

© А.С. Литвинов, А.В. Савин, А.А. Кухтина, Д.А. Ситовская, 2020
УДК 616.24 +616.61]-001 : 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107

А.С. Литвинов^{1,2}, А.В. Савин^{3,4}, А.А. Кухтина⁵, Д.А. Ситовская^{6,7,8}*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ И ПОЧЕК ПРИ COVID-19

¹Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»», Уфа, Россия; ²Партнерство с ограниченной ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания; ³Общество с ограниченной ответственностью «ЮгЭкоСервис», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁴Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁵кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ⁶научно-исследовательская лаборатория патоморфологии нервной системы, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова); ⁷Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия; ⁸Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье рассмотрены имеющиеся литературные данные об особенностях вируса SARS-CoV-2 и сходствах его с предшественниками, о механизмах заражения в связи со строением и эпидемиологией возбудителя. С учётом этих данных описан патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19, на основании чего авторами сделано предположение о вероятных внелёгочных клетках-мишенях и органах-мишенях в зависимости от степени экспрессии ими белка-переносчика для вируса – АПФ-2. Описаны классическая клиническая картина заболевания, возможные осложнения течения и зафиксированные в доступных источниках экстрапульмональные проявления инфекции, в частности, кардиальные и иммунологические, а также почечные. Авторами прослежена и описана эволюция знаний о вовлечении почек в патологический процесс при COVID-19: на основании данных многочисленных исследований рассмотрено место острого почечного повреждения, коагулопатии, а также системного воспалительного ответа в спектре проявлений коронавирусной инфекции относительно почек у пациентов с COVID-19, в том числе, получающих заместительную почечную терапию в форме гемодиализа. В статье выстроены клиничко-морфологические ассоциации между поражением лёгких и почек в ходе инфекции COVID-19. Представлены новые данные о патоморфологических проявлениях COVID-19 в лёгких, в том числе собственные данные аутопсий пациентов, выделены и описаны специфические признаки воздействия вируса на альвеолоциты, его цитопатический эффект. Главное внимание в статье отведено почечным проявлениям инфекции: авторами приведены новые результаты собственных наблюдений, полученные при аутопсии пациентов с COVID-19: подробно описаны морфологические изменения в структурах почек, доказывающие, что почка человека является специфической мишенью для инфекции SARS-CoV-2, а также может служить вирусным резервуаром возбудителя, играя роль в его последующей персистенции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, почки, лёгкие, морфология, ангиотензинпревращающий фермент 2

A.S. Litvinov^{1,2}, A.V. Savin^{3,4}, A.A. Kukhtina⁵, D.A. Sitovskaya^{6,7,8}*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF LUNG AND KIDNEY DAMAGE IN COVID-19

¹Limited liability Company "Agidel Medical center", Ufa, Russia; ²Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom; ³YugEkoService Limited liability Company, Rostov-on-Don, Russia; ⁴Limited Partnership "Harmony Medical Clinic", Rostov-on-Don, Russia; ⁵Department of polyclinic therapy, Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia; ⁶Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), St. Petersburg, Russia; ⁷City Mariinsky Hospital, St. Petersburg, Russia; ⁸St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

This article reviews the available literature on the SARS-Cov-2 virus and its similarities with its predecessors. The mechanisms of infection due to the structure and epidemiology of the virus are described. Based on these data, the pathogenesis of COVID-19 infection is described. Based on this, the authors suggest probable extrapulmonary target cells and target organs for the virus depending on their expression of the vector protein, APF-2. The article describes a classic clinical picture of the disease, possible complications of its course, and the extrapulmonary (cardiac, immunological, renal) manifestations of the infection. The authors traced and described the chain of knowledge about the involvement of the kidneys in the pathological process at COVID-19. Based on numerous studies, we are looking at the site of acute renal injury, coagulopathy, systemic inflammatory response in the spectrum of manifestations of COVID-19 relative to kidneys in patients with COVID-19, including those with hemodialysis. The article builds clinical-morphological associations between lung and kidney damage at COVID-19. We present new data on the pathomorphological manifestations of COVID-19 in the lungs, including own autopsy data. Specific

*Литвинов А.С. Россия, 450000, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»». Тел.: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

*Litvinov A.S. Limited liability Company "Agidel Medical center". 48/2K. Marksast., 450000, Russia. Phone: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

signs of the effects of the virus on alveolocytes and its cytopathic effect are highlighted and described. The article focuses on kidney signs of infection. The authors give new results of their own observations obtained during an autopsy of patients with COVID-19. Detailed morphological changes in kidney structures have been described, proving that the human kidney is a specific target for SARS-CoV-2 infection, and can also serve as a viral reservoir for the pathogen, playing a role in its subsequent persistence.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, kidney, lungs, morphology, angiotensin converting enzyme 2

Для цитирования: Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19. *Нефрология* 2020;24(5):97-107. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107

For citation: Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A., Sitovskaya D.A. Clinical and morphological parallels of lung and kidney damage in COVID-19. *Nephrology* 2020; 24(5):97-107 (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-97-107

ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус (b-CoV), впервые описанный у пациентов с симптомами пневмонии в г. Ухане, Китай в декабре 2019 г. [1]. Две предыдущие эпидемии, вызванные бета-коронавирусами, ассоциировались с персистенцией и инфицированностью SARS-CoV, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) в 2002–2003 гг. [2], и MERS-CoV, вызывающим Ближневосточный респираторный синдром в 2012 г. по настоящее время [3]. 24 января 2020 г. была опубликована первая статья, документирующая новую инфекцию, ассоциированную с SARS-CoV-2, когда число инфицированных уже достигло 800 человек [4].

Предполагалось, что появление нового зоонозного бета-коронавируса может вызвать пандемию. Основываясь на исследованиях, посвященных изучению SARS-CoV и MERS-CoV; в 2015 году было показано, что циркулирующие b-CoV у летучих мышей имеют потенциал для заражения человека путем использования человеческого ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в качестве белка-переносчика с последующим связыванием образовавшегося комплекса с рецептором АПФ2 на мембране клетки-хозяина. Подобный механизм демонстрировал SARS-CoV, штамм 2002 г., и сродство к АПФ2 усилилось у штамма SARS-CoV 2003 г. [5].

Филогенетический анализ SARS-CoV-2 демонстрирует, что этот b-CoV имеет очень сходный рецептор-связывающий домен (спайковый гликопротеин) с доменом SARS-CoV [6]. Общий предок SARS-CoV-2 и SARS-CoV подобен b-CoV HKU9-1 летучих мышей [7]. Недавно опубликованные результаты расшифровки генетической последовательности SARS-CoV-2 показывают 80 % сходство с SARS-CoV и 50 % сходство с MERS-CoV, что делает SARS-CoV-2 седьмым представителем семейства b-CoV с антропозоонозным механизмом заражения, а также третьим b-CoV с доказанным происхождением от летучих мышей [8].

Первым этапом заражения SARS-CoV-2 является связывание с рецептором клетки-хозяина и проникновение в клетку-мишень. В-CoV имеют трехмерную структуру белка шипа, посредством которого они связываются с АПФ2. Клетки, экспрессирующие АПФ2, могут быть чувствительны к инфекции COVID-19. Причем это касается не только альвеолоцитов II типа, но и эпителиальных клеток кишечника, желудка, проксимальных почечных канальцев, яичек и яичников, языка и слизистой полости рта, сердца и сосудов, а также гладкомышечных клеток артерий [9, 10].

Таким образом, предположение о том, что SARS-CoV-2 может проникать не только в легкие, но и верхние дыхательные пути, кишечник, сердце и почки, особенно в случае виремии, основано на знании механизмов инфицирования и персистенции вируса в организме человека, а также данных цитогенетического морфологического сравнения родственных b-CoV.

Клиническая картина и экстрапульмональные проявления COVID-19

Классическое повреждение легких, ассоциированное с SARS-CoV-2, протекает в виде пневмонии. Осложнения течения COVID-19 включают в себя острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмию, шок [11], острое повреждение почек (ОПП), острую сердечную недостаточность (ОСН), дисфункцию печени, присоединение вторичной инфекции, сепсис [1, 12]. SARS-CoV-2 обладает цитопатическим эффектом и вызывает прямое диффузное повреждение альвеолоцитов II типа [13]. Данные многочисленных исследований показывают, что при SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются такие маркеры системного воспалительного ответа (СВО), как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон-γ (ИНФ-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), что приводит к развитию цитокиновой бури, значительно ухудшающей перспективы лечения и прогноз для жизни пациента с COVID-19 [14, 15].

Сложность течения пневмонии при COVID-19 обусловлена не только прямым цитопатическим действием SARS-CoV-2, но и выраженной лимфопенией и гипоксией, что приводит к прогрессированию дисфункции легких и вовлечению в патологический процесс других органов и систем. Предполагается, что SARS-CoV-2 способен проникать в лимфоциты и инициировать в них процессы апоптоза [16]. В ряде исследований было показано, что b-CoV вызывает прямое повреждение миокарда по типу миокардита [17, 18]. Кроме того, у пациентов с хроническим заболеванием сердца b-CoV значительно ухудшают прогноз [19–21]. При проведении сравнительного цитогенетического и морфологического анализа между SARS-CoV и SARS-CoV-2 и основываясь на клинических, патологических исследованиях и лабораторных особенностях инфекции SARS-CoV у пациентов с SARS в 2003 году, выявлено, что ОПП встречается редко, но характеризуется чрезвычайно высокой смертностью (33 из 36 случаев, т.е. 91,7%). В связи с высокой гомологией SARS-CoV-2 и SARS-CoV результаты этого исследования ассоциировались с представлением о непосредственном повреждении почек SARS-CoV-2 [22]. Исследования в небольших группах пациентов с COVID-19 показали, что протеинурия и гематурия являются общими признаками, обнаруживаемыми почти у 40 % пациентов при поступлении в стационар. Кроме того, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, чаще наблюдается ОПП при инфицированности SARS-CoV [23].

Таким образом, SARS-CoV-2 вызывает:

- прямое повреждение альвеоцитов II типа, что часто приводит к развитию вирусной пневмонии и ОРДС;
- СВО и обладает лимфопеническим действием, что может приводить к повреждению других органов и систем, развитию полиорганной недостаточности и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) у пациентов с COVID-19 [24].

Вовлечение почек в патологический процесс при COVID-19

Основным проявлением повреждения почек при COVID-19 считается ОПП [25–27]. Высокая экспрессия АПФ2 в почках наблюдается в проксимальных канальцах и в меньшей степени в подоцитах. При этом в эндотелии клубочков и мезангии экспрессия АПФ2 минимальна. Этим объясняется преимущественное поражение канальцевого аппарата почек и развития ОПП по типу острого канальцевого некроза [28].

В ранних исследованиях китайские ученые наблюдали 138 больных с COVID-19 и выявили, что показатели азотемии у них находились в референтных пределах нормальных значений [29]. При анализе историй болезней уже 1099 пациентов с COVID-19 уровень креатинина сыворотки крови более 133 мкмоль/л наблюдался лишь у 1,6 % больных. На основании данных первых двух исследований, были сделаны выводы, что ОПП редко встречается при COVID-19, а инфицированность SARS-CoV-2 не ассоциируется с гиперазотемией [24].

Первое исследование было проведено в период с 6 января по 21 февраля 2020 г., куда были включены 193 пациента с COVID-19, из них 128 пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 и 65 пациентов – с тяжелым течением, включая 32 летальных исхода; и 28 пациентов с пневмониями, не ассоциированными с SARS-CoV-2, из них 15 – с не-SARS b-CoV пневмонией и 13 пациентов с пневмонией, вызванной микоплазмами. На момент поступления у 59 % пациентов выявлена протеинурия, у 44 % – гематурия, у 14 % – повышение мочевины плазмы крови и у 10 % – гиперкреатининемия. Важным представляется тот факт, что все показатели повреждения почек были более выраженными именно в группе больных с COVID-19 по сравнению с пациентами, страдающими не-SARS-ассоциированными пневмониями. Характеризовать выявленные при поступлении изменения как ОПП не было оснований, однако, по мере прогрессирования поражения легких и удлинения сроков госпитализации эти показатели имели тенденцию к ухудшению и в ряде случаев могли и трактовались как ОПП. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса исследователи выяснили, что протеинурия, гематурия, гиперазотемия, гиперурикемия, а также повышение уровня D-димера были достоверно ассоциированы с летальностью пациентов с COVID-19. Кроме того, риск смерти у пациентов с COVID-19, у которых развилось ОПП, в 5,3 раза превышал риск смерти, чем у пациентов без ОПП [30].

В другое исследование вошли 355 пациентов с подтвержденным COVID-19, у 56 больных (15,8 %) на момент госпитализации имелись признаки ОПП. Было выявлено, что уровень сатурации кислорода и экскреторная функция почек (ЭФП) у инфицированных SARS-CoV-2 достоверно не коррелировали между собой. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что тремя

основными факторами риска (ФР), определяющими развитие и прогрессирование ОПП у пациентов с COVID-19, стали возраст старше 75 лет, наличие сахарного диабета и мужской пол. Важно отметить, что летальность среди 56 пациентов с ОПП и COVID-19 на 11-е сутки заболевания достигла 33,9%, что значительно выше среднего показателя риска смерти по сравнению с группой больных с COVID-19, но без ОПП. Наличие ОПП в группе пациентов с COVID-19 является независимым, прогностически неблагоприятным ФР, определяющим летальность пациентов с COVID-19 [31].

В еще одном исследовании анализировались данные 116 пациентов с COVID-19, из которых у 59 человек (50,8%) диагностировано легкое течение пневмонии, а у 46 человек (39,7%) – тяжелая степень; у 11 человек (9,5%) исходно диагностирован ОРДС, потребовавший лечения в условиях отделения интенсивной терапии. Коморбидность по другим соматическим патологиям наблюдалась у 51 пациента (43,9%). При этом на долю артериальной гипертензии приходилось 37,1%, сахарного диабета – 15,5%, онкологической патологии – 10,3%, острого нарушения мозгового кровообращения – 6,0% и хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии, требующей аппаратных методов замещения утраченных функций органа путем гемодиализа (ГД) и его модификаций, – 4,3%. В этом исследовании установлено, что у пациентов с COVID-19 без ХБП не было снижения ЭФП как после инфицирования SARS-CoV-2, так и в процессе лечения от пневмонии. У 12 пациентов (10,8%) без ХБП выявлено незначительное увеличение содержания мочевины в плазме крови и/или креатинина после инфицирования SARS-CoV-2, имеющее тенденцию к увеличению в период лечения от пневмонии. Важно отметить, что у всех пациентов с COVID-19 наблюдались признаки повышения уровня азотемии в течение 48 ч от момента госпитализации. Частыми диагностическими находками также явилась протеинурия [32].

С 14 января 2020 года по 17 февраля 2020 года было зарегистрировано 37 случаев COVID-19 среди 230 гемодиализных пациентов и 4 случая среди персонала [33]. У большинства пациентов симптомы COVID-19 были легкими, прочие поступали в отделения интенсивной терапии. Во время эпидемии умерли 7 гемодиализных пациентов, в том числе 6 – с COVID-19 и 1 – без COVID-19. Причины смерти, очевидно, не были связаны с пневмонией. Анализ образцов периферической крови пациентов, находящихся на ГД, инфицированных

SARS-CoV-2, показал заметное снижение количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-клеток-киллеров и NK-клеток в мононуклеарных клетках периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), а также более низкие сывороточные уровни воспалительных цитокинов по сравнению с пациентами без гемодиализа с COVID-19. Коллективно в этом исследовании сообщалось, что у пациентов, находящихся на ГД с COVID-19, наблюдается легкое заболевание, которое не перерастает в полномасштабную пневмонию, вероятно, из-за снижения функции иммунной системы и снижения эффектов «цитокиновых бурь» [33, 34].

Таким образом, эволюция знаний о вовлечении почек в патологический процесс при COVID-19 за короткий период времени претерпела значительные изменения. Понимание механизмов взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, роль АПФ2 в повышении инфицированности, экспрессия АПФ2 на мембранах альвеоцитов, эпителии кишечника, почечных канальцев и многое другое позволяет предполагать широкое вовлечение органов и систем в патологический процесс с развитием как вторичных осложнений, ассоциированных с персистенцией вируса, активацией иммунной системы, гипоксией, так и проводимыми лечебными мероприятиями, лекарственной нагрузкой, первичном поражении этих клеток SARS-CoV-2.

Патоморфологическая картина легких при COVID-19

По состоянию на 15 февраля 2020 г. было подтверждено более 66580 случаев COVID-19 и 1524 смертей от этого заболевания [1, 35]. При патоморфологическом анализе образцов аутопсии, взятых из легких, печени и сердца 50-летнего пациента, скончавшегося на 14-е сутки после подтвержденной COVID-19, осложнившейся ТОРС, было выявлено двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с наличием фибрина в просвете альвеол, а также интерстициальное воспаление и внутриальвеолярный отёк.

Исследовались срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических реакций с антителами к SARS-CoV-2 с использованием кроличьего поликлонального антитела против белка Rp3 NP, который является типовым для SARS-CoV и SARS-CoV-2. В качестве вторичных антител использовался Cy3-конъюгированный козий IgG (1:50, Abcam, ab6939). Для положительного контроля использовали клетки Huh7, которые инфицировали SARS-CoV-2 в течение 48 ч. После множественных

промывок клетки фиксировали 2,5% (масса/объем) глутаральдегидом. Инфицированные клетки окрашивали в красный цвет, а ядра окрашивали DAPI (Beyotime, Wuhan, China) в синий цвет. Для отрицательного контроля использовались фрагменты аутопсии легких, полученные от пациента с ВИЧ, умершего от грибковой инфекции, которые окрашивали параллельно с легкими от пациента с COVID-19 [36].

В образцах из правого легкого наблюдались десквамация альвеолоцитов и образование гиалиновых мембран, что подтверждает ОРДС. В тканях левого легкого наблюдались отек и образование гиалиновых мембран, соответствующее ранней стадии ОРДС. В ткани обоих легких были обнаружены интерстициальные мононуклеарные воспалительные инфильтраты, в которых преобладали лимфоциты. Также выявлены многоядерные синцитиальные клетки, атипично увеличенные альвеоциты с крупными ядрами и заметными ядрышками, располагающиеся в интраальвеолярных пространствах. В цитоплазме альвеолоцитов отмечалась амфотильная зернистость, свидетельствующая о цитопатическом действии вируса.

При исследовании биопсии легкого у пациента 72 лет, страдающего сахарным диабетом и артериальной гипертензией, взятой на 6-е сутки после манифестации COVID-19, выявлены диффузное альвеолярное повреждение в фазе организации, альвеолярные клетки с повреждением клеточной оболочки, реактивная гиперплазия альвеолоцитов II типа. Отмечались организующийся внутриальвеолярный фибринозный экссудат, интерстициальный фиброз и хроническая воспалительная инфильтрация [37].

По данным H.N. Yao и соавт., в структуре повреждений альвеол наблюдались различные варианты повреждений с незначительным серозным и фибринозным выпотом. Формирование гиалиновых мембран отмечалось в части альвеол. Клеточный инфильтрат в поврежденных альвеолах был представлен в основном мононуклеарами. Также наблюдались единичные гигантские многоядерные клетки, лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы. Большинство лимфоцитов в инфильтрате были CD4-позитивными Т-клетками. Отмечались выраженная пролиферация альвеолярного эпителия II типа и очаговая его десквамация. Кровеносные сосуды альвеолярных перегородок были полнокровны и расширены, в единичных сосудах — гиалиновые тромбы. В ткани легких наблюдались очаговые кровоизлияния, организующийся экссудат и легочный интерстициальный фиброз. При

проведении электронной микроскопии в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеолярном эпителии II типа были обнаружены вирусные частицы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 показало положительную экспрессию в части альвеолярного эпителия и макрофагов. ПЦР в реальном времени выявила нуклеиновую кислоту 2019-nCoV. В селезенке наблюдалось обеднение лимфоцитами, дегенерация клеток и очаги некроза. Кроме того, дегенерация и некроз паренхиматозных клеток, образование гиалиновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла наблюдались в других органах и тканях, в то время как признаков коронавирусной инфекции в этих органах не наблюдалось [38].

Dennis McGonagle и соавт. определили сосудистую иммунопатологию в легких, связанную с COVID-19, как диффузную легочную внутрисосудистую коагулопатию. Данная патология на ранних стадиях отличается от диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Ключевыми ранними признаками тяжелой легочной внутрисосудистой коагулопатии, связанной с COVID-19, являются повышенные концентрации циркулирующего D-димера (отражающие тромбоз легочного сосудистого русла с фибринолизом) и повышенные концентрации сердечных ферментов (отражающие увеличение нагрузки на правый желудочек, вызванное легочной гипертензией) в условиях нормального уровня фибриногена и тромбоцитов [39].

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов связан с гиперплазией органов, тромбоцитопенией, гемофагоцитозом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с вовлечением легкого в половине случаев. Активация костного мозга, лимфоидных органов, печеночных клеток Купфера и циркулирующих мононуклеарных клеток приводит к тяжелой коагулопатии с низким уровнем фибриногена и ускорением его деградации. Кроме того, дисфункция печени усугубляет коагулопатию потребления. Быстрое начало диссеминированного внутрисосудистого свертывания с гиперферритинемией отражает генерализованный гемофагоцитоз с разрушением эритроцитов, тромбообразованием и кровоизлияниями (рис. 1, А).

Поражение легких без генерализованной гиперплазии лимфоидных органов типично для пневмонии COVID-19. Внутрилегочный гемофагоцитоз наблюдается и при других коронавирусных инфекциях. Однако системная коагулопатия

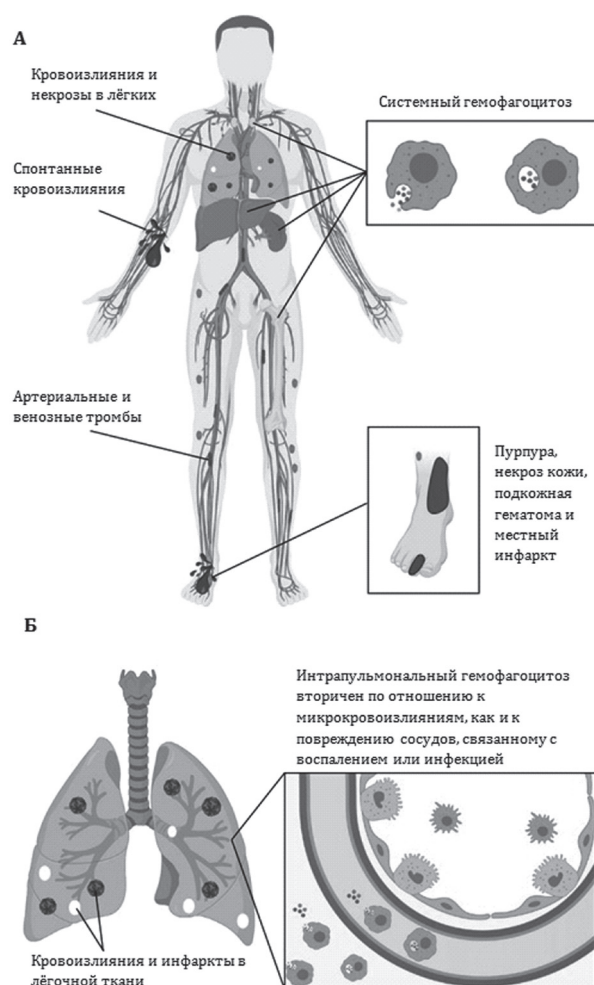


Рисунок 1. Пульмональные и экстрапульмональные механизмы повреждения органов при COVID-19 [39] низкое качество рисунка
Figure 1. Mechanisms of pulmonary and extrapulmonary organ damage of COVID-19 [39]

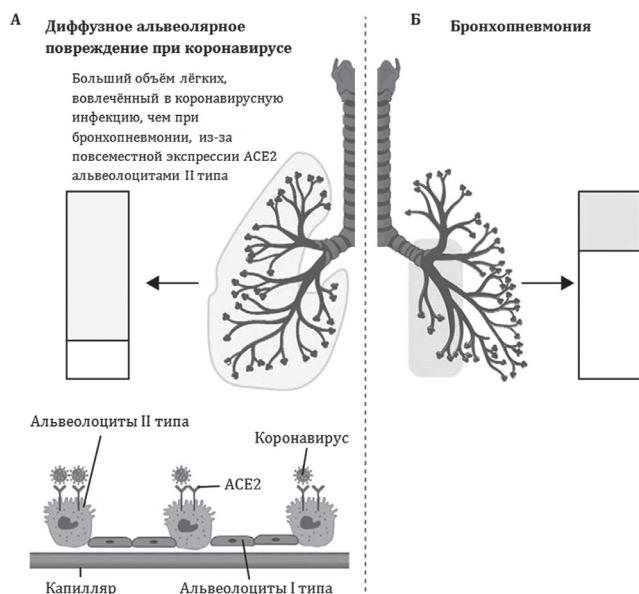


Рисунок 2. Варианты повреждения легких в зависимости от экспрессии АПФ2 [39]
Figure 2. Manifestations of lung damage depending on the ACE2 expression [39]

не характерна для ранних стадий. При внутрилегочном гемофагоцитозе происходит захват эритроцитов активированными макрофагами, после чего они концентрируются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях пневмонии COVID-19 у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом может развиваться картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. рис. 1,Б).

Некоторые представители семейства коронавирусов проникают в ткань легких через рецептор АПФ2, который наиболее широко экспрессируется в субпопуляции альвеолиоцитов II типа. Закрашенные прямоугольники (рис. 2, А, Б) указывают на повышенное тромбообразование.

Сегментарная бронхопневмония (например, бактериальная и гриппозная), как правило, имеет различное распределение в паренхиме легких с выраженным вовлечением бронхиального дерева, включая геморрагическое воспаление трахеи и крупных бронхов. При этом выявляются крупные участки с нормальной перфузией. Медленное прогрессирование COVID-19 с развивающейся альвеолярной гипоксией и микротромбозами может привести к легочной артериальной гипертензии и формированию «легочного» сердца. Тем не менее, мелкоочаговая бронхопневмония может привести к микротромбозам, достаточным для развития сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов (см. рис. 2,Б).

Схема, представленная на рис. 3, демонстрирует массивное повреждение легких COVID-19 в результате взаимодействия инфицированных альвеолиоцитов II типа и капиллярным руслом. При этом происходит интерстициальная активация иммунных клеток, сходная с синдромом активации макрофагов, которая является внешним триггером воспаления и тромбообразования, вследствие чего развивается правожелудочковая сердечная недостаточность, которая может привести к летальному исходу. Провоспалительные цитокины и прокоагулянты проникают в капиллярную сеть, а низкое давление в сосудах и их тонкие стенки вблизи от альвеолярной сети способствуют тромбообразованию. Повышенные фибринолитической активности, тем не менее, не справляется с массивным образованием микротромбов, что приводит к развитию инфарктов легких, кровоизлияний и легочной гипертензии. Таким образом, сердечно-

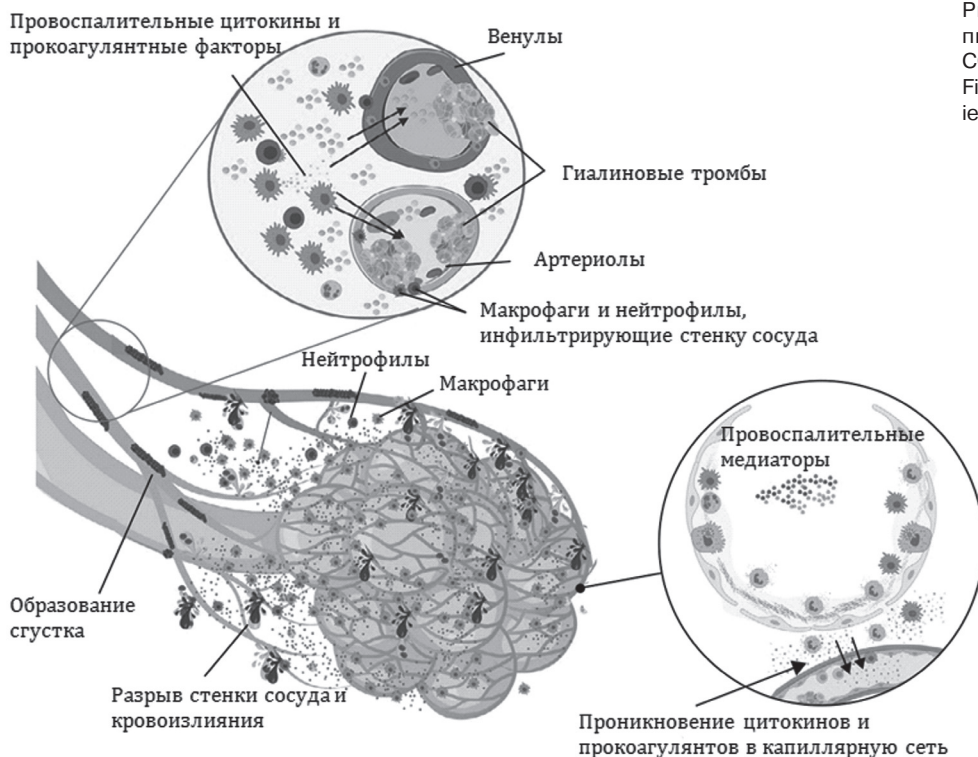


Рисунок 3. Повреждение капиллярного русла легких при COVID-19 [39]

Figure 3. Damage to lung capillaries with COVID-19 [39]

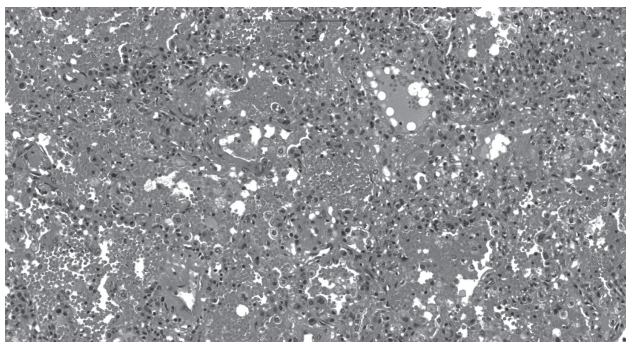


Рисунок 4А. Отёк, кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, x200;

Figure 4A. Edema, hemorrhage. Stained with hematoxylin and eosin, x200

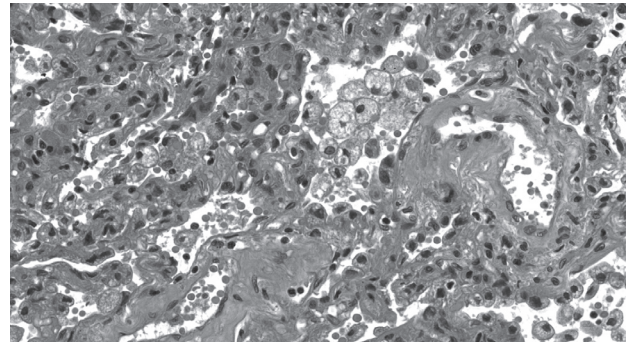


Рисунок 4Б. Десквамация альвеолоцитов, формирующиеся гиалиновые мембраны, макрофаги в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, x400;

Figure 4B. Desquamation of alveolocyttes, forming hyaline membranes, macrophages in the lumen of the alveoli. Stained with hematoxylin and eosin, x400;

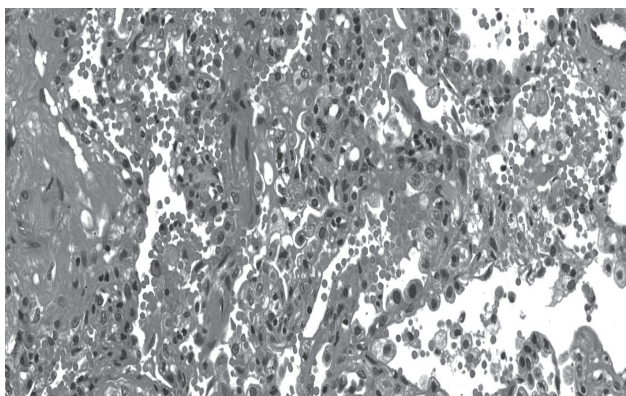


Рисунок 4В. Крупные альвеолоциты с гиперхромным ядром. Окраска гематоксилином и эозином, x400

Figure 4B. Large alveolocyttes with a hyperchromic nucleus. Hematoxylin and eosin stain, x400

сосудистые заболевания являются фактором риска летального исхода при COVID-19.

По результатам собственных наблюдений, при проведении аутопсии у пациента 51 года, умершего от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в легких выявлялись полиморфные изменения: десквамация альвеолоцитов, часть которых значительно увеличены в размерах, с гиперхромными ядрами, у части – просветлённая цитоплазма (рис. 4, Б, В). В просвете альвеол – гомогенные эозинофильные массы, скопления крупных альвеолярных макрофагов (см. рис. 4, А, Б). Также отмечено формирование гиалиновых мембран, резкое полнокровие сосудов с диапедезными и очаговыми кровоизлияниями (см. рис. 4, А–Б).

Патоморфологическая картина почек при COVID-19

При световой микроскопии в большинстве случаев отмечались явления доброкачественного гипертонического нефросклероза и аутолиза. Однако специфической гломерулярной патологии в почках не наблюдалось. Острый тубулярный некроз различной степени обнаружен во всех семи исследованных образцах. В случае №3 у пациента с сопутствующим миелодиспластическим синдромом в почках выявлено отложение парапротеинов. Во всех других случаях не было обнаружено интерстициального инфильтрата или интерстициального нефрита. Тщательное ультраструктурное исследование гломерулярных и канальцевых эпителиальных клеток не выявило вируса или вирусоподобных частиц. Иммунофлюоресцентные исследования на замороженных срезах не проводились из-за

высокой вирулентности образцов. Гибридизация *in situ* не выявила SARS-CoV-2 ни в одном из образцов. Во всех семи случаях в легких выявлено диффузное альвеолярное повреждение. Во фрагментах почек от четырех пациентов с развившейся дисфункцией почек отмечался умеренный или тяжелый острый тубулярный некроз, а также аутолиз, причем степень некроза и частота аутолиза коррелировали с уровнем креатинина сыворотки и скоростью его прироста при развитии ОПП [40].

По результатам собственных наблюдений при проведении аутопсии у пациента 67 лет, умершего от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в почечных клубочках были выявлены тромбообразование и выпадение нитей фибрина (рис. 5, А–Г).

В более ранних исследованиях во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году было установлено, что только 6% пациентов, инфицированных

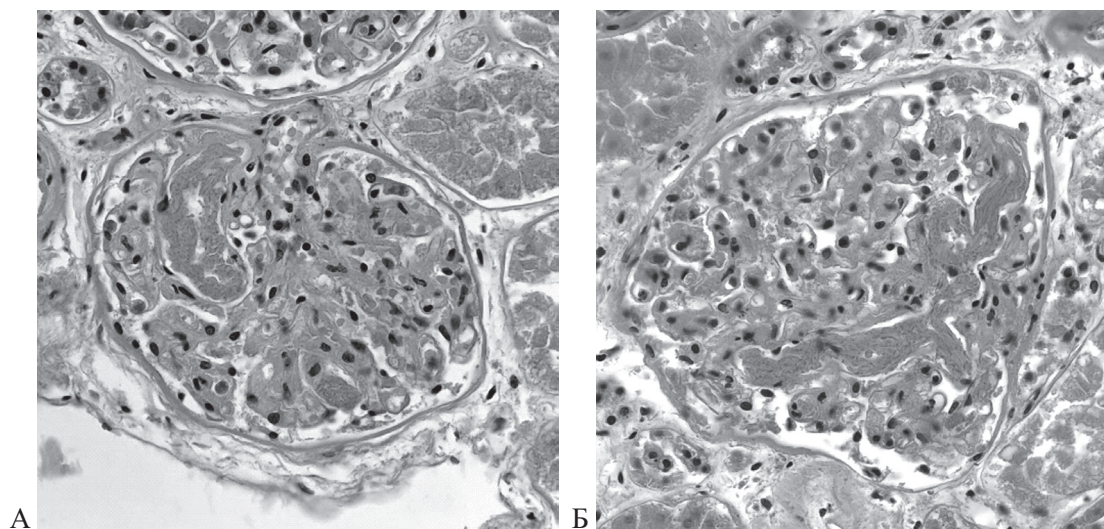


Рисунок 5А, 5Б. Тромбы в просвете сосудов почечных клубочков. Окраска гематоксилином и эозином, х400;
Figure 5A, 5B. Blood clots in the lumen of the vessels of the renal glomeruli. Stained with hematoxylin and eosin, x400.

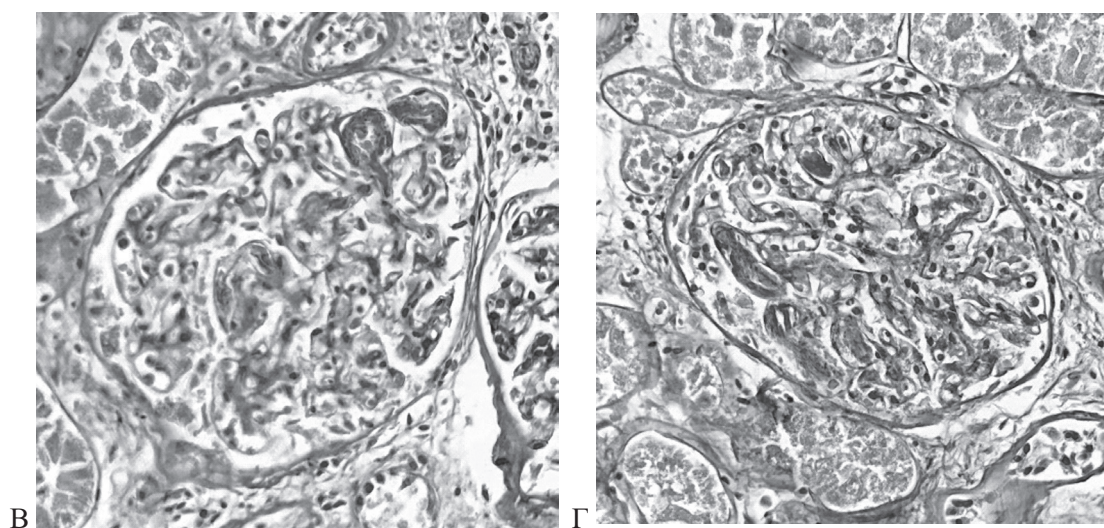


Рисунок 5В, 5Г. Отложение фибрина в клубочках. Окраска Пикро-Маллори, х400
Figure 5B, 5Г. Glomerular fibrin deposition. Stained Picro-Mallory coloring, x400

SARS-CoV, страдали ОПП. Хотя это было относительно необычным признаком заболевания, ОПП было идентифицировано как фатальное осложнение ОРВИ, учитывая, что почти 92% больных ОРВИ с ОПП умерли. Чтобы оценить, был ли ОПП вызван активной репликацией SARS-CoV в тубулярных клетках, которые экспрессируют высокие уровни АПФ2, Lai и коллеги исследовали присутствие вирусных частиц SARS-CoV с помощью электронной трансмиссионной микроскопии в образцах почек от умерших пациентов с ОРВИ с ОПП. SARS-CoV не был обнаружен ни у одного из проанализированных пациентов. Предположили, что почечная недостаточность, вероятно, связана с полиорганной недостаточностью [41].

Они также предположили, что ОПП у пациентов с ОРВИ может быть результатом специфических патогенных состояний, включая синдром высвобождения цитокинов [42], а не активной репликации вируса в почках. Действительно, рост вирусной инфекции в альвеолярных клетках приводит к массовому привлечению иммунных клеток, которые продуцируют большое количество цитокинов, вызывая полиорганную недостаточность. То, что это может иметь место в случае инфекции SARS-CoV, было обнаружено в последующем исследовании, которое показало, что вызванный интерфероном-гамма «цитокиновый шторм» был индуцирован SARS-CoV, что привело к серьезному повреждению органов у пациентов [43]. Этот процесс не является новым для нефрологов, поскольку опосредованное цитокинами воспалительное ОПП было зарегистрировано в ряде клинических состояний, таких как лечение ингибиторами контрольной точки иммунной системы и Т-клетками химерного рецептора антигена (CAR) у больных раком [44], а также при лечении тимоглобулином пациентов с трансплантированной почкой [45].

Что касается нового коронавируса, недавнее исследование показало, что почка человека является специфической мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [46]. При исследовании вирусного нуклеокапсидного белка *in situ* в почке после смерти было обнаружено, что антигены SARS-CoV-2 накапливались в почечных канальцах [46–48]. Это позволяет предположить, что SARS-CoV-2 непосредственно поражает почку человека, вызывая ОПП, что способствует распространению вируса в организме. Разница между более высоким почечным тропизмом SARS-CoV-2 и SARS-CoV может быть объяснена повышенным сродством SARS-CoV-2 к АПФ2, что позволяет усиливать поражение почек и действовать как вирусный

резервуар. Иммуногистохимический анализ показал, что антиген SARS-CoV-2 NP накапливается в почечных канальцах. Вирусная инфекция не только вызывает активацию CD68+-макрофагов с их инфильтрацией в тубулоинтерстиций, но также усиливает отложение комплемента C5b-9 в канальцах [49].

ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологические изменения в легких при COVID-19 определяются не только прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на альвеолы II типа, но развитием диффузной легочной внутрисосудистой коагулопатии [40], сопровождающейся повышением уровня D-димера, ассоциированным с тромбозом и фибринолизом легочного сосудистого русла, и повышением уровня сердечных ферментов, отражающих повреждение миокарда в условиях легочной гипертензии. Дополнительным механизмом, утяжеляющим течение ДВС-синдрома, является развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с развитием коагулопатии и снижением уровня фибриногена с его ускоренной деградацией, а вовлечение печени в патологический процесс способствует развитию коагулопатии потребления. Важно отметить, что системная коагулопатия не характерна на ранних стадиях течения COVID-19, но при развитии ОРДС появление ДВС-синдрома является ведущим фактором риска, определяющим неблагоприятные исходы течения COVID-19. Повреждение легких при COVID-19 сопровождается альвеолярной гипоксией и микротромбозами, что при длительном или затяжном ее течении приводит к развитию «легочного» сердца, а мелкоочаговая бронхопневмония часто приводит к развитию сердечной недостаточности особенно у пожилых пациентов. Сочетанное повреждение капиллярного русла при COVID-19 часто приводит к развитию инфарктов легких, кровоизлияниям и легочной гипертензии. Таким образом, наличие сердечно-сосудистой патологии является доказанным предиктором худшего прогноза течения и исходов COVID-19.

Собственное исследование подтверждает литературные данные. Выявлены десквамация эпителия альвеол, скопление в просвете альвеол гомогенных эозинофильных масс. Отмечено формирование гиалиновых мембран и резкое полнокровие сосудов с диapedезными и очаговыми кровоизлияниями.

В почках при COVID-19 не наблюдалось специфической гломерулярной патологии. При этом острый тубулярный некроз выявлен во всех образцах почечной ткани, что совпадает с данными

литературных источников [28, 31]. Важно отметить, что аутолиз и тяжесть тубулярного некроза оказались связаны с уровнем креатинина и скоростью его прироста в качестве клинической оценки острого повреждения почек, что также находит отражение в ранних работах по повреждению почек при COVID-19 [32].

По собственным данным в почечных клубочках выявлено тромбообразование и выпадение нитей фибрина, что указывает на гломерулярное повреждение, о чем не сообщалось в ранних исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение почек при COVID-19 является неотъемлемой частью патологического процесса, и тяжесть повреждения легких определяет вовлеченность почек.

Клинико-морфологические ассоциации между патоморфологическими изменениями в легких и почках позволили выявить общие закономерности повреждения сосудистого русла с повышенным тромбообразованием и фибринолизом, что может быть связано не только с системными проявлениями ДВС-синдрома, но и являться самостоятельным повреждением почек при COVID-19. Острое повреждение почек ассоциируется с тяжестью повреждения легких, и его появление следует рассматривать в рамках полиорганной недостаточности. Отдельным механизмом повреждения почечной ткани при COVID-19 является «цитокиновый шторм», ассоциированный, в свою очередь, с вирусной нагрузкой. Накопление SARS-CoV-2 в почечных канальцах может служить вирусным резервуаром, а активация CD68⁺-макрофагов приводит к их инфильтрации в тубулоинтерстиции и усиливает отложение C5b-9 в канальцах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953–1966. doi: 10.1056/NEJMoa030781
- Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–1820
- Wang C, Horby PW, Hayden FG. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470–473
- Menachery VD, Yount BL, Debbink K. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015;21(12):1508–1513
- Wan Y, Shang J, Graham R. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;March:1–9
- Xu X, Chen P, Wang J et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457–460
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;February:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 Mar;579:270–273
- Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020, Epub ahead of print
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Guo Y-R, Cao QD, Hong Z-S et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 2020;7:11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;2600(20):19–21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452/>
- Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;1–10
- Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;2600(20):1–7
- Ukimura A, Satomi H, Ooi Y. Myocarditis associated with influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat* 2012;2012:1–8
- Rao S, Sasser W, Diaz F. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation. *Chest* 2014;146(4):336A. doi: 10.1378/chest.1992018
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36(1):78–80
- Gilca R, de Serres G, Boulianne N. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5(4):247–255
- Yu CM, Wong RSM, Wu EB. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(964):140–144
- Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705
- Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv* 2020;2020.02.08.20021212
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;1–13
- Li Z, Wu M, Guo J et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *MedRxiv* 2020, Epub ahead of print
- Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020;2020.02.18.20023242
- Yao XH, Li TY, He ZC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.32172546
- Ye M, Wysocki J, William J et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3067–3075
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneu-

monia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, Epub ahead of print

30. Li Z, Wu M, Yao J et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients Anti-2019-nCoV Volunteers. *medRxiv* 2020.02.08.20021212; doi: 10.1101/2020.02.08.20021212

31. Xu S, Fu L, Fei J et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *medRxiv* 2020.03.24.20042408; doi: 10.1101/2020.03.24.20042408

32. Wang LA, Li XA, Chen HC et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology*. Free Access. doi: 10.1159/000507471

33. Ma Y, Diao B, Lv X et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* 2020;2020.02.24.20027201

34. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 2020. doi: 10.1159/000507305

35. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523

36. Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

37. Zhang H, Zhou P, Wei Y et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-0533. doi: 10.7326/M20-0533

38. Yao XH, Li TY, He ZC 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. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193

39. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; Published Online May 7, 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1

40. Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705. doi: 10.1111/j.1523-175.2005.67130.x

41. Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705

42. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16–32

43. Huang KJ, Su IJ, Theron M et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75(2):185–194

44. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2039–2052

45. Moicean AD, Popp AM, Sinescu I. Thymoglobulin—new approaches to optimal outcomes. *J Med Life* 2009;2(3):319–324

46. Diao B, Feng Z, Wang C et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv* 2020;2020.03.04.20031120

47. Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1>

48. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7). doi: 10.1128/JVI.00127-20

49. Diao B, Wang C, Wang R et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv* 2020.03.04.20031120. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120

Сведения об авторах:

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук 450000, Россия, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр “Агидель”», ведущий научный специалист; заместитель генерального директора по медицинской части. Партнерство с ограниченной ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Савин Александр Владимирович 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, д. 170. Общество с ограниченной ответственностью «Юг Эко Сервис», врач-нефролог, ограниченное партнерство «Медицинская клиника “Гармония”», ведущий специалист. Тел.: 89198963582; e-mail: Aleqsandr.savin@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2705-1038

Кухтина Алина Алексеевна 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, кафедра поликлинической терапии, врач-ординатор. Тел.: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Ситовская Дарья Александровна 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова), научно-исследовательская лаборатории патоморфологии нервной системы, научн. сотр. Тел 89817613197; e-mail: daliya_16@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9721-3821

About the authors:

Alexander S. Litvinov, MD, PhD Affiliations: 450000, Russia, Ufa, st. Karl Marx, 48/2. Limited liability Company "Agidel Medical center". Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom. Leading Scientific Specialist, researcher; Deputy Medical Director. Phone: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alexander V. Savin, nephrologist Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 170 Krasnoarmey-skayast., YugEkoService Limited liability Company, Limited Partnership "Harmony Medical Clinic". Leading Scientific Specialist, researcher. Phone: 89198963582; e-mail: aleqsandr.savin@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alina A. Kukhtina, resident Affiliations: 127473, Russia, Moscow, 20/1 Delegatskayast. Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Department of polyclinic therapy. Phone: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Daria A. Sitovskaya, researcher Affiliations: 191014, Russia, St. Petersburg, 12 Mayakovskogost. Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), Leading Scientific Specialist. Phone: 89817613197; e-mail: daliya_16@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9721-3821

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Поступила в редакцию: 13.06.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 13.06.2020

Accepted for publication: 22.07.2020