Нефрология.
2022. Том 26. №4. С. 9-17
ISSN 1561-6274 (print)

Nephrology (Saint-Petersburg).
2022;26(4):9-17
ISSN 2541-9439 (online)

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© Ю.В. Лаврищева, А.О. Конради, А.А. Яковенко, 2022
УДК 578.834.1-06: 616-008.1

**doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17**

# ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

*Юлия Владимировна Лаврищева[1]✉, Александра Олеговна Конради[2], Александр Александрович Яковенко[3]*

[1,2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

[1] lavrischeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3073-2785
[2] konradi@almazovcentre.ru, https://orcid.org/0000-0001-8169-7812
[3] leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

РЕФЕРАТ

Инфекция SARS-CoV-2 продолжает оставаться актуальной для систем здравоохранения, потому что широко распространена и отличается системностью поражений. Осложнения заболевания в первую очередь затрагивают дыхательную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы. В тяжелых случаях может присоединяться вторичная инфекция и развиваться острый дистресс-синдром. Наиболее грозным осложнением, с высокой частотой приводящим к гибели пациентов, является полиорганная недостаточность. Несомненно, наличие у пациента сопутствующей патологии оказывает отрицательное влияние на течение COVID-19 и влияет на прогноз заболевания, что требует в клинической практике особого внимания для их выявления и быстрого реагирования с целью оптимизации терапии. Спектр осложнений очень широкий. Со стороны сердечно-сосудистой системы это миокардит, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболические события. Также нередко развивается острое повреждение почек и/или ухудшение течения хронической болезни почек. В данном обзоре рассматриваются несколько вопросов, касающихся поражения жизненно важных органов, различных клинических вариантов течения заболевания. Особое внимание уделено поражению почек и сердечно-сосудистой системы, как наиболее уязвимым системам для вируса SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** коронавирус, ангиотензин-превращающий фермент, пневмония, острое повреждение почек, миокардит, полиорганная недостаточность

**Для цитирования:** Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2. *Нефрология* 2022;26(4);9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17

# FEATURES OF DAMAGE TO VITAL ORGANS DUE TO SARS-CoV-2 INFECTION

*Yulia V. Lavrishcheva[1]✉, Alexandra O. Konradi[2], Alexandr A. Jakovenko[3]*

[1,2] Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia
[3] Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

[1] lavrischeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3073-2785
[2] konradi@almazovcentre.ru, https://orcid.org/0000-0001-8169-7812
[3] leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection continues to be relevant for healthcare systems because it is widespread and characterized by systemic lesions. Complications of the disease primarily affect the respiratory, cardiovascular and urinary systems. In severe cases, secondary infection may join and acute distress syndrome may develop. The most formidable complication, with a high frequency leading to the death of patients, is multiple organ failure. Undoubtedly, the presence of concomitant pathology in the patient has a negative impact on the course of COVID-19 and affects the prognosis of the disease, which requires special attention in clinical practice for their detection and rapid response in order to optimize therapy. The spectrum of complications is very wide. From the cardiovascular system, these are myocarditis, acute myocardial infarction, thromboembolic events. Acute kidney injury and/or worsening of the course of chronic kidney disease also often develops. This review examines several issues related to the defeat of vital organs, various clinical variants of the course of the disease. Particular attention is paid to the damage of the kidneys and cardiovascular system, as the most vulnerable systems for the SARS-CoV-2 virus.

**Keywords:** coronavirus, angiotensin-converting enzyme, pneumonia, acute kidney injury, myocarditis, multiple organ failure.

**For citation:** Lavrishcheva Y.V., Konradi A.O., Jakovenko A.A. Features of damage to vital organs due to SARS-CoV-2 infection. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):9-17 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) распространился с декабря 2019 года по всему миру из Ухани, Китай. Пандемия стала величайшим глобальным кризисом для общественного здравоохранения всех стран после вспышки гриппа в 1918 году [1]. В настоящее время количество людей с COVID-19 по-прежнему прогрессивно растет во всем мире. По состоянию на октябрь 2021 года, по данным ВОЗ, число подтвержденных пациентов с COVID-19 превысило 240 миллионов, при этом более 4 миллионов умерли [2]. На момент подготовки статьи в Российской Федерации зафиксировано более 11 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, более 300 тысяч смертей. Согласно официальной статистике, предоставленной ВОЗ, в мире Россия занимает IV место по уровню смертности от COVID-19 и V место по количеству случаев SARS-CoV-2 [2].

После контакта с SARS-CoV-2 симптомы развиваются в течение 2–14 дней; у пациента в начале болезни чаще всего появляются такие симптомы, как лихорадка, сухой кашель, слабость, одышка и менее частые симптомы, такие как диарея и рвота. Хотя у большинства людей с COVID-19 симптомы проявляются от легкой до умеренной степени, болезнь может привести к серьезным осложнениям. У пожилых людей и людей, имеющих хронические заболевания, включающие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, патологию почек, онкологических пациентов, течение COVID-19 носит гораздо более тяжелый характер [3, 4]. Пациенты, находящиеся в критическом состоянии, чаще всего погибают от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне пневмонии и полиорганной недостаточности [5]. Согласно последним данным, SARS-CoV-2 может воздействовать одновременно на несколько цепей патогенеза, что делает лечение пациентов сложной задачей [6]. Выявлено, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) действует как рецептор, в котором связываются шиповые (S) белки как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2, и таким образом получают доступ к клетке-хозяина. Новые данные выявили еще одно условие для проникновения и инфицирования клеток, экспрессирующих ACE2, а именно, SARS-CoV-2 не только нуждается в ACE2, но также требует расщепления его S-белка трансмембранной протеазой клетки-хозяина серином 2 (TMPRSS2) [7]. ACE2-положительные клетки были обнаружены в некоторых органах и тканях, уязвимых для инфекции SARS-CoV-2, включая пищевод, альвеолярные клетки типа II (AT2) легких, клетки миокарда, почек, печени, головного мозга и кишечника [8, 9].

**Проникновение в клетку SARS-CoV-2 и инфицирование.**

Начальному этапу проникновения вириона в клетку-хозяина способствует взаимодействие между S-белком и его рецептором. Различные коронавирусы используют разные рецепторы хозяина, через разные домены связывания рецепторов. Таким образом, ACE2 и дипептидилпептидаза 4, также известная как CD26, служат основными рецепторами SARS-CoV-2 и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS0CoV) соответственно. Эти специфические взаимодействия между S-белком и его рецептором ответственны за специфическую инфекцию хозяина, а также за тканевый тропизм [10, 11]. Примечательно, что SARS-CoV-2 использует альтернативный рецептор CD209L, экспрессируемый на альвеолярных клетках типа II и эндотелиальных клетках легких для входа в клетки; аналогично CD209L – это портал для проникновения в клетки и заражения другими вирусами в оболочке, такими как вирус Эбола [12]. Важно отметить, что исследования продемонстрировали более сильное сродство связывающих доменов S-рецептора SARS-CoV-2 с ACE2 по сравнению с таковым SARS-CoV-2, почти в 10–20 раз, что свидетельствует о более высокой патогенности и более легком распространении вируса от человека к человеку SARS-CoV-2 [13]. При связывании с ACE2 S-белок, состоящий из доменов S1 и S2, подвергается кислотозависимому протеолитическому расщеплению под действием TMPRSS2 с последующим слиянием вирусной и клеточной мембран. Для слияния S1-содержащий рецепторный связывающий домен отщепляется, и S2, который представляет собой слитый пептид, вставляется в мембрану с последующим объединением двух гептадных повторов в S2, которые вместе образуют антипараллельный пучок из шести спиралей [13, 14]. Формирование пучка открывает путь к слиянию вирусной и клеточной мембран и, в конечном итоге, высвобождению вирусного генома в цитоплазму [14].

Самым ранним этапом инфицирования SARS-CoV-2 является ее вход в клетки через ACE2, который имеет неравномерное распределение по различным типам клеток тканей. Одноклеточная технология секвенирования РНК обнаружила те клетки и ткани, которые экспрессируют ACE2, чтобы помочь точно определить вирусный тропизм и его вероятные пути передачи [8]. Интересно, что

различные иммунные клетки легких, такие как нейтрофилы, моноциты и B, и T-клетки, экспрессируют высокий уровень ACE2, как и альвеолярные клетки типа I и II типа. В желудочно-кишечном тракте ACE2-клетки представлены в пищеводе, желудке, поджелудочной железе и толстой кишке. Проксимальные клетки канальцев почек, гепатоциты и клетки селезенки демонстрируют экспрессию ACE2. Глаза, как органы чувств и часть нервной системы с различными типами клеток, а также костный мозг и клетки крови, включая тромбоциты, макрофаги, эритроциты, дендритные клетки и естественные клетки-убийцы, включали ACE2 [8, 9]. Исследования показывают, что макрофаги часто взаимодействуют с клетками, экспрессирующими ACE2, в легких, печени, желудке и т.д. Это говорит о том, что макрофаги играют центральную роль во время инфицирования SARS-CoV-2 человека [9].

**Клинические проявления SARS-CoV-2**.

После заражения COVID-19 инкубационный период в среднем длится от 2 до 14 дней, при этом среднее время составляет 4–5 дней с момента начала симптомов [5]. Ранние сообщения свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются лихорадка (82–99%), кашель (59–81%), усталость (44–70%), анорексия (40–84%), одышка (31–40%), образование мокроты (28–33%) и миалгия (11%) [5, 15]. Большинство пациентов с COVID-19 (81%) имеют легкие симптомы без пневмонии или легкой пневмонии, в то время как пациенты с тяжелыми симптомами (14%) испытывали осложнения, такие как одышка. Сообщалось, что симптомы, включая головную боль, слабость, аносмию, боль в горле, рвоту и диарею, были зарегистрированы как менее частые проявления [15, 16]. Уровень смертности значительно варьировал по всему миру. Риск смерти (РС) от COVID-19 увеличивается с возрастом; РС составляет <1% для лиц моложе 50 лет, увеличившись до 1,3% для 50-летних и 3,6% для 60-летних. Аналогичным образом, РС увеличивается с тяжестью заболевания и составляет 49% среди критически больных пациентов [17].

**Патогенез поражения органов при COVID-19**.

***Почки*** (рис. 2).

Вирус SARS-CoV-2 в свою очередь может накапливаться в почках, что приводит к их дисфункции и осложнениям, таким как острое повреждения почек [18]. В одноклеточном анализе секвенирования РНК X.W. Pan et al. пришли к выводу, что цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на подоциты и клетки проксимального канальца могут привести к острому повреждению почек у лиц с COVID-19 [19]. Кроме того, согласно мета-анализу B.M. Henry и G. Lippi, хронические заболевания почек, по-видимому, связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [20]. Авторы предложили рассматривать наличие хронических заболеваний почек в качестве важного фактора в будущих моделях стратификации риска COVID-19 [20]. Анализы крови для оценки функции почек в основном включают в себя определение уровня мочевины и креатинина, а также оценку протеинурии [20]. Ранние сообщения о дисфункции почек показали, что частота острого повреждения почек варьирует от 3 до 9% у людей с инфекцией SARS-CoV-2 [15, 18]. Недавнее исследование также сообщило, что среди 710 госпитализированных пациентов с COVID-19 44% имели протеинурию, а 15,5% и 14,1% – повышенный уровень креатинина и мочевины сыворотки крови соответственно [21]. В целом, было показано, что частота острого повреждения почек в недавно опубликованных данных колеблется от 2,9 до 23% в тяжелых случаях COVID-19 [15, 16, 22]. В перспективном когортном исследовании 701 человека с COVID-19 сообщалось, что увеличение базового азота мочевины и базового креатинина в сыворотке крови, протеинурия и гематурия могут быть независимыми факторами риска смерти в больнице после корректировки по возрасту, полу, тяжести заболевания, сопутствующей патологии [23]. Потенциальные механизмы, ответственные за повреждение почек, еще предстоит выяснить, но предполагается, что сепсис и воспаление, приводящие к цитокиновому шторму и/или прямой клеточной травме вирусом, должны быть причиной нарушения почек [21–23]. Соответственно, на основе анализа электронной микроскопии почек у 26 умерших пациентов с COVID-19 в Китае были обнаружены кластеры коронавирусоподобных частиц с отличительными шипами в клетках эпителия канальцев и подоцитах [22, 23]. С помощью микроскопии наблюдалось диффузное повреждение проксимальных канальцев с потерей щеточной каймы, вакуолярной дегенерацией и даже острым некрозом. Встречались заметные агрегаты эритроцитов, покрывающие просвет капилляров без тромбоцитов или фибриноидного материала. Доказательства васкулита, интерстициального воспаления или кровотечения отсутствовали. Помимо прямой вирулентности SARS-CoV-2, факторы, способствующие острому повреждению почек, включали системную гипоксию, аномальную свертываемость и возможный лекарственный генез [24].

Патофизиологическое понимание острого повреждения почек, связанного с SARS-CoV-2, еще

не до конца выяснено. Текущие знания свидетельствуют как о неспецифических механизмах, так и о специфических механизмах SARS-CoV-2, таких как прямое воздействие вируса через его рецептор (ACE2), который экспрессируется в почках, несбалансированную работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение провоспалительных цитокинов, вызванных вирусной инфекцией и микрососудистым тромбозом (рис. 1) [25].

***Сердце.***

Сердечно-сосудистые заболевания являлись распространенными сопутствующими заболеваниями при SARS и MERS. При атипичной пневмонии распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета составляла 8 и 11% соответственно; и любой из них увеличил риск смерти в 12 раз [26]. Сообщалось, что гипертония распространена примерно в 50% случаев MERS, а сердечно-сосудистые заболевания присутствуют почти у 30% пациентов [26]. Аналогичным образом, собранная к настоящему времени доказательная база связывает COVID-19 с более высокими показателями сердечно-сосудистых осложнений и смертности, особенно среди людей с более тяжелым течением заболевания. D. Wang et al. сообщили, что среди 138 подтвержденных случаев COVID-19 сопутствующие заболевания были распространены в 46%, в целом, и у 72% тех, кто нуждается в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а также сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, а именно, гипертония в 31% (у 58% тех, кто нуждается в отделении интенсивной терапии), сердечно-сосудистые заболевания в 15% (у 25% пациентов, нуждающихся в отделении интенсивной терапии) и сахарный диабет в 10% (у 22% тех, кто нуждается в отделении интенсивной терапии) [15]. Другое когортное исследование с участием 1099 человек с подтвержденным COVID-19 задокументировало, что, в целом, у 24% была какая-либо сопутствующая патология (58% среди тяжелобольных или умерших), при этом 15% имели гипертонию (36% среди тяжелобольных или умерших), 7,4% с сахарным диабетом (27% среди тяжелобольных или умерших), а также 2,5% с ишемической болезнью сердца (9% среди тяжелобольных или умерших) [16]. Важно отметить, что в мета-анализе, включающем шесть исследований и охватывающем в общей сложности 1527 человек, B. Li et al. обнаружили, что наблюдается трехкратное увеличение сердечно-сосудистых заболеваний в отделениях интенсивной терапии/тяжелых случаях COVID-19 (относительный риск 3,30, 95% CI 2,03–5,36, p<0,0001) [27]. Исследователи также сообщили, что по сравнению с пациентами, не относящимися к тяжелым, частота острой сердечной травмы была примерно в 13 раз выше у пациентов отделения интенсивной терапии [27]. Травма миокарда, сопровождающаяся повышением уровня тропонина I, была выявлена среди ранних случаев COVID-19 у 7,2% пациентов в целом и у 22%, которые требовали наблюдения в отделении интенсивной терапии [15]. В отдельном исследовании сообщалось также о более высоком уровне тропонина I у 46% умерших в отличие от 1% у выживших [28]. Кроме того, в мета-анализе, проведенном по четырем исследованиям в Китае с участием 341 человека (123 – с тяжелым течением заболевания, 36%), G. Lippi et al. обнаружили, что уровни тропонина I были значительно выше у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением заболевания по сравнению с уровнями тропонина I у пациентов с легкой формой заболевания (95% CI 6,8–44,5 нг/л) [29]. Изофермент креатинкиназа МВ (КФК-МВ) в качестве биомаркера травмы миокарда был увеличен у пациентов с COVID-19 и связан с тяжестью заболевания [15, 30]. H. Yang et al. обнаружили, что КФК-МВ был значительно выше в группе умерших пациентов по сравнению с группой выживших пациентов. Средний показатель КФК-МВ был значительно выше у лиц с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с лицами с менее тяжелым течением заболевания [30]. В дополнение к тропонину I и КФК-МВ повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был общим лабораторным маркером у пациентов с COVID-19 [31, 32]. Гематологические результаты B.E. Fan et al. показали, что у лиц, нуждающихся в отделении интенсивной терапии, был более высокий уровень ЛДГ: уровни ЛДГ для четырех пациентов отделения интенсивной терапии были повышены со средним значением 1684 U/L (исходный диапазон 270–550 U/L). Только пять из 26 пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, указали на увеличение ЛДГ выше 550 U/L. Кроме того, было замечено, что значения ЛДГ снижаются по мере улучшения клинического состояния пациентов [33]. В систематическом обзоре и мета-анализе всех опубликованных исследований до 15 марта 2020 года (45 исследований с 4203 пациентами) J.J.Y. Zhang et al. ЛДГ был одним из факторов, которые предсказывали госпитализацию в отделение интенсивной терапии [34]. Что еще более важно, развитию острого респираторного дистресс-синдрома предшествовало увеличение уровня ЛДГ [34]. Точный механизм вовлечения сердца в COVID-19 еще предстоит выяснить; но

прямое вовлечение миокарда, возможно, опосредованное ACE2, является вероятным объяснением. Однако, напротив, в исследовании G. Tavazzi et al. описано подробное наблюдение за возможной патобиологией SARS-CoV-2, связанной с локализацией в миокарде. Они обнаружили вирусные частицы в интерстициальных цитопатических макрофагах и их окружении, но не в сердечных миоцитах, что отвергает вирусный кардиотропизм. Исследователи также сообщили о неспецифических повреждениях сердечных миоцитов, в основном характеризующихся очаговым миофибрильным лизисом. Исследование показало, что сердечные осложнения являются результатом либо временной вирусемии, либо миграции инфицированных альвеолярных макрофагов из дыхательных путей – последний, похоже, распространен во многих других внелегочных тканях [35]; аналогичные патологические исследования необходимы для подтверждения этих наблюдений. Другим объяснением может быть вероятность цитокинового шторма, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, которая, возможно, является результатом гипервоспалительного врожденного иммунного ответа и последующего несбалансированного иммунного ответа среди подтипов Т-хелперных клеток [28].

***Легкие.***

Дыхательные пути состоят из верхних и нижних отделов, в альвеолах происходит основной процесс газообмена. Тонкая структура альвеол представляет собой участок, выложенный тонким альвеолярно-капиллярным барьером. Этот барьер, в свою очередь, состоит из трех частей: эпителиальный клеточный слой, имеющий клетки I и II типа, микрососудистый эндотелиальный клеточный слой и интерстициальное воздушное пространство между эпителиальной и эндотелиальной поверхностями. Кроме того, альвеолярные макрофаги, расположенные в альвеолах, выполняют функцию очистки от клеточного «мусора» и чужеродных патогенов [36]. Пневмония, вызванная вирусными или бактериальными инфекциями, которые активируют существующий врожденный иммунный ответ в альвеолярных клетках и макрофагах, может привести к острому респираторному дистресс-синдрому [37, 38]. Кроме того, пациенты с пневмонией COVID-19 подвержены риску острой легочной эмболии, что требует выполнения компьютерной легочной ангиографии и соответствующей терапии [39]. F. Grillet в своем исследовании предположил, что использование контрастной компьютерной томографии (КТ), а не обычной неконтрастной КТ, может быть важно для пациентов с тяжелым клиническим течением COVID-19 [40]. Согласно сравнительной способности репликации SARS-CoV-2 и SARS-CoV в инфицированных легочных тканях, в течение 48-часового интервала SARS-CoV-2 произвел в 3,2 раза больше инфекционных вирусных частиц, чем SARS-CoV [41]. Растущие данные подтверждают центральную роль альвеолярных макрофагов, поскольку они выделяют хемокены, которые индуцируют нейтрофилы и полиморфо-ядерные клетки к миграции из кровотока в воздушное пространство и альвеолы. В результате притока нейтрофилов и последующей активации эти клетки выделяют токсичные медиаторы, такие как активные виды кислорода, и провоспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β и интерлейкин-6, протеазы. Однако это может привести к эпителиальным и эндотелиальным повреждениям; это ослабляет целостность альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к большей инфильтрации нейтрофилов и дисфункции поверхностно-активных веществ, и, таким образом, развитию богатого белком альвеолярного отека, который обычно вызывает одышку.

COVID-19 и более ранние бета-коронавирусные инфекции SARS и MERS в значительной степени имеют общие клинические характеристики. Важно отметить, что легочная система на сегодняшний день является органом, наиболее подверженным инфекции SARS-CoV-2, и в тяжелых случаях инфекция может перерасти в серьезную травму легких и острый респираторный дистресс-синдром с возможной смертью [5, 15].

***Центральная нервная система.***

Широко распространено мнение, что основным органом-мишенью при SARS-CoV-2 являются легкие, однако нередко у пациентов наблюдается поражение нервной системы. Несколько респираторных вирусных инфекций, известных как нейротропные и нейроинвазивные, такие как вирус кори и вирус герпеса, а также вирус гриппа и коронавирусы, способны заражать центральную нервную систему (ЦНС) [42]. У многих людей с COVID-19 могут быть неспецифические неврологические симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота и головная боль, даже несмотря на то, что лабораторные данные не смогли выявить клинические симптомы поражения нервной системы. Однако, основываясь на недавних клинических наблюдениях, сообщения о внезапной потере обоняния (аносмия) и/или вкуса (агезия) свидетельствуют о причастности нервной системы к инфекции SARS-CoV-2 [43]. При исследовании человека и животных сообщается, что коронавирус поступает

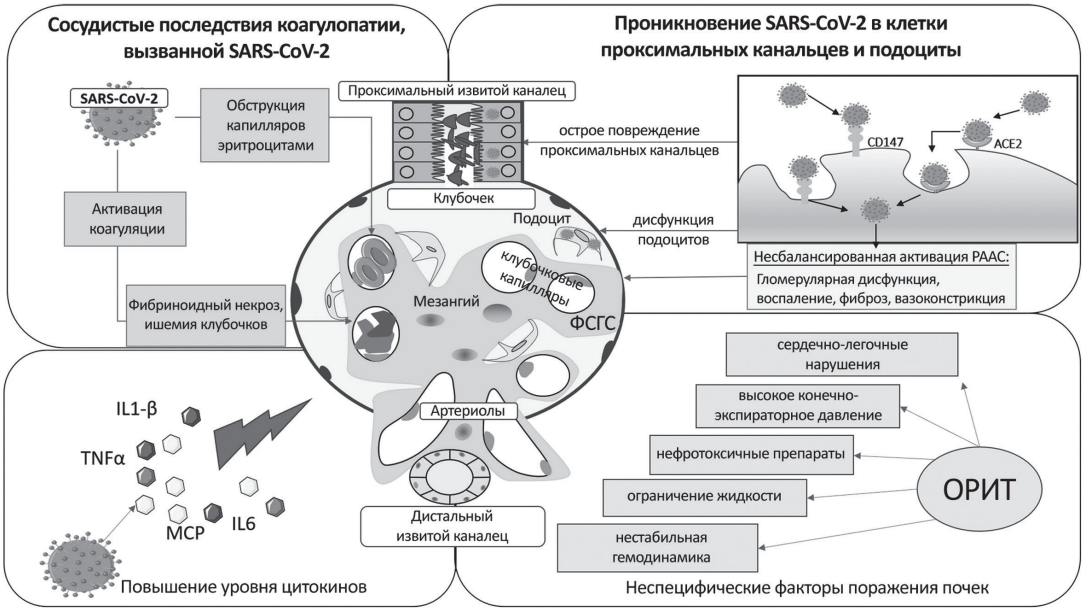


Рисунок 1. Механизмы острого повреждения почек (ОПП) при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме на фоне SARS-CoV-2 инфекции. SARS-CoV-2 может проникать в проксимальные клетки канальцев, связываясь с ACE2 и CD147, а также в подоциты, связываясь с ACE2. Появление вируса может быть причиной дисфункции подоцитов, приводящих к повреждению клубочков, таким как фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), и острый некроз. SARS-CoV-2 отвечает за несбалансированную активацию РААС, которая способствует клубочковой дисфункции, фиброзу, сужению сосудов и воспалению. Инфекция SARS-CoV-2 также вызывает активацию коагуляцию, что приводит к сосудистым повреждениям почек, таким как ишемия почек и фириноидный некроз. Возникает тромбоз гломерулярных капилляров эритроцитами во время инфекции SARS-CoV-2. Повышение цитокинов, вызванных тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, также может участвовать в генезе ОПП. Наконец, неспецифические факторы, связанные с терапией и процедурами, проводимыми в отделении интенсивной терапии, могут усугубить течение ОПП. Примечание: TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин-6; IL-1β – интерлейкин 1β; MCP1 – моноцитный хемоаттрактантный белок 1; ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

Figure 1. Mechanisms of acute kidney injury (AKI) in severe acute respiratory distress syndrome against the background of SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 can penetrate into the proximal tubule cells, binding to ACE2 and CD147, as well as into podocytes, binding to ACE2. The appearance of the virus may be the cause of podocyte dysfunction leading to glomerular damage, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and acute necrosis. SARS-CoV-2 is responsible for the unbalanced activation of RAAS, which contributes to glomerular dysfunction, fibrosis, vasoconstriction and inflammation. Infection with SARS-CoV-2 also causes activation of coagulation, which leads to vascular damage to the kidneys, such as renal ischemia and firinoid necrosis. There is thrombosis of glomerular capillaries by erythrocytes during SARS-CoV-2 infection. An increase in cytokines caused by severe SARS-CoV-2 infection may also be involved in the genesis of AKI. Finally, non-specific factors associated with therapy and procedures performed in the intensive care unit may aggravate the course of AKI. Note: TNF-α – tumor necrosis factor alpha; IL-6 – interleukin 6; IL-1β – interleukin 1β; MCP1 – monocyte chemoattractant protein 1; ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis

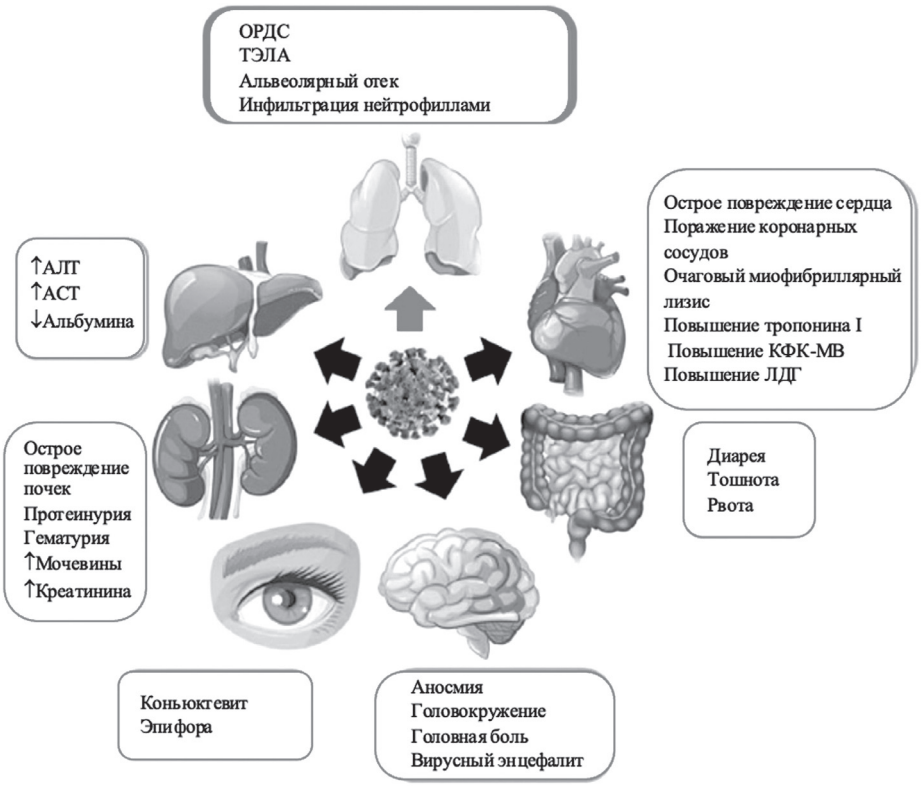


Рисунок 2. Поражение SARS-CoV-2 жизненно важных органов, а также осложнения и симптоматика COVID-19. Биохимические параметры крови, которые ассоциируются с дисфункцией органов и тяжестью SARS-CoV-2, которые могут быть использованы для его диагностики и уточнения прогноза, а также с целью монитора терапии: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; тропонин I; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ; ЛДГ – лактатдегидрокиназа

Figure 2. Defeat of SARS-CoV-2 vital organs, as well as complications and symptoms of COVID-19. Biochemical parameters of blood that are associated with organ dysfunction and the severity of SARS-CoV-2, which can be used to diagnose it and clarify the prognosis, as well as to monitor therapy: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ARDS – acute respiratory distress syndrome; troponin I; CPK-MV – creatine phosphokinase MV; LDH – lactate dehydrogenase

в ЦНС через обонятельную луковицу, в которой он вызывает воспаление и демиелинацию, что, скорее всего, стоит за временной потерей обоняния и/или вкуса при инфекции SARS-CoV-2 [44]. Кроме того, тяжелая гипоксия часто возникает у пациентов с COVID-19, что может привести к последующему повреждению нервной системы [45]. Помимо легких и различных иммунных клеток, вирусные частицы SARS-CoV-2 и геномные последовательности были обнаружены в нейронах мозга [46]. Согласно секвенированию генома, было подтверждено наличие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, что может быть признаком вирусного энцефалита [45]. Новые данные, касающиеся ЦНС, свидетельствуют о том, что клиницисты, имеющие дело с пациентами с COVID-19, должны учитывать обонятельные и другие сенсорные изменения или любые другие подозреваемые неврологические симптомы, потому что они могут помочь обнаружить и изолировать инфицированных лиц на ранних стадиях заболевания.

***Желудочно-кишечный тракт.***

Несмотря на то, что симптомы поражения желудочно-кишечного тракта встречаются нечасто при COVID-19, иногда его поражение может являться единственным признаком COVID-19 [11]. Важно отметить, что несколько исследований выявили РНК SARS-CoV-2 в образцах кала от лиц с COVID-19 [47, 48]. В исследовании 1099 человек с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 552 больниц в 30 провинциях Китая тошнота или рвота были обнаружены у 5,0% и диарея у 3,8% пациентов [16]. Согласно когортному исследованию 140 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане, желудочно-кишечные симптомы (39,6%) были одними из наиболее распространенных клинических проявлений, включая тошноту у 17,3%, диарею в 12,9% и рвоту в 5,0% [49]. Кроме того, в когорте из 171 педиатрического пациента с COVID-19 частоты диареи и рвоты были обнаружены 8,8 и 6,4% соответственно [50]. В целом, наличие РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у лиц с COVID-19 предполагает потенциальную передачу инфекции фекально-оральным путем [51]. Желудочно-кишечные симптомы COVID-19 также могут быть важны для клиницистов, особенно потому, что они могут проявляться до начала лихорадки и респираторных симптомов [51].

***Печень.***

Люди с тяжелым течением COVID-19, вероятнее всего, имеют более высокую частоту поражения печени. Большинство травм печени, связанных с COVID-19, являются легкими и временными, но иногда развивается серьезное повреждение печени [16, 51]. Похоже, что повреждение печени тесно связано с полом и возрастом, поэтому доля инфицированных пациентов выше у взрослых, чем у детей и у мужчин, чем у женщин [52]. Поражение печени может достигать 58% или даже 78% в смертельных случаях [52]. Экспрессия ACE2 в клетках желчных протоков намного выше по сравнению с ней в клетках печени. Желчные клетки участвуют в регенерации печени и иммунном ответе, поэтому повреждение печени у лиц с COVID-19 может быть вызвано повреждением клеток желчных протоков, но не клеток печени [53]. Хотя уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), указывающие на аномальную функцию печени, как правило, невелики при поступлении, при многоцентровом исследовании 1099 человек выявлено увеличение уровней АСТ и АЛТ у 22,2 и 21,3% пациентов с COVID-19 соответственно. Несмотря на повышенные уровни АЛТ и АСТ, наблюдаемые в отдельных исследованиях – от 3,7 до 23,5% для АЛТ и от 3,7 до 37% для АСТ, похоже, повреждение печени чаще встречается у пациентов с тяжелой пневмонией, которая, как предполагается, связана с цитокиновым штормом и аномальным врожденным иммунным ответом [16]. В отличие от других биохимических параметров уровни альбумина снижаются при COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания [53, 54]. Кроме того, согласно выводам Y. Wang et al., у пациентов с повышенным уровнем трансаминазы определялись более высокие концентрации γ-глутамилтрансферазы [54]. Стоит отметить, что лекарственные повреждения печени и уже существующие хронические инфекции являются возможными факторами, на фоне которых наблюдается повышение трансаминаз [5, 15]. Противовирусные препараты, антибиотики и стероиды, которые широко используются для лечения инфекции SARS-CoV-2, потенциально могут играть роль в повреждении печени. Недавно сообщалось, что лопинавир/ритонавир может способствовать травме печени у лиц с COVID-19 [53]. На основе отчета о 417 человек с лабораторно подтвержденным COVID-19 в Китае, использование лопинавира/ритонавира может увеличить шансы на повреждение печени до четырех раз (OR 4.44–5.03) [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо пневмонии и повреждения всей иммунной системы, SARS-CoV-2 также может привести к повреждению жизненно важных органов, таких как почки, вызывая острое повреждение по-

чек, сердца в виде различных сердечно-сосудистых катастроф, печени, а также ЦНС и желудочно-кишечного тракта и снижать эффективность проводимой терапии, тем самым увеличивая сроки выздоровления и ухудшая отдаленные прогнозы.

Особое внимание следует уделять пациентам, особенно пожилого возраста, имеющим сопутствующие заболеваниям. Повышенное внимание к сопутствующим заболеваниям поможет эффективнее лечить пациентов с SARS-CoV-2, а также улучшить прогноз и снизить смертность. Различия в симптоматике и сроках инкубационного периода, а также наличие полиморфной тяжести могут говорить как о появлении новых штаммов SARS-CoV-2, так и о генетическим особенностях «хозяина», в совокупности с факторами окружающей среды.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020;323(18):1824–1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019

2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Weekly Epidemiological and Operational updates October 2021. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports

3. Liu W, Zhang Q, Chen J et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382(14):1370–1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717

4. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868–873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948

5. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lance*t 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

6. Feng L, Yin Y-Y, Liu C-H et al. Proteomewide data analysis reveals tissue-specific network associated with SARS-CoV-2 infection. *J Mol Cell Biol* 2020;12(12):946–957. doi: 10.1093/jmcb/mjaa033

7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

8. 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;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0

9. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526(1):135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044

10. Hussain M, Jabeen N, Raza F et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol* 2020;92(9):1580–1586. doi: 10.1002/jmv.25832

11. Liang W, Feng Z, Rao S et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;69(6):1141–1143. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320832

12. Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR et al. L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4498–4503. doi: 10.1073/pnas.0831128100

13. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507

14. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* 2020;17(70:765–767. doi: 10.1038/s41423-020-0374-2

15. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

17. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N et al. A novel coronavirus emerging in China – key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020;382(8):692–694. doi: 10.1056/NEJMp2000929

18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

19. Pan XW, Xu D, Zhang 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. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1

20. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9

21. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97(5):824–828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001

22. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* 2020;396(10251):597–598. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1

23. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005

24. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y 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. Gabarre P, Dumas G, Dupont T et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46(7):1339–1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9

26. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015

27. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

28. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(3):390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001

30. Yang H, Yang LC, Zhang RT et al. Risks factors for death among COVID-19 patients combined with hypertension, coronary heart disease or diabetes. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2020;52(3):420–424. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.004

31. Li JW, Han TW, Woodward M et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):518–524. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008

32. Lo IL, Lio CF, Cheong HH et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10):1698–1707. doi: 10.7150/ijbs.45357

33. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774

34. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW et al. Risk factors of severe dis-

ease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2199–2206. doi: 10.1093/cid/ciaa576

35. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22(5):911–915. doi: 10.1002/ejhf.1828

36. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015;45(5):1463–1478. doi: 10.1183/09031936.00186214

37. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(11):L1229–L1238. doi: 10.1152/ajplung.00319.2015

38. Wendisch D, Dietrich O, Mari T et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* 2021;184(26):6243–6261.e27. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.033

39. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res* 2020;190:58–59. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.011

40. Grillet F, Behr J, Calame P et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020;296(3):E186–E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544

41. Chu H, Chan JF-W, Wang Y, Yuen TT-T, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1400–1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410

42. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci* 2018;38(12):3060–3080. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018

43. Gautier J-F, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(5):848. doi: 10.1002/oby.22809

44. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e73–76. doi: 10.1542/peds.113.1.e73

45. Wu Y, Xu X, Chen Z et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

46. Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828

47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191

48. Tang A, Tong Z-D, Wang H-L, Dai Y-X, Li K-F, Liu J-N, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1337–1339. doi: 10.3201/eid2606.200301

49. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238

50. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073

51. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(5):744–748. doi: 10.1111/jgh.15047

52. Feng G, Zheng KI, Yan QQ et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018

53. Xu L, Liu J, Lu M et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435

54. Wang Y, Liu S, Liu H et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002

55. Cai Q, Huang D, Yu H et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006

**Сведения об авторах:**

Лаврищева Юлия Владимировна, канд. мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, научно-исследовательская лаборатория патогенеза и терапии артериальной гипертензии, старший научный сотрудник. Тел.: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Чл.-кор. РАН проф. Конради Александра Олеговна, д-р мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, заместитель генерального директора по научной работе. Тел.: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Доц. Яковенко Александр Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

**About the authors:**

Lavrischeva Yulia V., MD, PhD
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, research laboratory of pathogenesis and therapy of arterial hypertension, senior researcher. Phone: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Professor Konradi Alexandra O., MD, DMedSci, Corresponding Member RAS
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, deputy general director for research. Phone: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Associate professor Jakovenko Alexandr A., MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education Propudeutics of Internal Diseases. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 09.02.2022;
одобрена после рецензирования 02.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 09.02.2022
approved after reviewing 02.04.2022
accepted for publication 01.11.2022