

## РЕФЕРАТИВНЫЕ ОБЗОРЫ

Abstract Reviews

Обзор  
УДК 616-06  
DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

# РЕНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: МЕХАНИЗМЫ И БИОМАРКЕРЫ

**В. В. Вельков**

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, Россия, vvv@diakonlab.ru

Краткий обзор факторов риска развития ренальных осложнений при COVID-19, особенностей развития острого повреждения почек у больных коронавирусной инфекцией. Особое внимание уделяется механизмам прямого инфицирования почек вирусом SARS-CoV-2 и биомаркерам для дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, острое повреждение почек, протеинурия, креатинин, цистатин С, гипоальбуминемия, цитокиновый шторм, сепсис, биомаркеры, гломерулярная дисфункция, тубулярная дисфункция, гломерулосклероз, тубулярный некроз.

**Для цитирования:** Вельков В. В. Ренальные осложнения коронавирусной инфекции COVID-19: механизмы и биомаркеры // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 52 – 56. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

Review

## RENAL COMPLICATIONS OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION: MECHANISMS AND BIOMARKER

**V. V. Velkov**

Diakon JSC, Pushchino, Moscow region, Russia

The brief review dealing with risks of the development of renal complications in patients with COVID-19, peculiarities of acute kidney injury development in patients with coronavirus. The special attention is given to the mechanisms of the direct infection of kidney by coronavirus SARS-CoV-2 and to the biomarkers for differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction in patients with COVID-19.

**Key words:** coronavirus, COVID-19, acute kidney injury, proteinuria, creatinine, cystatin C, hypoalbuminemia, cytokine storm, sepsis, biomarkers, glomerular dysfunction, tubular dysfunction, glomerulosclerosis, tubular necrosis.

**For citation:** Velkov VV. Renal complications of COVID-19 coronavirus infection: mechanisms and biomarkers. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1):52-56. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

После вспышки в декабре 2019 года инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, пожар пандемии COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVIrus Disease 2019 – коронавирусное

заболевание 2019 года) быстро распространился по планете. По состоянию на 25 мая 2021 количество заболевших во всем мире составило 167 848 205 человек, из которых умерло –

3 485 788. Число научных статей, посвященных исследованию COVID-19, по состоянию на 25 мая 2021 составляет 137 901 (NCBI PubMed).

Согласно текущим представлениям существует пять классов ответов организма на COVID-19.

Класс 1 – типичный ответ, 38 %. Умеренно повышенный *C-реактивный белок* (СРБ), стабильная лимфопения, самый низкий уровень неблагоприятных исходов.

Класс 2 – быстрый гипервоспалительный ответ у пожилых пациентов, 9 %. При поступлении в стационар отмечаются: а) высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов, которые затем снижаются; б) высокий уровень СРБ, который быстро нарастает, в) высокие уровни тромбоцитов. Самая высокая летальность.

Класс 3 – прогрессирующий воспалительный ответ, 37 %. Сходен с типичным ответом, но с более высоким СРБ.

Класс 4 – воспалительный ответ с повреждением почек. Выраженная лимфопения, умеренно повышенный (и повышающийся) СРБ, тяжелая ренальная недостаточность.

Класс 5 – гипервоспалительный ответ с повреждением почек у пожилых пациентов, 6 %. Очень высокий и повышающийся СРБ. Тяжелая ренальная недостаточность, которая со временем может смягчаться [1].

### COVID-19: частота ренальных осложнений

Согласно мета-анализам, развитие *острого повреждения почек* (ОПП) происходит весьма часто. Чем тяжелее инфекция, тем выше вероятность развития ОПП. При анализе данных 30639 пациентов, частота ОПП составляла 28 % (22 % – 34 %), у пациентов *отделений интенсивной терапии* (ОИТ) 46 % (35 % – 57 %), *ренальная заместительная терапия* (РЗТ) проводилась у 9 % (7 % – 11 %) больных [2]. В другом исследовании было показано, что среди 14732 пациентов ОПП развилось у 29,3 %; при этом ОПП первой стадии у 51,7 %, ОПП второй стадии у 9,5 %; ОПП третьей стадии у 38,7 %, РЗТ применялась у 17,1 %. Смертность при COVID-19 с ОПП составляла 51,6 % против 8,6 % при COVID-19 без ОПП [3]. Мета-анализ данных 449 пациентов, поступивших с COVID-19, было установлено, что ОПП развилось у 36,6 %. При этом ОПП первой стадии было диагностировано у 46,5 %, второй стадии у 22,4 %, третьей стадии у 31,1 %, из них 14,3 % нуждались в РЗТ. ОПП было диагностировано у 89,7 % пациентов, находившихся на ИВЛ, и у 21,7 % не находившихся на ИВЛ [4].

В целом, при COVID-19 основными факторами риска развития ОПП третьей стадии является наличие критического заболевания и системного воспаления. ОПП развивается у 97,3 % пациентов ОИТ, для которых характерны респираторная недостаточность, необходимость в ИВЛ и высокие уровни провоспалительных биомаркеров [5].

### Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует почки

Основным рецептором для проникновения коронавируса COVID-19 является *ангиотензин-превращающий фермент 2* (АПФ2), который находится на поверхности клеток различных органов. Именно с АПФ2 связывается S-белок оболочки вируса (т.н. «шип»), который затем обеспечивает проникновение вируса в клетку [6] и в эндотелий микрососудистой системы (7). В целом, коронавирус способен инфицировать не только легкие, но и сердце [8] и почки [9]. То, что COVID-19 прямым образом инфицирует почки, развивается в них, доказано с помощью различных методов:

1) аутопсия образцов, взятых от лиц, умерших от COVID-19. Показано наличие в почках тяжелых тубулярных повреждений;

2) гибридизация *in situ*. Показано, что вирусные РНК синтезируются и накапливаются преимущественно в канальцах и частично в клубочках;

3) иммунохимия. Обнаружено, что вирусные нуклеокапсиды и S-белки присутствуют в канальцах;

4) иммуногистохимия. Показано, что в канальцах действительно накапливаются вирусные нуклеокапсиды и S-белки;

5) иммунофлуоресценция. Подтверждено, что антигены нуклеокапсиды и S-белков связаны с рецепторами АПФ2, расположенными в канальцах [9 – 11].

Более того, показано, что у пациентов с подтвержденной инфекцией (назофарингеальные мазки) в моче обнаруживается белок S (шип, ответственный за внедрение вируса в клетки с рецептором АПФ2 [12].

Так же, есть еще одно доказательство – прямое определение вирусной РНК SARS-CoV-2 в моче с помощью полимеразной цепной реакции (RT PCR). Диагностика проводилась и в мазках носоглотки. Положительные тесты в моче наиболее частыми были у пациентов ОИТ [13]. В целом, при COVID-19 наиболее частыми ренальными осложнениями являются острый тубулярный некроз и фокально-сегментарный гломерулосклероз [14].

### COVID-19: протеинурия и гипоальбуминемия

При поступлении с тяжелой протеинурией весьма высоки риски перевода пациентов в ОИТ, на ИВЛ и проведение РЗТ [15,16]. Существенно, что для COVID-19 весьма эффективным прогностическим показателем является гипоальбуминемия. Альбумин – это отрицательный реактант острой фазы воспаления. Гипоальбуминемия связана с такими тяжелыми осложнениями, как острая сердечная недостаточность, сепсис, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, ОПП. Определение сывороточного альбумина рекомендуется проводить при поступлении для своевременного выявления риска развития состояний, угрожающих жизни [17].

### COVID-19: биомаркеры ренальных осложнений

Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику и мониторинг гломерулярной и тубулярной дисфункции.

Для диагностики гломерулярной дисфункции рекомендуется измерение в крови следующих показателей:

- сывороточный креатинин;
- азот мочевины крови;
- протеинурия;
- цистатин С.

Для диагностики тубулярной дисфункции, рекомендуется измерение в моче следующих биомаркеров:

бета-2-микроглобулина ( $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2MG);

N-ацетил- $\beta$ -D-глюкоамидазы (NAG N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase);

ретинол-связывающего белка (retinol binding protein - RBP);

белка связывающего жирные кислоты печеночного типа (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP);

молекулы повреждения почек – KIM-1 (kidney injury molecule 1);

цистатина С [18 – 20].

После выписки из стационара функция почек весьма часто полностью не восстанавливается. Так, из 5216 госпитализированных пациентов, 32 % имели ОПП, 12 % из них находились на РЗТ. После выписки у 47 % из них уровни сывороточного креатинина до исходных значений не восстановились [21].

В другом исследовании показано, что у 35 % из 1993 пациентов через 6 месяцев после выписки была сниженная скорость клубочковой фильтрации. Таким образом, лицам, перенесшим COVID-19, рекомендуется мониторинг ренальной функции [22].

### Заключение

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует почки и вызывает в них гломерулярные и тубулярные повреждения: фокально-сегментарный гломерулосклероз и острый тубулярный некроз.

Для диагностики этих повреждений необходимо измерение уровней биомаркеров гломерулярной и тубулярной дисфункции.

### Список литературы

1. Zakeri R., Pickles A., Carr E., et al. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles // *Curr Res Transl Med*. 2021 Feb 3. Vol. 69, N2. 103276. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103276
2. Silver S.A., Beaubien-Souligny W., Kishibe T., et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // *Kidney Med*. 2021 Jan-Feb. Vol. 3, N1. P. 83-98. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008
3. Charytan D.M., Parnia S., Khatri M., et al. Incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York City // *Kidney Int Rep*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 916-927. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.036
4. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // *Kidney Int*. 2020 Jul. Vol. 98, N1. P. 209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
5. Hardenberg J.B., Stockmann H., Aigner A., et al. Critical illness and systemic inflammation are key risk factors of severe acute kidney injury in patients with COVID-19 // *Kidney Int Rep*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 905-915. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.011
6. Saba L., Gerosa C., Fanni D., et al. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Dec. Vol. 24, N23. 12609-12622. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24058
7. Maruhashi T., Higashi, Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. N22. 5131. <https://doi.org/10.3390/ijms22105131>
8. Bailey A.L., Dmytrenko O., Greenberg L., et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 331-345. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002
9. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. Vol. 383, N6. P. 590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
10. Wang M., Xiong H., Chen H., Li Q., et al. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Mar. Vol. 7, N2. P. 100-110. DOI: 10.1159/000512683
11. Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Nat Commun*. 2021 May 4. Vol. 12, N1. 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1

12. George S., Pal A.S., Gagnon G., et al. Evidence for SARS-CoV-2 spike protein in the urine of COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. 2021 January 31. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250637
13. de Souza S.P., Silveira M.A.D., Souza, et al. Evaluation of urine SARS-COV-2 RT-PCR as a predictor of acute kidney injury and disease severity in patients with critical COVID-19 // *J Int Med Res*. 2021 May. Vol. 49, N5. 3000605211015555. DOI: 10.1177/03000605211015555
14. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms // *Rev Med Virol*. 2021 May. Vol. 31, N3. e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176
15. Karras A., Livrozet M., Lazareth H., et al. Proteinuria and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective single-center study // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb 23. Vol. 16, N4. P. 514-521. DOI: 10.2215/CJN.09130620
16. Bassoli C., Oreni L., Ballone E., et al. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia // *Int J Clin Pract*. 2021 Apr. Vol. 75, N4. e13946. DOI: 10.1111/ijcp.13946
17. Viana-Llamas M.C., Arroyo-Espliguero R., Silva-Obregón J.A., et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: an early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study // *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 May 7. Vol. 156, N9. P. 428-436. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.12.015
18. Temiz M.Z., Hacibey I., Yazar R.O. Altered kidney function and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: a prospective pilot study // *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.10.20249079
19. Yildirim C., Ozger H.S., Yasar E., et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients // *Nephrology (Carlton)*. 2021 Jun. Vol. 26, N6. P. 513-521. DOI: 10.1111/nep.13856
20. Sun D.Q., Wang T.Y., Zheng K.I., et al. Subclinical acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective cohort study // *Nephron*. 2020. Vol. 144, N7. P. 347-350. DOI: 10.1159/000508502
21. Bowe B., Cai M., Xie Y., et al. Acute Kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19 // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 31. Vol. 16, N1. P. 14-25. DOI: 10.2215/CJN.09610620
22. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021 Jan 16. Vol. 397, N10270. P. 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2023;3(1):83-98. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008. Review.
3. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):916-927. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.036. Review.
4. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Review.
5. Hardenberg JB, Stockmann H, Aigner A et al. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):905-915. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.011.
6. Saba L, Gerosa C, Fanni D, et al. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12609-12622. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24058. Review.
7. Maruhashi, T.; Higashi, Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 5131. DOI: 10.3390/ijms22105131. Review.
8. Bailey AL, Dmytrenko O, Greenberg L et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(4):331-345. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002.
9. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
10. Wang M, Xiong H, Chen H, et al. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(2):100-110. DOI: 10.1159/000512683. Review.
11. Diao B, Wang C, Wang R, 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.
12. George S, Pal AS, Gagnon G, et al. Evidence for SARS-CoV-2 Spike Protein in the Urine of COVID-19 Patients. *medRxiv preprint*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250637.
13. de Souza SP, Silveira MAD, Souza et al. Evaluation of urine SARS-COV-2 RT-PCR as a predictor of acute kidney injury and disease severity in patients with critical COVID-19. *J Int Med Res*. 2021;49(5):3000605211015555. DOI: 10.1177/03000605211015555.
14. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM et al., Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2023;31(3):e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176. Review.
15. Karras A, Livrozet M, Lazareth H et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(4):514-21. DOI: 10.2215/CJN.09130620.
16. Bassoli C, Oreni L, Ballone E, et al. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4): e13946. DOI: 10.1111/ijcp.13946.

## References

1. Zakeri R, Pickles A, Carr E, et al. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(2):103276. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103276.
2. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review

17. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;156(9):428-436. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.

18. Temiz MZ, Hacibey I, Yazar RO. Altered kidney function and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: A prospective pilot study. *medRxiv preprint*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.10.20249079.

19. Yildirim C, Ozger HS, Yasar E, et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(6):513-521. DOI: 10.1111/nep.13856.

20. Sun DQ, Wang TY, Zheng KI et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nephron*. 2020;144(7):347-350. DOI: 10.1159/000508502.

21. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, et al. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):14-25. DOI: 10.2215/CJN.09610620.

22. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021Jan 16;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

**Поступила в редакцию / Received** 02.06.2021

**Принята к публикации / Accepted** 30.06.2021

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

### Сведения об авторе / Information about author



**Василий Васильевич Вельков** – к.б.н., директор по науке АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, Россия.

**Vasily V. Velkov** – Ph.D., Director for Science of JSC ‘DIAKON’, Pushchino, Moscow region, Russia.

**E-mail:** vvv@diakonlab.ru.