ОПП обусловлена определением тактики ведения каждого пациента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(1):1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
3. Bjornstad E.C., Krallman K.A., Askenazi D., Zappitelli M., Goldstein S.L., Basu R.K., SPARC Investigators. Preliminary assessment of acute kidney injury in critically ill children associated with Sars-Cov-2 infection: a multicenter cross-sectional analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(3):446–448. DOI: 10.2215/CJN.11470720.
4. Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with Covid-19. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(8):e28–e29. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30178-4.
5. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
6. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1193–1194. DOI: 10.1007/s11255-020-02451-9.
7. Brioni E., Leopaldi D., Magnaghi C., Franchetti R., Granellini E., Pegoraro M., Gambirasio M.C., Mazzacani P., et al. Covid-19 in patients on dialysis:infection prevention and control strategies. *G Ital Nefrol.* 2020;37(2):2020-vol2.
8. Saygili S., Canpolat N., Cicek R.Y., Agbas A., Yilmaz E.K., Sakalli A.A.K., Aygun D., Akkoc G., et al. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. *Pediatr Res.* 2023;93(3):654–660. DOI: 10.1038/s41390-022-02124-6.
9. Yaghmaei B., Nili F., Najafi Z., Cheloi F., Moghtaderi M. Renal Involvement in a Child with COVID-19 Infection and its Management with CRRT. *Int J Prev Med.* 2022;13:19. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_421_20.
10. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал.* 2012;7(3):43–46 [Ahmineeva A.H., Polunina O.S. The dysfunction of endothelium in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Astrakhan Medical Journal.* 2012;7(3):43–46 (in Russ.)]. EDN: PKFBXZ.

11. Syed F., Li W., Relich R.F., Russell P.M., Zhang S., Zimmerman M.K., Yu Q. Excessive Matrix Metalloproteinase-1 and Hyperactivation of Endothelial Cells Occurred in COVID-19 Patients and Were Associated With the Severity of COVID-19. *J Infect Dis.* 2021;224(1):60–69. DOI: 10.1093/infdis/jiab167.
12. Spadaro S., Fogagnolo A., Campo G., Zucchetti O., Verri M., Ottaviani I., Tunstall T., Grasso S., et al. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. *Crit Care.* 2021;25(1):74. DOI: 10.1186/s13054-021-03499-4
13. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2021;9(8):957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.
14. Wolf G., Wenzel U., Burns K.D., Harris R.C., Stahl R.A., Thaiss F. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int.* 2002;61(6):1986–1995. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00365.x.
15. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7.
16. Violi F., Oliva A., Cangemi R., Ceccarelli G., Pignatelli P., Carnevale R., Cammisotto V., Lichtner M., et al. Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biol.* 2020;36:101655. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101655.
17. Tiwari N.R., Phatak S., Sharma V.R., Agarwal S.K. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021;202:191–198. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.04.012.
18. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
19. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., et al. Human Kidney Is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.
20. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417. (in Chin.). DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
21. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
22. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D., Saqqa O., Sharshir M.A. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935–939. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.002.
23. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.
24. Elyaspour Z., Zibaenezhad M.J., Razmkhah M., Razeghian-Jahromi I. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211042940. DOI: 10.1177/10760296211042940.

Поступила в редакцию 13.11.2022

Подписана в печать 19.05.2023

Для цитирования: Яровая Д.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек. *Человек и его здоровье.* 2023;26(1):4–8. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/01. EDN: DJTQME

EFFECTS OF CORONAVIRUS INFECTION ON MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH RENAL PATHOLOGY

© Yarovaya D.V.¹, Bashkina O. A.¹, Krasilova E.V.²

¹ Astrakhan State Medical University (ASMU)

121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Astrakhan region, 414000, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (RChCH)

6, Medikov Str., Astrakhan, Astrakhan region, 414011, Russian Federation

Coronavirus infection (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) RNA virus, has become a global problem in the world. Its consequences are of great importance for the health status of both adults and children, since the number of lethal outcomes and life-threatening complications has reached high rates. Of particular importance is coronavirus damage of important organs in childhood, due to the possible impairment of their functions and the development of later distant complications. Thus, the formation of acute kidney injury (AKI) in children is an independent risk factor for hospital mortality and disability.

An important role in the development of this pathological condition is given to the development of endothelial dysfunction due to the activation of a number of pro-inflammatory cytokines and other biomarkers of endothelial disorders. Endothelitis, endothelial injury, endothelial cell dysfunction, and impaired microcirculatory function in various vascular beds all contribute markedly to life-threatening complications of COVID-19 such as venous thromboembolism and multiple organ failure.

Endothelial dysfunction is the main determinant of microvascular disorders due to a shift in vascular balance towards greater vasoconstriction and subsequent organ ischemia, inflammation with concomitant tissue edema and procoagulant condition.

In general, understanding the mechanisms of endothelial activation and dysfunction during COVID-19 infection can contribute to early detection of individuals, especially children, at risk of severe complications.

Further study of endothelial dysfunction in the pathogenesis of AKI in children with COVID-19 is promising to determine a personalized approach to the management of pediatric patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; acute kidney injury; endothelial dysfunction; endothelin-1; cytokines.

Yarovaya Darya V. – part-time postgraduate student at the Department of Facultative Pediatrics, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8126-2544. E-mail: podkovyrova_dary@list.ru (corresponding author)

Bashkina Olga A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Facultative Pediatrics, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

Krasilova Elena V. – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Allergology, RChCH, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0383-5006. E-mail: el25ky@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 13.11.2022

Accepted 19.05.2023

For citation: Yarovaya D.V., Bashkina O. A., Krasilova E.V. Effects of coronavirus infection on markers of endothelial dysfunction in children with renal pathology. *Humans and their health*. 2023;26(1):4–8. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/01. EDN: DJTQME