

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОГО COVID-19

© Камышникова Л.А., Ефремова О.А., Писанкина Д.С., Горбачевская К.С.,
Пищанский А.Н., Свиридова М.С.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»)
Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85

В настоящее время появляется все больше данных о долгосрочных последствиях COVID-19, затрагивающих почти все системы и органы человека, включая почки.

Цель исследования: изучение патогенетических и структурно-функциональных изменений почек у больных, перенесших COVID-19 инфекцию.

Материалы и методы. Был проведен поиск статей в базах PubMed, Medline, Google Scholar, E-library, Clinical Trial по ключевым словам «постковидный синдром», «почечное поражение (болезнь почек)», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «гломерулонефрит» на русском и английском языках в базах, сообщающих о случаях обнаружения почечных нарушений спустя время после перенесенной коронавирусной инфекции, опубликованных по состоянию на 28 сентября 2022 года. В статью включены обзоры литературы, клинические случаи и оригинальные исследования, сообщающие о подтвержденных случаях обнаружения почечного повреждения после подтвержденного предшествующего COVID-19. Источники, которые сосредоточены только на поражении почек в острый период коронавирусной инфекции, были исключены.

Результаты. Первичное вирусное поражение осуществляется через воздействие на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2). Не менее важными механизмами вирусного повреждения являются реакции иммунологического и воспалительного характера, дисфункции системы комплемента, приводящие к полиорганной недостаточности. Долгосрочные последствия коронавирусной инфекции на почки проявлялись в снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), повышении уровня креатинина, протеинурии, микрогематурии. Перспективным маркером почечного повреждения может стать белок Dickkopf-3 (uDKK-3). Постковидное почечное поражение может возникать как de novo, так и при предшествующем COVID-19 почечном осложнении. Самыми частыми морфологическими вариантами поражения почек были канальцевые повреждения и различные морфологические варианты гломерулонефритов.

Заключение. Связь COVID-19 и повреждения почек в постковидный период подтверждается общими механизмами патогенеза, включающими прямое вирусное повреждение через АПФ-2, воспалительную и иммунную реакции организма. Эти данные подтверждаются обнаруживаемыми маркерами воспаления и повреждения почечной ткани, морфологической картиной некроза, фиброза почечной паренхимы у больных, перенесших COVID-19 инфекцию.

Ключевые слова: постковидный синдром; почечное поражение (болезнь почек); COVID-19; SARS-CoV-2; гломерулонефрит.

Камышникова Людмила Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-6129-0625. E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Ефремова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-6395-1626. E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Писанкина Дарья Сергеевна – студент, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-3106-8900. E-mail: 1300161@bsu.edu.ru (автор, ответственный за переписку)

Горбачевская Кристина Сергеевна – аспирант медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-2650-1738. E-mail: 1087390@bsu.edu.ru

Пищанский Александр Николаевич – аспирант медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-4021-4292. E-mail: 1458602@bsu.edu.ru

Свиридова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-3898-1417. E-mail: sviridova_m@bsu.edu.ru

Несмотря на то, что большой процент пациентов после коронавирусной инфекции чувствуют себя выздоровевшими, существует множество данных, поднимающих проблему постковидного поражения различных органов и тканей, что приводит к нарушению физиологических функций человека и проблемам в социальной сфере. Частота постковидного синдрома, по данным Pavli A.,

составляет 10-35%, у госпитализированных пациентов она может достигать 85% [1]. Симптомы, связанные с перенесенной коронавирусной инфекцией и сохраняющиеся более 4 недель, затрагивают в основном дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, желудочно-кишечную, костно-мышечную, мочевыделительную и эндокринную системы [2-4]. В патогенезе постковидного поражения

органов основное внимание уделяют воспалительно-воспалительному синдрому, иммунологическим нарушениям, окислительному стрессу и вирус-специфическому повреждению [5, 6]. Несмотря на то, что легкие являются самым часто поражаемым Sars-CoV-2 органом, почки также являются мишенью данного вируса за счет большой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), являющегося рецептором для коронавируса [7]. Неблагоприятные почечные проявления возникают даже спустя 30 дней после заражения COVID-19 [8]. В крупном китайском исследовании, включающем 1733 человека, было показано, что у 35% больных после перенесенной инфекции с острым почечным поражением (ОПП) через 6 месяцев выявили снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF), также снижение pCKF наблюдалось у 13% пациентов без ОПП в анамнезе, что подтверждает наличие поствирусного поражения почек SARS-CoV-2 и требует дальнейшего изучения [9].

Целью исследования является изучение патогенетических и структурно-функциональных изменений почек у больных, перенесших COVID-19 инфекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен поиск статей в базах PubMed, Medline, Google Scholar, E-library, Clinical Trial по ключевым словам «постковидный синдром», «почечное поражение (болезнь почек)», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «гломерулонефрит» на русском и английском языках в базах, сообщающих о случаях обнаружения почечных нарушений спустя время после перенесенной коронавирусной инфекции, опубликованных по состоянию на 28 сентября 2022 года (2019-2022 гг.). Было найдено 402 статьи. В статью включены обзоры литературы, клинические случаи и оригинальные исследования, сообщающие о достоверных случаях обнаружения почечного повреждения после подтвержденного предшествующего COVID-19. Источники, которые сосредоточены только на поражении почек в острый период коронавирусной инфекции, были исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенетические механизмы почечного поражения при COVID-19 инфекции

Патогенетические механизмы почечного поражения разнообразны и включают в себя

множество факторов. Достоверно установлено, что первичное воздействие вируса SARS-CoV-2 осуществляется через активацию рецепторов АПФ-2, которые экспрессируются кроме почек еще и в легких, и в желудочно-кишечном тракте, что объясняет выбор мишени вирусом [10]. При этом вирус проникает в клетки двумя путями: а) связывается с рецепторами АПФ-2 и расщепляет свой шиповидный белок, обеспечивая его проникновение в клетку; б) посредством эндоцитоза и расщепления шиповидного белка уже внутри клетки в эндосомах [11-14]. В почках рецепторы АПФ-2 преимущественно локализуются в проксимальных канальцах и собирательных трубочках и в меньшей степени в подоцитах, мезангиальных клетках и париетальном эпителии, что делает эти клетки мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [15]. Существует еще потенциальный путь проникновения вируса, который был показан *in vitro*, — это рецептор клетки CD147, который широко представлен, в том числе в проксимальных извитых канальцах и шиповидном белке SARS-CoV-2 [16]. Авторы показали, что отсутствие рецепторов CD147 в клеточных линиях Vero E6 и BEAS-2B или его блокирование меплазумабом (Meplazumab) ингибирует амплификацию SARS-CoV-2. Это подтверждает, что этот рецептор является входным для SARS-CoV-2 [16]. В настоящее время продолжают исследования этого пути в почках человека.

Другим патогенетическим механизмом является реакция иммунной системы и выброс провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (IL)-2, интерлейкина-7), что приводит к полиорганной недостаточности с поражением в том числе и почек [17-19]. Повреждающее действие также может выражаться в инфильтрации почечной паренхимы клетками воспаления (Т-клетками, макрофагами, НК-клетками) в ответ на проникновение вируса в почечный эпителий [20, 21]. Прямое и опосредованное воздействие вируса на клетки подтверждается гистологическими данными, показывающими наличие внутриклеточных вирусных включений в эпителии почечных канальцев, развитие канальцевого некроза, обнаружение цилиндров миоглобина [22-26]. Выделяют еще один патогенетический механизм, включающий дисфункцию системы комплемента, отложение мембраноатакующего комплекса в просвете почечных канальцев [27-29].

Связь острого почечного повреждения и постковидного повреждения почек

Выраженность постковидного поражения зависит от степени тяжести предшествующего заболевания и наличия или отсутствия острого почечного повреждения (ОПП) до этого [30–32]. В нескольких исследованиях выявлено, что у пациентов с ОПП, связанным с COVID-19, в долгосрочной перспективе наблюдалось более выраженное снижение рСКФ, повышенные уровни креатинина, протеинурия, микрогематурия и требовалась заместительная почечная терапия [33–36]. Другими факторами риска более тяжелого поражения являлись пожилой возраст, гипертензия, диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца в анамнезе, госпитализация и более длительное пребывание в больнице [37–39]. Подтверждением наличия постострого поражения почек может являться обнаружение в моче белка Dickkopf-3 (uDKK-3) и IL-6 через 6 месяцев после заболевания [40]. Данные маркеры указывают на канальцевый стресс, ведущий к почечному фиброзу [41]. Проблемой является то, что обнаружение данных маркеров (в частности uDKK-3) не используется в рутинном обследовании, а также то, что их исследовали только у пациентов с ОПП в анамнезе во время острой фазы COVID-19, подтверждая связь долгосрочных почечных осложнений с предшествующим острым повреждением, но не с возникновением постковидных почечных поражений de novo. Хотя существуют исследования, утверждающие, что риск появления подострых почечных проявлений может происходить спустя 30 дней после перенесенной коронавирусной инфекции, без предшествующего поражения в острой фазе [42–44]. Также были случаи возникновения острого почечного повреждения спустя месяц после излечения от респираторных симптомов [45, 46], что можно отнести либо к постковидному синдрому, либо к вовремя не обнаруженному поражению почек в острый период, либо к повторной коронавирусной инфекции с возникшим ОПП. Данные факты следует помнить как при ведении пациента во время острого инфекционного периода, так и в постинфекционный период.

Морфологические изменения почек при COVID-19 инфекции

Патогенетические связи между вирусной инфекцией и заболеванием почек часто трудно доказать. Чтобы установить причинно-следственную связь, необходимо наличие кроме клинического синдрома, серологической

диагностики наличия вируса, еще и выявление специфической вирусной антигенемии и обнаружение в гломерулярных структурах вирусного антигена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммунных комплексов, либо с помощью посева ПЦР in situ, или наличия внутриклеточных телец включения [47].

По данным Morrow A.J. et al., морфологические изменения почек включают признаки воспаления мозгового вещества через 28–60 дней после выписки опять же у пациентов с предшествующим ОПП [48]. В другом исследовании у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с лабораторными признаками почечного поражения, на УЗИ через 3 месяца после выздоровления были выявлены признаки тяжелого повреждения почек – истончение, повышение эхогенности паренхимы, фиброзные изменения, гиперэхогенные включения, бугристые края и др. [49].

По нашему мнению, возникновение почечного поражения de novo представляет серьезную проблему для выписанных пациентов и требует дальнейшего изучения в связи с малым количеством исследований на этот счет.

Развитие ренального постковидного синдрома в ассоциации с предшествующим почечным заболеванием

В связи с высокой частотой возникновения постковидных почечных проявлений у пациентов с уже присутствующей в анамнезе болезнью почек, существует много исследований ренального постковидного синдрома в ассоциации с каким-либо почечным заболеванием [50]. Так, в одном исследовании был представлен отчет о возникшем нефротическом синдроме и уремии у пациента с диабетическим почечным поражением и впервые возникшего нефротического синдрома у другого пациента через 4 недели после заболевания COVID-19 [51]. В описанном Sethi S. клиническом случае была представлена женщина с гломерулосклерозом в анамнезе, у которой через месяц после госпитализации по поводу коронавирусной инфекции развился мембранопрлиферативный гломерулонефрит [52]. В статье Jalalzadeh M. описан случай у женщины с системной склеродермией и ОПП. У нее был выявлен склерозирующий гломерулонефрит через 6 месяцев после постановки диагноза коронавирусной инфекции [53]. Было описано еще несколько случаев, включавших различные варианты

гломерулонефрита и гломерулосклероза, возникающих в постковидный период, с наличием ОПП или без предшествующего ОПП; или с существующим системным заболеванием, затрагивающим почки; или с предшествующим заболеванием почек [54-57].

Также существуют случаи COVID-19-опосредованного повреждения почек из-за первичного поражения сосудистой системы, приводящего к клубочковому воспалению или склерозу [58-62]. Pramod S. et al., делают заключение, что сейчас наблюдается начало новой формы заболевания, недавно описанной как нефропатия, связанная с COVID-19 (COVAN), у лиц африканского происхождения. Отмечено, что наряду с увеличением COVID-ассоциированным ОПП у таких пациентов в будущем будет увеличение ХБП. Авторы делают заключение, что ориентация на патофизиологический механизм инфекции SARS-CoV-2 станет прагматичным способом управления ее последствиями для человека, разработки методов лечения иммунной дисфункции при COVAN, возможно, поможет ограничить потенциальную пандемию ХБП до тех пор, пока не будет достигнуто искоренение болезни путем широкого внедрения эффективных вакцин [47].

Анализ проведенных исследований доказывает, что риск постковидного почечного повреждения в несколько раз выше у больных с существующим в анамнезе почечным поражением. Это требует от врачей более пристального наблюдения за данной группой пациентов. Также нельзя оставлять без внимания пациентов, перенесших ОПП в период заболевания, связанного с COVID-19 инфекцией, а, учитывая, что повреждение почек может проявляться в острый период латентно, то и всех пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию, надо относить в группу риска дальнейшего развития ХБП. За людьми в группе риска необходим более тщательный лабораторный контроль в связи со стертостью клинической симптоматики в большинстве случаев постковидного почечного повреждения.

Таким образом, связь COVID-19 с повреждением почек в постковидный период подтверждается общими механизмами патогенеза, включающими прямое вирусное повреждение через АПФ-2, воспалительную и иммунную реакции организма. Эти данные подтверждаются также проведенными гистологическими, лабораторными и инструментальными исследованиями и обнаруживаемыми при этом маркерами воспаления и повреждения почечной ткани, картиной некроза и фиброза почечной

паренхимы. Самыми частыми морфологическими вариантами поражения почек после ковидной инфекции были канальцевые повреждения и различные морфологические варианты гломерулонефритов.

Хотя за последние годы было опубликовано несколько публикаций с попытками определить точный механизм повреждения почек у этих пациентов, точная патофизиология ОПП так и хронического повреждения COVID-19 в почках остается неясной и требует дальнейшего изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Камышникова Л.А. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение для публикации рукописи; Ефремова О.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Писанкина Д.С. – сбор, анализ и интерпретация данных; Горбачевская К.С. – сбор, анализ и интерпретация данных; Свиридова М.С. – сбор, анализ и интерпретация данных; Пищанский А.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
2. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):90–116 [Kanorsky SG. Post-covid syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction. Systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(6):90–116 (in Russ)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116. EDN: KZFQTW
3. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res.* 2022;71(2):164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
4. Камышникова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н., Павлова Ю.С., Болховитина О.А. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(1):104–110

- [Kamyshnikova LA, Pisankina DS, Payudis AN, Pav-Pavlova Yu.S., Bolkhovitina O.A. Post-COVID musculo-articular syndrome and COVID-19 association with rheumatoid arthritis. *Ural medical journal* 2023;22(1):104–110 (in Russ.)]. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-104-110. EDN: OQMZMD.
5. Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. DOI: 10.3390/vaccines9050497.
6. Stafie C.S., Solomon S.M., Sufaru I.G., Manaila M., Stafie I.I., Melinte G., Simionescu B., Leustean L. Pathogenic Connections in Post-COVID Conditions: What Do We Know in the Large Unknown? A Narrative Review. *Viruses*. 2022;14(8):1686. DOI: 10.3390/v14081686.
7. Evrin T., Katipoglu B. COVID-19 are dangerous to the kidneys in any situation, not only in a pandemic: LONG-COVID-19 and kidney disease. *Cardiol J*. 2021;28(6):1005–1006. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0163.
8. Yende S., Parikh C.R. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(12):792–793. DOI: 10.1038/s41581-021-00487-3.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
10. Rudnick M.R., Hilburg R. Acute Kidney Injury in COVID-19: Another Challenge for Nephrology. *Am J Nephrol*. 2020;51(10):761–763. DOI: 10.1159/000511161.
11. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., Razi Soofiyan S., Abediazar S., Shoja M.M., Ardalani M., Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176.
12. Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S., Tolouian A., Ardalani M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(2):e19. DOI: 10.34172/jrip.2020.19.
13. Yin W., Zhang P.L. Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue. *J Nephropathol*. 2020;9(4):e37. DOI: 10.34172/jnp.2020.37.
14. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894–904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
15. Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119–124. DOI: 10.3345/cep.2020.00493.
16. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.
17. Copur S., Berkkan M., Basile C., Tuttle K., Kanbay M. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol*. 2022;35(3):795–805. DOI: 10.1007/s40620-022-01296-y.
18. Farouk S.S., Fiaccadori E., Cravedi P., Campbell K.N. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol*. 2020;33(6):1213–1218. DOI: 10.1007/s40620-020-00789-y.
19. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308–310. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7.
20. Khouchlaa A., Bouyahya A. COVID-19 nephropathy; probable mechanisms of kidney failure. *Journal of Nephropathology*. 2020;9(4):e35. DOI: 10.34172/jnp.2020.35.
21. Qian J.Y., Wang B., Lv L.L., Liu B.C. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019. *Front Physiol*. 2021;12:586589. DOI: 10.3389/fphys.2021.586589.
22. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1683–1687. DOI: 10.1681/ASN.2020040432. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2020 Oct;31(10):2494.
23. Sharma P., Uppal N.N., Wanchoo R., Shah H.H., Yang Y., Parikh R., Khanin Y., Madireddy V., et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948–1958. DOI: 10.1681/ASN.2020050699.
24. 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.
25. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158–2167. DOI: 10.1681/ASN.2020050744.
26. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454–F1462. DOI: 10.1152/ajprenal.00160.2020.
27. 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.
28. Xie M., Zhu Y., Wang X., Ren J., Guo H., Huang B., Wang S., Wang P., et al. Predictive prognostic value of glomerular C3 deposition in IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2023;36(2):495–505. DOI: 10.1007/s40620-022-01363-4.
29. Boudhabhay I., Rabant M., Roumenina L.T., Couprie L.M., Poillerat V., Marchal A., Frémeaux-Bacchi V., El Karoui K., et al. Case Report: Adult Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome and Thrombotic Microangiopathy. *Front Immunol*. 2021;12:680567. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680567.
30. Zarei M., Bose D., Nouri-Vaskeh M., Tajiknia V., Zand R., Ghasemi M. Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery. *Rev Med Virol*. 2022;32(3):e2289. DOI: 10.1002/rmv.2289.

31. Stockmann H., Hardenberg J.B., Aigner A., Hinze C., Gotthardt I., Stier B., Eckardt K.U., Schmidt-Ott K.M., et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2021;99(4):1021–1022. DOI: 10.1016/j.kint.2021.01.005.
32. Gu X., Huang L., Cui D., Wang Y., Wang Y., Xu J., Shang J., Fan G., et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. *EBioMedicine.* 2022;76:103817. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103817.
33. Nugent J., Aklilu A., Yamamoto Y., Simonov M., Li F., Biswas A., Ghazi L., Greenberg H., et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211095. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1095. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e2111225.
34. Stockmann H., Hardenberg J.B., Aigner A., Hinze C., Gotthardt I., Stier B., Eckardt K.U., Schmidt-Ott K.M., et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2021;99(4):1021–1022. DOI: 10.1016/j.kint.2021.01.005.
35. Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y., Khairallah P., Toma K., Alvarado Verduzco H., Daniel E., Douglas D., et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131.
36. Sharma H., Behera M.R., Bhadauria D.S., Khushwaha R.S., Yachha M., Patel M.R., Kaul A., Prasad N. High mortality and residual kidney damage with Coronavirus disease-19-associated acute kidney injury in northern India. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(11):1067–1077. DOI: 10.1007/s10157-022-02247-4.
37. Ramatillah D.L., Michael M., Khan K., Natasya N., Sinaga E., Hartuti S., Fajriani N., Farrukh M.J., et al. Factors Contributing to Chronic Kidney Disease following COVID-19 Diagnosis in Pre-Vaccinated Hospitalized Patients. *Vaccines (Basel).* 2023;11(2):433. DOI: 10.3390/vaccines11020433.
38. Vasconcelos M.A., Mendonça A.C.Q., Colosimo E.A., Nourbakhsh N., Martelli-Júnior H., Silva L.R., Oliveira M.C.L., Pinhati C.C., et al. Outcomes and risk factors for death among hospitalized children and adolescents with kidney diseases and COVID-19: an analysis of a nationwide database. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(1):181–191. DOI: 10.1007/s00467-022-05588-0.
39. Marchiset A., Serazin V., Ben Hadj Salem O., Pichereau C., Lima Da Silva L., Au S.M., Barbier C., Loubieres Y., et al. Risk Factors of AKI in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Time-Dependent Competing Risk Analysis on Severe COVID-19 Patients. *Can J Kidney Health Dis.* 2023;10:20543581221145073. DOI: 10.1177/20543581221145073.
40. Husain-Syed F., Villa G., Wilhelm J., Samoni S., Matt U., Vadász I., Tello K., Jennert B., et al. Renal markers for monitoring acute kidney injury transition to chronic kidney disease after COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(11):2143–2147. DOI: 10.1093/ndt/gfab235.
41. Federico G., Meister M., Mathow D., Heine G.H., Moldenhauer G., Popovic Z.V., Nordström V., Kopp-Schneider A., et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight.* 2016;1(1):e84916. DOI: 10.1172/jci.insight.84916.
42. Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(11):2851–2862. DOI:10.1681/ASN.2021060734.
43. Liu T., Wu D., Yan W., Wang X., Zhang X., Ma K., Chen H., Zeng Z., et al. Twelve-Month Systemic Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Discharged From Hospital: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2022;74(11):1953–1965. DOI: 10.1093/cid/ciab703.
44. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
45. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Al Balwi M., Al Moaiqel M., Al Oudah N., Al Ajlan A., Al Johani S., Alsolamy S., et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection - clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology.* 2018;72(3):516–524. DOI: 10.1111/his.13379.
46. Shieh M., Giannini J.A., Combs S.A., Shaffi S.K., Messias N.C., Teixeira J.P. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits triggered by COVID-19: a case report. *CEN Case Rep.* 2022;11(3):380–385. DOI: 10.1007/s13730-022-00687-1.
47. Pramod S., Kheetan M., Ogu I., Alsanani A., Khitan Z. Viral Nephropathies, Adding SARS-CoV-2 to the List. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021;14:157–164. DOI: 10.2147/IJNRD.S303080.
48. Morrow A.J., Sykes R., McIntosh A., Kamdar A., Bagot C., Bayes H.K., Blyth K.G., Briscoe M., et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. *Nat Med.* 2022;28(6):1303–1313. DOI: 10.1038/s41591-022-01837-9.
49. Bubnov R. MO110: Ultrasound Evaluation of Post-COVID Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2022;37(3):gfac066.013. DOI: 10.1093/ndt/gfac066.013.
50. Karadag S., Ozturk S., Arici M., Gorgulu N., Akcali E., Pembegul I., Taymez D.G., Kazancioglu R., et al. Post-COVID-19 outcomes of non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: a national, multicenter, controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(2):399–408. DOI: 10.1007/s11255-022-03329-8.
51. Gupta R.K., Bhargava R., Shaikat A.A., Albert E., Leggat J. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease:

- a report of 2 cases. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):326. DOI: 10.1186/s12882-020-01970-y.
52. Sethi S., D'Costa M.R., Hermann S.M., Nasr S.H., Fervenza F.C. Immune-Complex Glomerulonephritis After COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):1170–1173. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.02.002.
 53. Jalalzadeh M., Valencia-Manrique J.C., Boma N., Chaudhari A., Chaudhari S. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis in a Case of Scleroderma After Recent Diagnosis With COVID-19. *Cureus.* 2021;13(1):e12485. DOI: 10.7759/cureus.12485.
 54. Nasr S.H., Kopp J.B. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):759–761. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.030.
 55. Oniszczyk J., Moktefi A., Mausoleo A., Pallet N., Malard-Castagnet S., Fourati S., El Karoui K., Sahali D., et al. De Novo Focal and Segmental Glomerulosclerosis After COVID-19 in a Patient With a Transplanted Kidney From a Donor With a High-risk APOL1 Variant. *Transplantation.* 2021;105(1):206–211. DOI: 10.1097/TP.0000000000003432.
 56. Peracha J., Shah R., Neil D., Harper L., Chanouzas D. MO250: COVID-19 Associated Collapsing Variant of Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Case Series of 7 Patients from a Single UK Centre. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2022;37(3):gfac067-049.
 57. Yordanov M., Venelinova A., Ananiev J., Robeva R. Collapsing focal-segmental glomerulosclerosis post covid-19. *General Medicine.* 2022; 24(3):32–35.
 58. Izci Duran T., Turkmen E., Dilek M., Sayarlioglu H., Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1523–1529. DOI: 10.1007/s00296-021-04914-3.
 59. Fireizen Y., Shahriary C., Imperial M.E., Randhawa I., Nianiaris N., Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3422–3424. DOI: 10.1002/ppul.25612.
 60. Powell W.T., Campbell J.A., Ross F., Peña Jiménez P., Rudzinski E.R., Dickerson J.A. Acute ANCA Vasculitis and Asymptomatic COVID-19. *Pediatrics.* 2021;147(4):e2020033092. DOI:10.1542/peds.2020-033092.
 61. Uppal N.N., Kello N., Shah H.H., Khanin Y., De Oleo I.R., Epstein E., Sharma P., Larsen C.P., et al. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(11):2079–2083. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.012.
 62. Jalalzadeh M., Valencia-Manrique J.C., Boma N., Chaudhari A., Chaudhari S. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis in a Case of Scleroderma After Recent Diagnosis With COVID-19. *Cureus.* 2021;13(1):e12485. DOI:10.7759/cureus.12485.

Поступила в редакцию 21.10.2022
Подписана в печать 19.05.2023

Для цитирования: Камышникова Л.А., Ефремова О.А., Писанкина Д.С., Горбачевская К.С., Пищанский А.Н., Свиридова М.С. Патогенетические и структурно-функциональные изменения в почках после перенесенного COVID-19. *Человек и его здоровье.* 2023;26(1):45–52. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/06. EDN: YOCWTF

PATHOGENETIC AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS AFTER COVID-19

© Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Pisankina D.S., Gorbachevskaya K.S., Pishchanskiy A.N., Sviridova M.S.

Belgorod National Research University (BNRU)
85, Pobedy Str., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

There is now a growing evidence of the long-term effects of COVID-19, affecting almost all human systems and organs, including the kidneys.

The objective of this paper was to study pathogenetic and structural and functional changes in the kidneys in patients with COVID-19 infection.

Materials and methods. Articles were searched in PubMed, Medline, Google Scholar, E-library, Clinical Trial databases using the keywords "post-COVID syndrome," "renal damage (kidney disease)," "COVID-19," "SARS-CoV-2," and "glomerulonephritis" in Russian and English. Databases reporting cases of detectable renal damage following a prior coronavirus infection published by September 28, 2022 were used. This review includes literature reviews, clinical cases, and original studies reporting the confirmed cases of detectable renal damage after confirmed prior COVID-19. The sources that focus only on renal damage during the acute period of coronavirus infection have been excluded.

Results. Primary viral damage is carried out through the effect on the receptors of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2). No less important mechanisms of viral damage are immunological and inflammatory reactions, dysfunctions of the complement system, leading to multiple organ failure. The long-term consequences of coronavirus infection on the kidneys were manifested in a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR), an increase in creatinine levels, proteinuria, and microhematuria. Dickkopf-3 protein (uDKK-3) may become a promising marker of kidney damage. Post-COVID renal disease can occur both de novo and with a previous renal complication of COVID-19. The most common morphological variants of kidney damage were tubular lesions and various morphological variants of glomerulonephritis.

Conclusion. The association of COVID-19 and kidney damage in the post-COVID period is supported by common mechanisms of pathogenesis, including direct viral damage through ACE-2, inflammatory and immune reactions of the body. These data are confirmed by detectable markers of inflammation and damage to the renal tissue, the morphological picture of necrosis, fibrosis of the renal parenchyma in patients with COVID-19 infection.

Keywords: post-COVID syndrome; kidney injury (kidney disease); COVID-19; SARS-CoV-2; glomerulonephritis.

Kamyshnikova Lyudmila A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, BNRU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6129-0625. E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Efremova Olga A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, BNRU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6395-1626. E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Pisankina Daria S. – Student, BNRU, Belgorod, Russian Federation.. ORCID iD: 0000-0002-3106-8900. E-mail: 1300161@bsu.edu.ru

Gorbachevskaya Kristina S. – Post-graduate student of the Medical Institute, BNRU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2650-1738. E-mail: 1087390@bsu.edu.ru

Pishchansky Alexander N. – Post-graduate student of the Medical Institute, BNRU, Belgorod, Russian Federation.. ORCID iD: 0000-0003-4021-4292. E-mail: 1458602@bsu.edu.ru

Sviridova Maria S. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, BNRU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3898-1417. E-mail: sviridova_m@bsu.edu.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.

AUTHORS CONTRIBUTION

Kamyshnikova L.A. – participation in the development of the concept and design, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, analysis and interpretation of data; Efremova O.A. – substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Pisankina D.S. – collection, analysis and interpretation of data; Gorbachevskaya K.S. – collection, analysis and interpretation of data; Sviridova M.S. – collection, analysis and interpretation of data; Pishchansky A.N. – collection, analysis and interpretation of data.

Received 21.10.2022

Accepted 19.05.2023

For citation: Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Pisankina D.S., Gorbachevskaya K.S., Pishchanskiy A.N., Sviridova M.S. Pathogenetic and structural and functional changes in the kidneys after COVID-19. *Humans and their health*. 2023;26(1):45–52. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/06. EDN: YOCWTF