

COVID-19 a poškodenie obličiek – aktuálny problém

MUDr. Martina Slováčiková^{1,2}, doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mimoriadny profesor³

¹Oddelenie dlhodobó chorých Univerzitnej nemocnice v Bratislave

²Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra posudkového lekárstva

³Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra všeobecného lekárstva

Akútne respiračné ochorenie COVID-19, ktorého šírenie z čínskej provincie Wuhan v decembri 2019 spôsobilo pandémiu, si vyžiadalo enormné celosvetové úsilie a bolo previerkou nielen zdravotníctva, ale aj sociálnej, spoločenskej a ekonomickej pripravenosti jednotlivých spoločností čeliť pandémii globálneho charakteru. Hoci dominantným bolo postihnutie respiračného systému, ochorenie, ako už vieme, vedie k multiorgánovému poškodeniu. Postihnutie obličiek infekciou COVID-19 nepatrí medzi zriedkavé. Etiológia poškodenia obličiek je multifaktoriálna a vedie k rôznym formám poškodenia obličiek, či už dokázaným, alebo hypotetickým. Hlavné poznanie patofyziológie a molekulárnych mechanizmov môže zlepšiť terapeutický manažment a navrhnúť efektívnu liečbu s cieľom minimalizovať postkovidové poškodenie obličiek.

Kľúčové slová: infekcia COVID-19, koronavírus, obličky, akútne obličkové poškodenie

COVID-19 kidney damage

The acute respiratory disease COVID-19, whose spread from the Chinese province of Wuhan in December 2019 caused a pandemic, required an enormous global effort and was a test not only of healthcare, but also of the social, social and economic preparedness of individual companies to face a pandemic of a global nature. Although the respiratory system was dominantly affected, the disease, as we already know, leads to multi-organ damage. Kidney damage from a COVID-19 infection is not rare. The etiology of kidney damage is multifactorial and leads to different forms of kidney damage, either proven or hypothesized. It is knowledge of pathophysiology and molecular mechanisms that can improve therapeutic management and design effective treatment in order to minimize post-covid kidney damage.

Key words: COVID-19 infection, coronavirus, kidneys, acute kidney injury

Via pract., 2022;19(5):215-217

Úvod

Akútne respiračné ochorenie identifikované prvýkrát v decembri 2019 v čínskom meste Wuhan v provincii Hubei, označované ako infekcia COVID-19, ktoré spôsobilo globálnu pandémiu, aj napriek celosvetovému úsiliu ostáva stále závažným medicínskym, spoločenským, ekonomickým, ako aj sociálnym problémom.

Vyvolávateľom ochorenia COVID-19 je vírus označovaný ako SARS-CoV-2 (koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútne respiračný syndróm) patriaci do čeľade koronavírusov, ktoré infikujú stavovce. Infekcia COVID-19 je v poradí treťou závažnou koronavírusovou infekciou za ostatných 20 rokov. Od roku 1960 bolo identifikovaných celkovo 7 kmeňov koronavírusu (1), z ktorých štyri detegované ako HCoV (ľudské koronavírusy) (22E9, OC43, NL 63 a HKU1) boli zodpovedné za ľahké infekcie horných dýchacích ciest s prejavmi chrípky, parainfluenzy, faryngitídy, sinusitídy. Ojedinele však u dočiat, malých detí, starých ľudí a imunokompromitovaných osôb spôsobovali závažné respiračné ochorenie (2). Ďalšie tri typu SARS (Severe

Acute Respiratory Syndrome – ťažký akútne respiračný syndróm), MERS (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) a SARS-CoV-2 sú zodpovedné za vznik ťažkého akútneho respiračného syndrómu s vysokou mortalitou v populácii. I napriek takmer 20-ročnej existencii koronavírusov ako ľudských patogénov nás infekcia COVID-19 zastihla nepripravených z hľadiska liečby a očkovacej stratégie.

Vyplýva to zrejme zo skutočnosti, že chápanie patogenézy infekcie HCoV nie je stále celkom objasnené. Dôležitú úlohu v patogenéze a priebehu ochorenia zohrávajú rizikové faktory, medzi ktoré patria polymorbidita a prítomnosť chronických ochorení ako arteriálna hypertenzia (AH) – 70 %, diabetes mellitus (DM) – 31,7 %, chronické ochorenie obličiek (CKD) – 23,1 %, fibrilácia predsiení – 22,5 %, chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) – 18,1 %, prítomnosť akútneho onkologického ochorenia – 16,8 %, ischemická choroba srdca (ICHS) – 16 %, obezita – 10 %, fajčenie, vek, imunodeficiencia (3). V súčasnosti k rizikovým faktorom závažnejšieho priebehu ochorenia

môžeme, resp. musíme priradiť aj nezaočkovanosť.

Dominantným prejavom infekcie COVID-19 je postihnutie dýchacích ciest. Dnes je už ale zrejme, že ide o multiorgánové poškodenie s globálnym šírením, vysokou morbiditou a mortalitou (4).

Okrem ARDS (syndróm akútnej dychovej tiesne) a akútneho alveolárneho zakrvácania dochádza k neurologickým, hematologickým a hepatálnym abnormalitám, k poškodeniu gastrointestinálneho traktu (GIT) a kardiovaskulárneho systému (KVS) (5). Mnohé štúdie potvrdzujú poškodenie obličiek, ktoré sa prejavuje ľahkou proteinúriou a hematúriou alebo až rozvojom akútneho renálneho poškodenia.

CKD je okrem rizikového faktora infekcie COVID-19 a jej závažného klinického až fatálneho priebehu aj prediktorom rozvoja akútneho poškodenia obličiek (AKI) (6). Publikované práce v USA a Európe poukazujú na skutočnosť, že COVID-19 indukuje AKI u 20 – 40 % pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) (5). Poškodenie obličiek, KVS a GIT súvisia

s expresiou receptora angiotenzín konvertujúceho enzýmu-2 (ACE2). ACE2 je v rozpustenej forme viazaný na bunkové membrány. Premieňa angiotenzín II na angiotenzín, ktorý je rozhodujúci pri kontrole zápalu, vazokonstrikcii, oxidačnom strese, bunkovom poškodení, rozvoji trombózy, opuchu a zmene permeability. Obličky exprimujú ACE2 viac ako pľúcne tkanivo v proximálnych tubuloch a v menšej miere podocytoch (7, 8, 9).

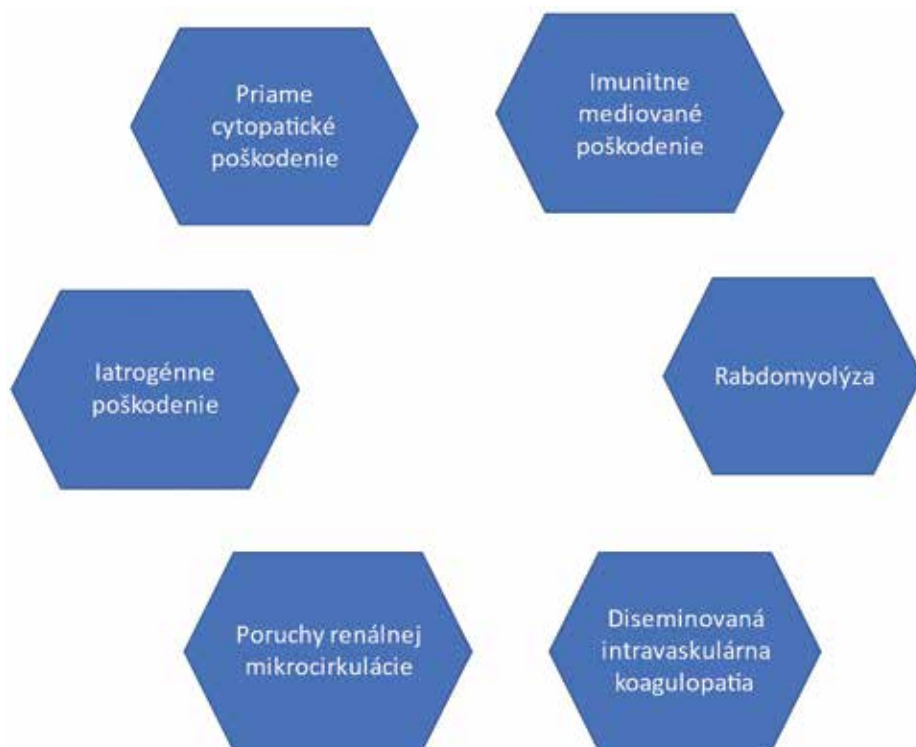
Patogenéza poškodenia obličiek pri infekcii COVID-19 je multifaktoriálna (10). Podľa publikovaných prác je podmienené priamym cytopatickým účinkom vírusu, ako aj imunitne mediovanými procesmi, rabdomyolýzou, rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie a poruchou renálnej mikrocirkulácie. Významnú úlohu v patogenéze zohráva aj iatrogénne poškodenie (obrázok 1).

Priamy cytopatický účinok vírusu na renálne tubuly a podocyty je sprostredkovaný aktiváciou ACE2, ktorý funguje ako receptor SARS-CoV-2 a transmembránovej proteázy serínu 2 (TMPRSS2). ACE2 v obličkách je exprimovaný predovšetkým na proximálnych tubulárnych bunkách (~82 %), bunkách zberného kanála, bunkách distálneho tubulu, parietálnych bunkách glomerulu a na podocytoch a taktiež na epitelových a imunitných bunkách (8 %) (11). Výsledkom tejto interakcie je akútna tubulárna nekróza, proteinúria v Bowmanovom puzdre, kolabujúca glomerulopatia a poškodenie mitochondrií. V elektrónovom mikroskope je poškodenie obličiek dokázané prítomnosťou nukleokapsidového proteínu SARS-CoV-2 v renálnych tubulárnych štruktúrach a vírusovými časticami v podocytoch a tubulárnych epiteliálnych bunkách, čo podporuje teóriu priameho cytopatického pôsobenia vírusu SARS-CoV-2 v obličkách (12). Vírusová replikácia v podocytoch so známami poškodenia obličiek môže vysvetľovať proteinúriu a hematúriu, ktoré sa dokumentovali vo vysokom percente pacientov s infekciou COVID-19 (5).

Dysregulácia zápalovej odpovede

Ďalším mechanizmom poškodenia obličiek je imunitne mediované poškodenie zápalovými mediátormi a infiltráciou

Obrázok 1. Poškodenie obličiek pri COVID-19 infekcii



zápalovými bunkami s endoteliálnou dysfunkciou. Cytokínová búrka môže priamo aj nepriamo vyvolaním sepsy a septického šoku spôsobiť multiorgánové poškodenie a vznik fibrotických zmien v postihnutých orgánoch. V dôsledku cytokínovej búrky dochádza k nekróze a apoptóze T buniek, k zníženiu koncentrácie CD4 a CD8 T lymfocytov, k zvýšeniu koncentrácií faktora IL-10 (interleukín-10) a tumor nekrotizujúceho faktora- α (TNF- α) (13) a lymfopénii.

Aktiváciou signálnych dráh nukleárneho faktora kappaB (NF- κ B) T bunky spúšťajú prozápalovú produkciu cytokínov. Podobne ako v prípade infekcie MERS aj pri infekcii SARS-CoV-2 sa hladiny cytokínov a chemokínov u pacientov s COVID-19 aktiváciou signálnych dráh NF- κ B zvyšujú. Sekrécioou chemokínu a cytokínov, ako sú IL-21, IL-8, TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCL2, CCL3, CCL5, vzniká cytokínová búrka zodpovedná za poškodenie viacerých orgánov. Infekcia COVID-19 spôsobuje zníženie počtu CD4 a CD8 buniek a zvýšenie hladín cytokínov za vzniku zápalu. Nadmerná produkcia cytokínov, ktorá vedie k ARDS, sa spája so závažnejším priebehom infekcie COVID-19. Hyperzápalová odpoveď indukovaná vírusom SARS-CoV-2 zohráva kľúčovú úlohu z hľadiska závažnosti infekcie, rozvoja AKI a mortality (14).

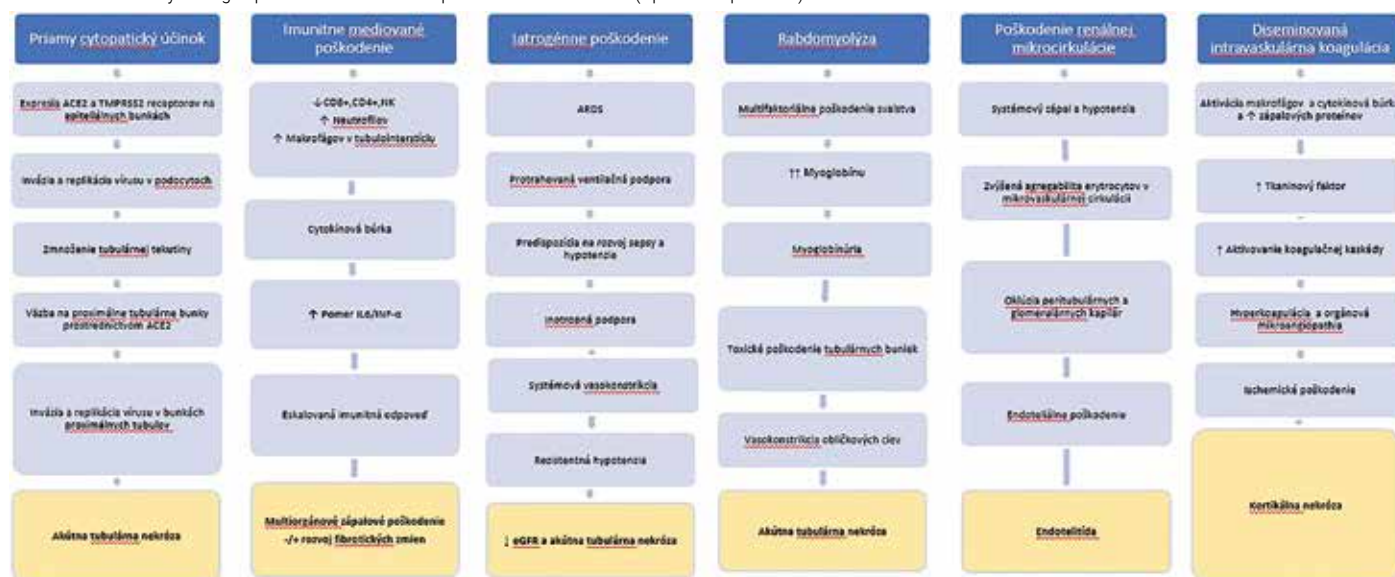
Rabdomyolýza

Poškodenie svalstva so vzostupom myoglobínu spolu s hypoxiou indukuje viacerými mechanizmami poškodenie obličiek. Myoglobín vytvára v tubuloch pigmentové odliatky brániace normálnemu toku tekutiny. Okrem toho sa na priamej tubulotoxicite podieľajú aj reaktívne formy kyslíka (ROS) generované železom uvoľňovaným z hému. Ďalším, v poradí tretím mechanizmom je medulárna vazokonstrikcia, ktorá zhoršuje medulárnu hypoxiu a vedie k akútnej tubulárnej nekróze s následnému AKI (15).

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

V dôsledku ochorenia COVID-19 dochádza k zvýšenej koagulačnej aktivite s konzumpciou koagulačných faktorov vedúcich k mikrovaskulárnej trombóze (16). Dôsledkom zvýšenej aktivity zápalových buniek, cytokínovej búrky, zvýšeného tkanivového faktora a bielkovín zápalu je koagulopatia a hyperkoagulácia s mikroangiopatiou smerujúcou k renálnej ischémii s endoteliálnou dysfunkciou a prejavmi kortikálnej nekrózy. V dôsledku systémového zápalu s hypotenziou dochádza v renálnom riečisku k zvýšenej agregabilite erytrocytov. Mikrotromby v peritubulárnych a glomerulárnych kapi-

Obrázok 2. Patofyziológia poškodenia obličiek pri COVID-19 infekcii (upravené podľa 3)



lárach spôsobujú endoteliálnu dysfunkciu a rozvoj endotelitídy. U väčšiny pacientov so SARS-CoV-2 sa pozorovali zvýšené hladiny D-dimérov, ktoré korelovali so zvýšeným rizikom zlyhania obličiek (17).

Iatrogénne poškodenie

Iatrogénne poškodenie – ARDS, dlhodobá umelá pľúcna ventilácia, septický stav s hypotenziou, vazopresorická podpora so systémovou vazokonstrikciou a renálnou hypoperfúziou spôsobujú zníženie odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) a akútnu tubulárnu nekrózu (3). Významnú úlohu zohráva aj polievkové poškodenie, zobrazovacie vyšetrenia s použitím kontrastných látok, hyperhydratácia a hemodynamická instabilita.

Stupeň obličkového poškodenia, ako aj rozvoj AKI pri infekcii COVID-19 závisia predovšetkým od stupňa virémie, zápalovej odpovede organizmu, pridružených ochorení, veku a prítomnosti rizikových faktorov. Závažnosť mimo pľúcnych komplikácií, podávaná nefrotoxická liečba, stupeň respiračnej insuficiencie, stav hydratácie významne zvyšujú riziko rozvoja AKI (obrázok 2) (3).

V úvode ochorenia COVID-19 je potrebné venovať zvýšenú pozornosť hlavne rizikovým pacientom z hľadiska rozvoja AKI. Poškodenie obličiek sa na začiatku môže prejaviť len významnou proteinúriou a hematúriou, keď realizácia preventívnych opatrení (oxygenoterapie, tekutinová resuscitácia, stabilizácia hemodynamiky, prevencia trombemboliz-

mu) môžu znižovať riziko rozvoja AKI alebo progresie preexistujúceho CKD. Po prekonaní akútnej vírusovej infekcie je pre riziko rozvoja CKD alebo jeho nepozorovanej eskalácie dôležitý aj následný monitoring obličkových funkcií.

Záver

Infekcia novým koronavírusom SARS-CoV-2 primárne postihuje dýchaciu sústavu s rozvojom ťažkého akútneho respiračného syndrómu. Obličky sú taktiež orgánom, v ktorom dochádza počas infekcie k štrukturálnym a funkčným zmenám. Dominantné príznaky respiračnej insuficiencie často prekrývajú v úvode ochorenia prítomnosť diskretných zmien funkcie obličiek, ktorých podcenenie môže viesť k rozvoju AKI, zhoršeniu preexistujúceho obličkového poškodenia a v neposlednom rade zvyšuje mortalitu na ochorenie COVID-19.

Konflikt záujmu: Autori deklarujú, že nemajú potencionálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Su S. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502.
2. Isaacs D. Epidemiology of coronavirus respiratory infections. Arch. Dis. Child. 1983;58(7):500-503.
3. Gagliardi I, Patella G, Michael A, et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. Medicine 2020;9(8):2506.
4. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Review. Postgrad. Med. J. 2021;97(1147):312-320.
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney-disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;9(5):829-838.

6. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Health 2020;8:e1003-e1017.
7. 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):3067-75.
8. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. J. Autoimmun. 2020;111:102487.
9. Khouclaa A, Bouyahya A. COVID-19 nephropathy; probable mechanisms of kidney failure. J. Nephrothol. 2020;9:e35.10.34172/jnp.2020.35.
10. Smarz-Widelska I, Grywalska E, Morawska I, et al. Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19-Related Acute Kidney Injury – The Current State of Knowledge and Future Perspectives. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(13):7082.
11. Qi F, Qian S, Zhang S, et al. 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.
12. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 (SARS-CoV-2) Infection. MedRxiv. 2020;12(1):2506.
13. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. British. J. Haematol. 2020;189:428-437.
14. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J. Pharm. Anal. 2020;10(2):102-108.
15. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, et al. Failure in the Rat: A Role for Medullary Hypoperfusion, Obstruction. J. Am. Soc. Nephrol. 1996;7:1066-1074.
16. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. Crit. Care. 2013;17:221. https://doi.org/10.1186/cc12530.
17. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL, et al. Kidney Infarction in Patients With COVID-19. Am. J. Kidney Dis. 2020;76:431-435.

MUDr. Martina Slováčiková
Katedra posudkového lekárstva
LF SZU
Limbová 12, 831 01 Bratislava
martina.slovacikova@szu.sk

