

DOI: 10.34921/amj.2022.1.020

**Sovhiriya S.N., Filenko B.N., Royko N.V.,
Starçenko İ.İ., Pyatibratov A.Yu., Kisly V.F.**

COVID-19 XƏSTƏLİYİ ZAMANI BÖYRƏK ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN PATOMORFOLOJİ VƏ PATOFİZİOLOJİ ASPEKTLƏRİ

*Poltava Dövlət Tibb Universitetinin Seksion kursla birgə
Patoloji anatomiya kafedrası, Poltava, Ukrayna*

Məqalədə ağır gedişli COVID-19 xəstəliyindən ölmüş şəxslərin böyrəklərində törənmiş patomorfoloji dəyişikliklər şərh edilmiş və onların törənməsinin mümkün patofizioloji mexanizmini izah etmək məqsədilə müasir ədəbiyyat məlumatlarının təhlili verilmişdir.

COVID-19 xəstəliyi nəticəsində böyrəklərin kəskin zədələnmələrinin patomorfoloji əlamətlərinə yumaqçıqların qeyri-spesifik dəyişiklikləri, damarlarda tromblar yaranması, nefron borucuqlarında olan epitel hüceyrələrinin distrofiyası nekrozu və deskvaması aiddir. Böyrək strukturunun patomorfoloji dəyişiklikləri həm SARS-CoV-2-nin birbaşa nefrotoksik təsiri ilə, həm də sistemli hipoksiyanın, hiperkoagulyasiyanın və hiperventilyasiyanın təsiri ilə izah edilə bilər. Bundan əlavə, ağciyər-böyrək və ürək-böyrək oxları üzrə çarpaz əlaqələrin pozulmaları da müvafiq dəyişikliklərə səbəb ola bilər. Kəskin böyrək zədələnmələrinin yaranmasında endotelinin sistemli disfunksiyasının iştirakını da istisna etmək olmaz. Məqalədə təqdim edilmiş tədqiqat COVID-19 xəstəliyinin potensial patogenetik mərhələlərinin aydınlaşdırılmasına kömək edə bilər.

Açar sözlər: kəskin böyrək zədələnməsi, endotelial disfunksiya, tromboz, böyrək borucuqları epitelinin nekrozu

Ключевые слова: острое повреждение почек, эндотелиальная дисфункция, тромбоз, некроз эпителия канальцев почек

Keywords: acute kidney injury, endothelial dysfunction, thrombosis, necrosis of the epithelium of the kidneys tubules

**Совгиря С.Н., Филенко Б.Н., Ройко Н.В.,
Старченко И.И., Пятибратов А.Ю., Кислый В.Ф.**

МОРФО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ COVID-19

*Кафедра патологической анатомии с секционным курсом Полтавского государственного
медицинского университета, Полтава, Украина*

В статье представлены патоморфологические изменения почек у больных, умерших от COVID-19 с тяжелым течением и проанализированы литературные источники для обоснования возможных патофизиологических механизмов их развития. Материалом исследования были кусочки почек, взятых во время аутопсии 16 умерших с тяжелым течением COVID-19 без наличия заболеваний почек в анамнезе.

Патоморфологические изменения острого поражения почек при COVID-19 проявлялись неспецифическими изменениями гломерул, наличием тромбов в кровеносных сосудах, дистрофией, некрозом и десквамацией эпителиальных клеток канальцев нефрона. Патоморфологические изменения в структурах почки объясняются как прямым нефротоксическим влиянием вируса SARS-CoV-2, так и опосредованным влиянием системной гипоксии, гиперкоагуляции, гипervентиляции. Также не исключены перекрестные органые повреждения, охватывающие оси легкие-почки и

сердце-почки. Системная эндотелиальная дисфункция предположительно играет одну из ключевых ролей в развитии острого поражения почек. Данное исследование раскрывает потенциальные патогенетические звенья острого поражения почек при COVID-19.

COVID-19 вызывает тяжелое полисистемное заболевание и уносит жизнь тысяч людей. Именно поэтому внимание ученых направлено на тщательное изучение клинико-морфологических особенностей этого заболевания [1].

Известно, что одним из органов-мишеней при COVID-19, являются почки, а острая почечная недостаточность, возникающая примерно у 20% пациентов вследствие острого поражения почек (ОПП), занимает второе место среди причин смертности после острого респираторного дистресс-синдрома. Факторами риска развития ОПП являются пожилой возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, нахождение на искусственной вентиляции легких и др. ОПП считается маркером тяжести заболевания и неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов [2]. Однако, несмотря на актуальность проблемы, данных о патоморфологических изменениях почек в современной литературе недостаточно.

Цель работы – исследовать патоморфологические изменения почек у больных, умерших от COVID-19 с тяжелым течением и проанализировать возможные патофизиологические механизмы их развития.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования были кусочки почек, взятых во время аутопсии 16 умерших (8 мужчин и 8 женщин) с тяжелым течением COVID-19, в возрасте от 38 до 91 года, без наличия заболеваний почек в анамнезе. Секционный материал из органов фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина. Изготовление гистологических препаратов проводили по общепринятой методике с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином. Проведение микроскопического исследования гистологических препаратов выполняли на световом микроскопе «MICROmed XS-3320» с использованием увеличения $\times 100$, $\times 200$. Фотосъемка проводилась с помощью цифровой фотокамеры «Camera Eye-piece Ver1.3». Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской

ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования. Во время аутопсий было обнаружено, что поверхность почек гладкая, они увеличены в размерах, разбухшие, фиброзная капсула напряжена, легко снималась. Паренхима почек была полнокровной с четкой дифференциацией коркового и мозгового вещества за счет отграничения темно-красных пирамид от бледного коркового слоя.

При гистологическом исследовании почек были выявлены изменения, которые являлись проявлениями возрастных изменений, гипертонической болезни (4 случая) и сахарного диабета (10 случаев). Они характеризовались очаговым гиалинозом и склерозом единичных почечных клубочков и атрофией соответствующих канальцев. ОПП при COVID-19 в корковом веществе проявлялись увеличением объема гломерул за счет выраженного полнокровия капилляров клубочков, наличия сладжа и лизиса эритроцитов с формированием эритроцитарных и гиалиновых тромбов, а также отека мезангиального матрикса, что приводило к сужению просвета капсулы почечного тельца. В просветах капсулы почечного тельца выявляли скопление гомогенных эозинофильных масс. Диффузное повреждение извилистых канальцев коркового вещества характеризовалось дилатацией их просветов, некрозом и десквамацией эпителиальных клеток, коагуляцией цитоплазмы и наличием капиллярного полнокровия (рис. 1А).

У одного больного наблюдались явления коллапса капиллярных клубочков с сегментарным полнокровием капилляров, что сопровождалось расширением просвета капсулы почечного тельца, содержавшего эозинофильные массы (рис. 1Б), а повреждение канальцев были такими же, как и у других умерших.

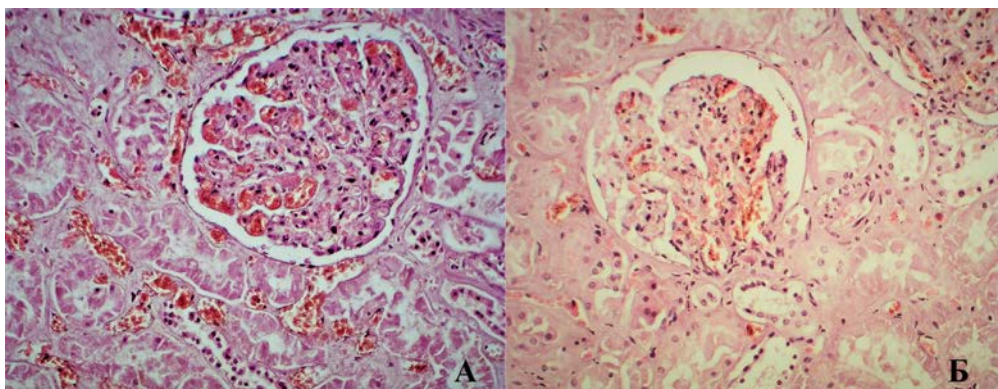


Рис. 1. А. Гистологический препарат коркового вещества почки умершего К.;
Б. Гистологический препарат почки умершего С., корковое вещество.
 Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

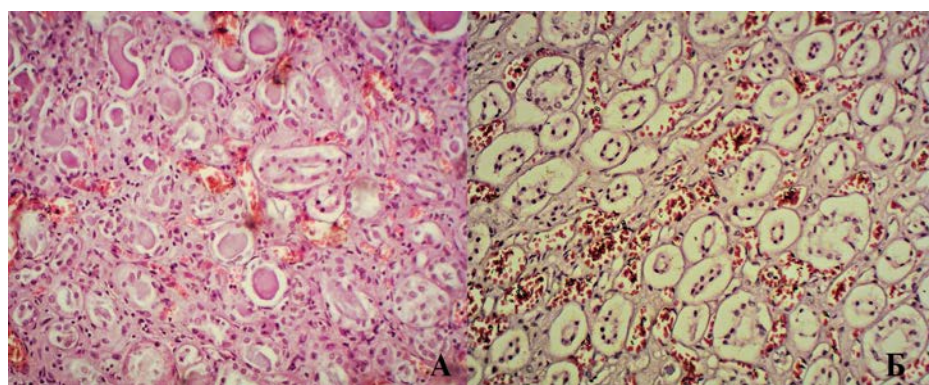


Рис. 2. А. Гистологический препарат мозгового вещества почки умершего Р.;
Б. Гистологический препарат почки умершего Л., мозговое вещество.
 Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100.

В мозговом веществе наблюдалась десквамация нефротелия в просветы канальцев с их обтурацией эпителием и гиалиноподобными массами. В условно сохраненных клетках нефротелия отмечалась гиалиново-капельная дистрофия, пикноз ядер. Также обнаруживался отек интерстиция с паретически расширенными капиллярами, выраженное полнокровие сосудов. В отдельных сосудах наблюдались тромбы (рис. 2А). У двух пациентов наблюдалась микрокистозная дилатация канальцев и полная десквамация их эпителия с наличием гидропической дистрофии, выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с элементами эритроцитарных тромбов, отек интерстиция, незначительная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 2Б).

Обсуждение. Наиболее распространенными изменениями в почках пациентов с

COVID-19 является острое повреждение канальцев (ОПК). По некоторым данным у умерших без выраженных клинических признаков поражения почек наблюдается ОПК из-за прямого действия вируса SARS-CoV-2 [3]. Другие указывают, что такие изменения возникают как результат патофизиологических процессов, скорее всего, подобных септическому ОПП [4]. Однако во всех случаях специфическим признаком является именно ОПП, но остается открытым вопрос механизмов его развития.

Прямое влияние вируса остается дискуссионным [5], поскольку только в единичных исследованиях было идентифицировано и изолировано SARS-CoV-2 из разных участков почечной ткани у умерших [6]. В других работах обнаруживали частицы вируса в моче, что отражало высвобождение вируса из поврежденных эпителиальных клеток канальцев или фильтрацию

вирусных фрагментов [7], но высокая молекулярная масса SARS-CoV-2 должна предотвращать его фильтрацию через неповрежденный фильтрационный барьер клубочка [8]. Установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки с помощью рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ₂). Однако обнаружен домен муцина 1 иммуноглобулина Т-клеток, который может быть альтернативным рецептором для SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках канальцев [9]. В различных отделах также экспрессируется трансмембранная протеаза серин-2 – фермент, протеолитически расщепляющий АПФ₂ и необходимый для проникновения вируса [10]. АПФ₂ – фермент системы ренин-ангиотензин, который метаболизирует ангиотензин II в ангиотензин 1-7 [11]. После связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ₂ человека, его структура нарушается, что приводит к повышению уровня ангиотензина II и снижению ангиотензина 1-7 [12]. Однако роль дисбаланса между ангиотензином II и ангиотензином 1-7 в активации эндотелия и ОПП при COVID-19 остается дискуссионным, поскольку образование ангиотензина 1-7 в плазме крови и легких не зависит от АПФ₂ рецепторов [13]. ОПП может зависеть от тяжести заболевания и степени выраженности адаптивных реакций на шок, проявляющихся относительным дефицитом ангиотензина II [14] у тяжелобольных.

Тромбозы сосудов, которые мы наблюдали в своем исследовании, также могут иметь значение в развитии ОПП, поскольку SARS-CoV-2 специфически влияет на эндотелий, вызывая эндотелиит [15]. Повышение же уровней биомаркеров поражения эндотелия в плазме крови и активация тромбоцитов связаны с плохим прогнозом заболевания [16]. Кроме того, активация компонентов комплемента может дополнительно способствовать воспалению и свертыванию крови при COVID-19 [17]. Также установлено, что SARS-CoV-2 связывается с тромбоцитами через АПФ₂-рецепторы, активируя последние с развитием иммунотромбоза [18]. Поэтому активация тромбоцитов может являться потенциальным патофизиологическим фактором

развития ОПП при COVID-19.

В наших исследованиях 25% пациентов при жизни страдали сахарным диабетом, а у 62,5% пациентов отмечалась гипертоническая болезнь. Эти заболевания сопровождаются хронической эндотелиальной дисфункцией, связанной со снижением синтеза оксида азота эндотелиоцитами и его биодоступности у пациентов [19], способствуя тяжелому течению COVID-19 и поражению почек.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается острая гипоксемия, что может повысить сосудистое сопротивление в почках, способствуя почечной гипоперфузии и развитию ОПП [20]. Таким образом возникает перекрестный механизм поражения легкие-почки. Кроме того, после развития ОПП наблюдается повышение уровня интерлейкина-6, что может способствовать дыхательной недостаточности из-за перекрестного взаимодействия почки-легкие [21]. Также у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ОПП может способствовать искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Эта связь может отражать тяжесть заболевания или прямого воздействия искусственной вентиляции легких [22]. Использование высокого положительного давления в конце выдоха при ИВЛ увеличивает внутригрудное давление, давление в правом предсердии и постнагрузку правого желудочка, а также может снизить сердечный выброс и способствовать застою крови в венах (в том числе почечных), что нарушает перфузию почек. Повышение венозного давления может привести к повышению интерстициального и тубулярного гидростатического давления в почке, что снижает скорость клубочковой фильтрации и доставку кислорода в ткани органа [23]. Это говорит о том, что гемодинамические факторы также способствуют возникновению ОПП при COVID-19.

Заключение. Патоморфологические изменения в структурах почки объясняются как прямым нефротоксическим влиянием вируса SARS-CoV-2, так и опосредованным влиянием системной гипоксии, гиперкоагуляции, гипервентиляции, перекрестными органными повреждениями, охватывающие оси легкие-почки и сердце-почки. Сис-

темная эндотелиальная дисфункция предположительно играет одну из ключевых ролей в развитии острого поражения почек. Таким образом, данное исследование раскрывает потенциальные патогенетические звенья

ОПП при COVID-19, однако не дает ясного представления о конкретном патофизиологическом механизме, что побуждает к дальнейшему поиску.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sultanova M.J. COVID-19: Radiodiagnostic points // *Azerbaijan Medical Journal*. 2020;2:124-29.
2. Zhou F., Yu T., Du R., Guohui F., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*, 2020; 395:1054-62.
3. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I. et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:2158-67.
4. Golmai P., Larsen C.P., DeVita M.V., Wahl S.J. et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1944-47.
5. Miller S.E., Brealey J.K. Visualization of putative coronavirus in kidney // *Kidney Int.* 2020; 98:231-32.
6. Braun F., Lütgehetmann M., Pfefferle S. et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury // *Lancet*. 2020;396:597-8.
7. Sun J., Zhu A., Li H., Zheng K., Zhuang Z., Chen Z. et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient // *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9:991-93.
8. Yao H., Song Y., Chen Y., Wu N., Xu J., Sun C. et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus // *Cell*. 2020;183:730-38.
9. Ichimura T., Mori Y., Aschauer P., Padmanabha Das K.M., Padera Jr. R.F., Astrid W. et al. KIM-1/TIM-1 is a Receptor for SARS-CoV-2 in Lung and Kidney // *medRxiv*. 2020: 20190694.
10. Puelles V., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl. J. Med.* 2020;83:590-92.
11. South A.M., Tomlinson L., Edmonston D., Hiremath S., Sparks M.A. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic // *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16:305-07.
12. Henry B.M., Benoit J.L., Berger B.A., Pulvino C., Lavie C.J., Lippi G. et al. Coronavirus disease 2019 is associated with low circulating plasma levels of angiotensin 1 and angiotensin 1,7 // *J. Med. Virol.* 2021;93:678-80.
13. Serfozo P., Wysocki J., Gulua G., Schulze A., Ye M., Liu P. et al. Ang II (Angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyl oligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent // *Hypertension*. 2020;75:173-82.
14. Legrand M., Bokoch M.P. The Yin and Yang Of. The renin-angiotensin-aldosterone system in AKI // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;203:1053-55.
15. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020;383:120-8.
16. Vassiliou A.G., Keskinidou C., Jahaj E., Gallos P., Dimopoulou I., Kotanidou A. et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cells*. 2021;10:186.
17. Pfister F., Vonbrunn E., Ries T., Jäck H.M., Überla K., Lochnit G. et al. Complement activation in kidneys of patients with COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:594849.
18. Zhang S., Liu Y., Wang X., Yang L., Li H., Wang Y. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19 // *J. Hematol. Oncol.* 2020;13:120.
19. De Lorenzo A., Escobar S., Tibiriçá E. Systemic endothelial dysfunction: A common pathway for COVID-19, cardiovascular and metabolic diseases // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2020; 30: 1401-02.
20. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J., Honore P.M., Kashani K., Ostermann M. et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) // *Intensive Care Med.* 2020;46: 654-72.
21. Maeda A., Hayase N., Doi K. Acute Kidney Injury Induces Innate Immune Response and Neutrophil Activation in the Lung. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:565010.
22. Bowe B., Cai M., Xie Y., Gibson A.K., Maddukuri G., Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national

- cohort of hospitalized US veterans with COVID-19 // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2021;16:14-25.
23. Cruces P., Lillo P., Salas C., Salomon T., Lillo F., González C. et al. Renal decapsulation prevents intrinsic renal compartment syndrome in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury: a physiologic approach. Crit. Care Med. 2018;46:216-22.

**Sovhyria S.N., Filenko B.M., Royko N.V.,
Starchenko I.I., Pyatybratov A.Yu., Kyslyy V.F.**

**COVID-19-RELATED ASPECTS OF MORPHOLOGICAL AND
PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS**

*Poltava State Medical University, Department of Pathological Anatomy
with Autopsy course, Poltava, Ukraine*

Summary. The paper presents the pathomorphological changes in the kidneys of patients, who died from severe COVID-19, and analyzed the literature to substantiate the possible pathophysiological patterns of their development. The material for the study was pieces of kidneys taken during autopsy of 16 deceased with severe COVID-19 without a history of kidney disease.

Pathological changes in COVID-19-related acute kidney injury were manifested by non-specific changes in the glomeruli, the presence of blood clots in the blood vessels, dystrophy, necrosis, and desquamation of the epithelial cells of the nephron tubules. Pathological changes in the kidney structures resulted from both the direct nephrotoxic effect of the SARS-CoV-2 virus and the indirect effect of systemic hypoxia, hypercoagulation, hyperventilation. Moreover, cross-organ damage covering the lung-kidney and heart-kidney axes was not excluded. Systemic endothelial dysfunction presumably plays one of the key roles in the development of acute kidney injury. Thus, the present study reveals the potential pathogenetic links of COVID-19-related acute kidney injury.

Автор для корреспонденции:

Борис Николаевич Филенко, доцент Кафедры патологической анатомии с секционным курсом Полтавского государственного медицинского университета, г. Полтава, Украина

E-mail: borysfylenko@gmail.com