

МОЧЕКРОВОЯНОЙ БАРЬЕР ПРИ SARS-COV-2 ИНФИЦИРОВАНИИ

^{1,2}Уваров С.Н., ²Козулин Н.Д., ²Пенькова А.О., ^{1,3}Долганина Я.П.

¹Международный медицинский научно-образовательный центр (Владивосток, Россия) avers2@yandex.ru

²Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Россия) penkova-o@students.dvfu.ru

³Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Россия), e-mail: porvaks@gmail.com

Научные руководители д.м.н., профессор Рева Г.В., д.т.н., профессор Гульков А.Н.

Аннотация. Проведен анализ данных доступной литературы из международных баз PUBMED и SCOPUS по вопросу нарушений мочекаровяного барьера и нарушения АД у пациентов, инфицированных SARS-COV-2. Отмечено, что в патогенезе COVID-19 с почечной гипертензией играют роль гибель подоцитов, уротелия, ведущие к фиброзу почек. Противоположающим патогенетическим механизмом является синтез фактора роста эндотелия, ингибирующий повреждение структур мочекаровяного барьера через индукцию и активацию клеток Th17 и снижение секреции провоспалительных и профибротических цитокинов.

Ключевые слова: воспаление; почка; макрофаг; NaCl, эндотелий, почечное тельце, сосудистый клубочек, фиброз, SARS-COV-2.

URINARY RENAL BARRIER IN SARS-COV-2 INFECTION

^{1,2}Uvarov S.N., ²Kozulin N.D., ²Penkova A.O., ^{1,3}Dolganina Ya.P.

¹International Medical Research and Education Center (Vladivostok, Russia) e-mail: avers2@yandex.ru

²Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia) e-mail: penkova-o@students.dvfu.ru

³Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, e-mail: porvaks@gmail.com

Scientific adviser - MD, Professor Reva G.V.; D.T.S., Professor Gulkov A.N.

Annotation. The analysis of the available literature data from the international databases PUBMED and SCOPUS on the issue of disorders of the urinary barrier and blood pressure disorders in patients infected with SARS-COV-2 was carried out. It is noted that in the pathogenesis of COVID-19 with renal hypertension, death of podocytes, urothelium, leading to renal fibrosis play a role. The opposing pathogenetic mechanism is the synthesis of endothelial growth factor, which inhibits damage to the structures of the urinary barrier through induction and activation of Th17 cells and a decrease in the secretion of pro-inflammatory and pro-fibrotic cytokines.

Keywords: inflammation; human kidney; macrophage; NaCl, endothelium, renal corpuscle, vascular glomerulus, fibrosis, SARS-COV-2.

Актуальность. Почечный фиброз и гипертензия – одни из наиболее важных явлений при инфицировании SARS-COV-2 [1, 2]. В мире каждый третий человек имеет повышенное АД, которое часто аффилирует с почечной патологией. Возникла значительная обеспокоенность по поводу потенциального вреда при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и ингибиторов рецепторов ангиотензина (БРА) у пациентов с COVID-19, учитывая, что ИАПФ и БРА могут увеличивать экспрессию рецепторов ACE2, способствующие контаминации SARS-COV-2 в клетки с последующим развитием тяжелого острого респираторного синдрома. Для снижения

смертности, достигшей 9 миллионов человек в мире, и инвалидизации, вызываемых патологией АД, необходимо усовершенствование стратегии в разработке профилактики и контроля повышенного кровяного давления у пациентов с имеющейся почечной патологией и развивающейся на фоне SARS-COV-2 инфицирования [3, 4, 5]. На современном этапе подвергается сомнению общепринятая концепция о том, что неэффективная почечная экскреция натрия и последующий его транспорт во внеклеточное пространство являются основными факторами повышения артериального давления (АД). Получены данные, что чрезмерное поступление натрия из интерстиция паренхимы почки также относится к важным патогенетическим факторам повреждения структур-мишеней мочекровяного барьера независимо от гипертензии через индукцию макрофагов и их истощение [6, 7]. Информация о механизмах повреждения мочекровяного барьера скудна, что создает большую нагрузку на ресурсы интенсивной терапии в специализированных госпиталях для пациентов с COVID-19, особенно если они не укомплектованы надлежащим персоналом или ресурсами [8, 9].

Цель исследования. Изучить современные аспекты механизмов повреждения мочекровяного барьера в условиях заболевания COVID-19.

Материал и методы исследования. Проведен системный анализ доступной литературы индексируемых международных баз PUBMED и SCOPUS по вопросам механизмов повреждения мочекровяного барьера на фоне инфицирования SARS-CoV-2.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Новые многоцентровые исследования, проведенные с марта 2020 по ноябрь 2020 года, показали, что риск смертельного исхода при коронавирусном заболевании COVID-19 у пациентов с гипертонией выше, в зависимости от типа принимаемых лекарств. Этот результат подтверждает необходимость приема антигипертензивных препаратов у пациентов до и во время заражения тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом SARS-CoV-2, вызывающим COVID-19. Однако некоторые авторы отмечают значительное повреждение клубочков, в том числе сглаживание отростков подоцитов и образование липидных капель в цитоплазме уротелия, подъем уровня креатинина в плазме крови в два раза выше нормы, что свидетельствует о наличии хронической болезни почек с развитием повреждения подоцитов и протеинурии независимо от гипергликемии и повышенного артериального давления. Было установлено, что механизм повреждения структур мочекровяного барьера реализуется через индукцию и активацию клеток Th17 и увеличение продукции нескольких провоспалительных и профибротических цитокинов. Получены данные о том, что всасывающийся из внеклеточного пространства натрий также влияет на АД, усугубляющее течение инфекционного процесса. Было показано, что отрицательно заряженные макромолекулы в подкапсулярном интерстиции связывают ионы натрия в

осмотически неактивной форме и обратимо накапливают натрий. При этом локальный гипертоonus интерстиция индуцирует миграцию моноцитов/макрофагов с последующим повышением экспрессии белка энхансера (TonEBP), реагирующего на повышение осмотического давления, и секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к индукции лимфангиогенеза. Гиперосмотическая среда индуцирует дифференцировку моноцитов в тканевые и провоспалительные макрофаги. Разрастающиеся лимфатические капилляры выводят избыток натрия обратно в кровоток, снижая его концентрацию в тканях. Нарушение свойств в этой буферной системе может способствовать обострению гипертензии. Подобные буферные и барьерные функции приписываются также и гликокаликсу, покрывающему люминальную поверхность эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Также получены данные, что почечные фенотипы CD3 T-клеток и ED-1 макрофагов участвуют в развитии натрий-чувствительной гипертензии и почечного повреждения. Отмечается увеличение количества почечных иммунных клеток, которое сопровождается почечную гипертрофию и альбуминурию на фоне COVID-19. Анализ проточной цитометрии показал, что > 70% иммунных клеток в почке SS являются макрофагами M1. ПЦР-профилирование почечных миелоидных клеток показало индуцированную солью повышающую регуляцию в 9 из 84 генов, связанных с передачей сигналов Toll-подобного рецептора, с заметной повышающей регуляцией комплекса Toll-подобного рецептора 4/CD14/MD2. Из-за заметного увеличения количества макрофагов в почке и истощения почечные макрофаги поддерживают провоспалительный фенотип M1 в ответ на изменение метаболизма соли. Поскольку общая иммуносупрессия или истощение макрофагов приводит к множеству неблагоприятных побочных эффектов, более недавние исследования позволили выяснить модулированное взаимодействие специфических сигнальных молекул, включая пиринный домен 3 семейства NOD-подобных рецепторов, лиганд 16 хемокина (мотив CXС) и VEGF с предотвращением повреждения мишеней мочекровяного барьера почек. Гипертензия является основным фактором риска развития почечной недостаточности у пациентов с COVID-19, приводящей в дальнейшем к хроническому заболеванию почек. Получены данные, что VEGF-C проявляет почечный противовоспалительный эффект с индукцией фенотипа макрофага M2, за которым следует снижение интерстициального фиброза.

Заключение. Наиболее частые сопутствующие заболевания с повышенным АД у пациентов с COVID-19 часто лечат ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); однако лечение практически не оценивалось ни в одном исследовании, представления по этому вопросу получены в основном на экспериментальных моделях животных. Антиоксидантные ферменты в почках, а также маркеры повреждения РНК / ДНК в моче свидетельствуют об устранении окислительного стресса под действием VEGF-C. Кроме того, VEGF-C снижает соотношение альбумин / креатинин в моче и кровяное

давление, а также снижает повреждения клубочков и канальцев. Эти улучшения связаны с усилением TonEBP, NOS3 и лимфангиогенеза в почках. Введение VEGF-C играет важную роль в сохранности структур почек и снижении артериального давления. VEGF-C может представлять интересную потенциальную терапевтическую мишень для улучшения ремоделирования почек при солевой гипертензии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного Медицинского Научно-образовательного Центра, (Владивосток, Россия)

Литература.

1. Fang L., Karakiulakis G. Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? //Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
2. Fehrenbach D.J., Mattson D.L. Inflammatory macrophages in the kidney contribute to salt-sensitive hypertension.//m J. Physiol. Renal. Physiol. 2020 Mar 1;318(3):F544-F548. doi: 10.1152/ajprenal.00454.2019.
3. Poudel B., Shields A., Brown A.K., Ekperikpe U., Johnson T., Cornelius D.C., Williams J.M. Depletion of macrophages slows the early progression of renal injury in obese Dahl salt-sensitive leptin receptor mutant rats.//Am J Physiol Renal Physiol. 2020 Jun 1;318(6):F1489-F1499. doi: 10.1152/ajprenal.00100.2020.
4. McPherson K.C., Taylor L., Johnson A.C., Didion S.P., Geurts A.M., Garrett M.R., Williams J.M. Early development of podocyte injury independently of hyperglycemia and elevations in arterial pressure in nondiabetic obese Dahl SS leptin receptor mutant rats.//Am J Physiol Renal Physiol. 2016 Oct 1;311(4):F793-F804. doi: 10.1152/ajprenal.00590.2015.
5. Fehrenbach D.J., Abais-Battad J.M., Dasinger J.H., Lund H., Mattson D.L. Salt-sensitive increase in macrophages in the kidneys of Dahl SS rats.//Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Aug 1;317(2):F361-F374. doi: 10.1152/ajprenal.00096.2019.
6. Beaini S., Saliba Y., Hajal J., Smayra V., Bakhos J.J., Joubran N., Chelala D., Fares N. VEGF-C attenuates renal damage in salt-sensitive hypertension.//J Cell Physiol. 2019 Jun;234(6):9616-9630. doi: 10.1002/jcp.27648.
7. Endre Sulyok. New aspects of the pathomechanism of salt-sensitive hypertension// Orv Hetil. 2019 Jan;160(2):43-49. doi: 10.1556/650.2019.31308.
8. Machnik A., Dahlmann A., Kopp C., Goss J., Wagner H., van Rooijen N., Eckardt K.U., Müller D.N., Park J.K., Luft F.C. Kerjaschki D., Titze J. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats.// Hypertension. 2010 Mar;55(3):755-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143339.
9. Kinashi H., Ito Y., Sun T., Katsuno T., Takei Y. Roles of the TGF- β - VEGF-C Pathway in Fibrosis-Related Lymphangiogenesis.//Int J Mol Sci. 2018 Aug 23;19(9):2487. doi: 10.3390/ijms19092487.