

Covid-19 a nefrologické ochorenia

Miroslava Brndiarová, Magda Antonyová, Lenka Šofránková

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Podľa súčasných dostupných poznatkov je poškodenie obličiek u pacientov s Covid-19 časté. Etiológia je pravdepodobne rôznorodá a multifaktoriálna. Akútne poškodenie obličiek je závažným príznakom najmä u pacientov v kritickom stave. Osobitné riziko predstavuje infekcia pre pacientov s chronickým ochorením obličiek, hoci potenciálny vplyv nie je v tejto fáze pandémie ešte úplne jasný. Autori v krátkom článku prinášajú aktuálne informácie o ochorení v súvislosti s ochorením obličiek.

Kľúčové slová: Covid-19, ochorenie obličiek, detský vek

COVID-19 and kidney diseases

Recent evidence suggests that renal impairment is common in patients with COVID-19. The aetiology is probably diverse and multifactorial. Acute kidney injury is a severe symptom especially for patients in a critical condition. Infection presents a special threat to patients with chronic kidney disease, although the potential impact is still not clear at this phase of the pandemic. The authors present up-to-date information about the disease in connection with kidney disease.

Keywords: COVID-19, kidney disease, childhood

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 133-135

Úvod

Zvýšené riziko nakazenia a závažnejšieho priebehu Covid-19 ochorenia majú starší ľudia a pacienti s chronickými chorobami (napr. poruchy imunity, choroby srdca, obličiek, diabetes mellitus). Podľa dostupných informácií majú deti miernejší priebeh ako dospelí. Sú však aj skupiny detských pacientov, pre ktoré môže byť toto ochorenie veľmi rizikové až fatálne. Medzi tieto skupiny patria **deti s chronickým obličkovým zlyháváním, v pravidelnom dialyzačnom programe, po transplantácii obličiek, deti s chronickými obličkovými ochoreniami** (nefrotický syndróm, vaskulitída, glomerulonefritída, atypický HUS a i.), ktoré sa liečia kortikoidmi, imunosupresívami a biologickou liečbou⁽¹⁾.

Covid-19 a poškodenie obličiek

Podľa súčasných dostupných poznatkov je poškodenie obličiek u pacientov s Covid-19 časté. Etiológia poškodenia obličiek je pravdepodobne rôznorodá a multifaktoriálna. Ako prvé sa predpokladá **priame cytotoxické poškodenie vírusom**. Toto zistenie potvrdzuje zvýšená prítomnosť viriónov vo vzorkách obličkového parenchýmu u pacientov s Covid-19⁽²⁾. Samotný prienik vírusu do buniek obličkového parenchýmu sa dáva do súvisu s angiotenzínovým receptorom typu 2 (ACE2), ktorý je vo zvýšenej miere exprimovaný práve v bunkách proximálneho tubulu a v podocytoch⁽¹⁷⁾. Poškodenie obličiek môže byť aj **sekundárne pri poruche oxygenácie pri horúčke**. Vo väčšom počte pacientov boli v malých cievach prítomné aj hyalínové tromby⁽¹⁶⁾. Ukladanie imunokomplexov s následným navodením imunitne sprostredkovanej glomerulonefritídy zatiaľ nebolo potvrdené. Zaznamenaná bola vyššia sérová koncentrácia kreatínkinázy s následným poškodením obličiek, poškodenie pôsobením cytokínov a mediátor zápalu. Tiež boli prítomné vyššie koncentrácie dusíkatých látok. V biochemickom vyšetrení moču

bola častá erytrocytúria a proteínúria (20 – 50 %). Akútne obličkové zlyhanie (AKI) bolo pozorované v 15 % prípadov. Dlhodobý vplyv ochorenia na obličkové funkcie po prekonaní infekcie Covid-19 zatiaľ nie je známy⁽⁸⁾.

Začiatkom februára sa v odbornej literatúre začali objavovať údaje, ktoré upozorňovali na možné prepojenie niektorých antihypertenzív (inhibítory angiotenzínkonvertázy – ACEI, blokátory angiotenzínových receptorov) s vyšším rizikom nákazy či horším priebehom infekcie Covid-19. Súviselo to s poznatkami o prieniku koronavírusu do buniek cez ACE2. Usudzuje sa, že intenzita produkcie tohto receptora v rôznych orgánoch pravdepodobne rozhoduje o citlivosti, príznakoch a následkoch infekcie⁽³⁾. Angiotenzín II je ústrednou molekulou systému renín – angiotenzín – aldosterón (RAAS), ktorý je hlavný regulačný systém krvného tlaku. Okrem týchto účinkov má vplyv na reguláciu bunkového cyklu a transkripcie (priamo ovplyvňuje proliferáciu a rast buniek) a zasahuje do procesov zápalu a fibrózy. Angiotenzín II vzniká z angiotenzinogénu pôsobením renínu a enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Enzým konvertujúci angiotenzín má dve formy: tkanivovú metaloproteinázu a karboxypeptidázu. Metaloproteináza je produkovaná endotelovými bunkami pľúc a jej vplyvom vzniká angiotenzín II (zložený z 8 aminokyselín), ktorý má silné vazokonstrikčné účinky. Vplyvom karboxypeptidázy vzniká variant angiotenzínu zloženého zo 7 aminokyselín, ktorý navodzuje vazodilatáciu, pôsobí protizápalovo a tlmí fibrinogénu. Angiotenzín pôsobí v organizme prostredníctvom troch receptorov ACE1, ACE2 a Mas. Naviazaním na ACE1 v nadobličkách spúšťa tvorbu aldosterónu, v obličkových tubuloch má priamy vplyv na resorpciu nátría, v mozgu ovplyvňuje vnímanie smädu, chuť na slané a stimuluje aktivitu sympatika. Negatívnou spätnou väzbou ACE2 sa modifikuje jeho účinok na ACE1. ACEI sa v súčasnosti používajú nielen na

kontrolu tlaku krvi, ale majú významný kardioprotektívny (spomalenie fibrózy a remodelácia myokardu a ciev) a renoprotektívny (zníženie proteinúrie a potlačenie prozápalových a profibrinogénnych mechanizmov) účinok. Blokátory angiotenzínových receptorov po naviazaní na ACE1 blokujú účinok RAAS so zachovaním aktivity dráh ACE2. Blokádou väzby angiotenzínu II na ACE1 dochádza k jeho hromadeniu a k zvýšenej expresii a stimulácii ACE2⁽⁶⁾. Práve zvýšená expresia ACE2 s následným prienikom vírusu do bunky je podľa publikovaných informácií v patogenéze Covid-19 kritická⁽⁹⁾. Naviazanie vírusu na tento typ receptora je síce kľúčové, ale nemusí priamo súvisieť s vyšším rizikom infekcie a horším priebehom. Väzba na ACE2 je len prvým krokom viacstupňového procesu vstupu vírusu do bunky a dôležitý môže byť iný mechanizmus. Serínová proteáza je enzým, potrebný na aktiváciu vírusového glykoproteínu, ktorý uľahčí fúziu membrány vírusu po naviazaní na ACE2. Práve tento mechanizmus môže byť kľúčový. Podľa súčasných údajov síce blokátory angiotenzínových receptorov zvyšujú expresiu ACE2 na bunkovej membráne, ale nemusia zvyšovať tvorbu serínovej proteázy. Taktiež blokádou ACE1 dochádza k väčšej stimulácii ACE2, ktorá je spojená s reparáciou a remodeláciou tkaniva, dochádza k rovnováhe oxidačných dejov, relaxácii hladkej svaloviny cievnej steny a k zvýšeniu nátriurézy^(4,14). **Podľa aktuálnych odporúčení medzinárodných kardiologických a hypertenziologických spoločností zatiaľ neexistujú žiadne potvrdené súvislosti medzi artériovou hypertenziou a zvýšeným rizikom infekcie Covid-19^(10,12,13).** Ani posledná analýza, ktorá skúmala súvislosť medzi mortalitou pacientov na Covid-19 a užívaním spomínaných antihypertenzív, nepotvrdila v skupine pacientov liečených spomenutými látkami vyššiu úmrtnosť ani ťažší priebeh ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí týmito látkami liečení neboli⁽⁹⁾. Podľa vyjadrenia Slovenskej kardiologickej spoločnosti, Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a hlavného odborníka ministerstva zdravotníctva pre kardiológiu sa v súčasnosti **neodporúča vysadzovať tieto lieky a pokračovať v ich užívaní.** Ich vysadenie sa považuje za hrozbu v dôvodu destabilizácie klinického stavu pacienta vrátane zvýšeného rizika závažných kardiovaskulárnych príhod⁽¹¹⁾.

Vo všeobecnosti sa neodporúča použitie ACEI iba v liečbe akútnej hypertenzie spojenjej s AKI, pretože znižujú glomerulovú filtráciu a spôsobujú hyperkaliémiu. Ich použitie sa z týchto dôvodov neodporúča ani u pacientov s AKI a ochorením Covid-19⁽¹³⁾. Pri AKI sa okrem konzervatívnej liečby odporúča skoré začatie dialyzačnej liečby. Ako najvhodnejšie sa javia modalita CRRT (CVVHD a CVVHDF), ktoré okrem dialýzy zabezpečia odstránenie cytokínov a mediátorov zápalu⁽⁵⁾.

Diskutuje sa aj o podávaní NSAID v liečbe horúčky u pacientov s ochorením Covid-19. Nefrologické spoločnosti neodporúčajú ich podanie pre ich vazokonstrikčné účinky v renálnej cirkulácii a pri dehydratácii. Odporúča sa podanie paracetamolu⁽¹⁾.

Zatiaľ nie sú dostupné údaje o vplyve imunopresív, kortikosteroidov a biologickej liečby na priebeh ochorenia Covid-19. *Dá sa predpokladať horší priebeh ochorenia pre vplyv na imunitný systém. V súčasnosti sa však neodporúča liečbu týmito liekmi prerušovať⁽¹⁾.*

Informácie o priebehu ochorenia u pacientov v pravidelnom hemodialyzačnom programe sa opierajú o prehodnotené údaje z jedného hemodialyzačného centra v meste Wu-chan, v ktorom sa vyskytlo ochorenie Covid-19. Pacienti s hemodialýzou mali miernejší priebeh ochorenia a žiaden z nich nemal prejavy ťažkej pneumónie. V periférnej krvi týchto pacientov bol zaznamenaný výrazne znížený počet T-lymfocytov (T-pomocných aj cytotoxických lymfocytov) a NK buniek aj nižšie koncentrácie zápalových cytokínov. Podľa ich zistení pacienti v pravidelnom hemodialyzačnom programe majú síce vysoké riziko vzniku infekcie, ale miernejší priebeh pravdepodobne v dôsledku zníženej funkcie imunitného systému a zníženej koncentrácie sérových zápalových cytokínov, ktoré poškodzujú nielen vírus, ale aj organizmus. Vo všeobecnosti z pohľadu šírenia nákazy môžu byť pacienti v pravidelnom hemodialyzačnom programe rizikovejší v porovnaní s pacientmi v pravidelnom dialyzačnom programe peritoneálnou dialýzou aj z dôvodu potreby cestovať do dialyzačného strediska, stretávania s ošetrovacím personálom a ostatnými pacientmi⁽⁷⁾. Všeobecné odporúčania pacientov v pravidelnom dialyzačnom programe a Covid-19 sú uvedené v **tabuľke 1.**

Tabuľka 1. Všeobecné odporúčania u pacientov s Covid-19

Monitorovať obličkové funkcie	vyšetrovať: kreatinín, ureu, moč – proteinúria, erytrocytúria, GF
Akútne obličkové zlyhanie a hypertenzia	nepoužívať ACEI pre možný pokles GF a hyperkaliémiu používať napr. blokátor vápnikových kanálov, blokátor α -receptorov
Akútne obličkové zlyhanie a metódy eliminácie	CRRT (nielen dialyzačná metóda, ale aj odstránenie cytokínov a mediátorov zápalu)
Chronická liečba ACEI a blokátormi ACE1	neprerušovať liečbu
Liečba imunopresívami, kortikosteroidmi, biologickou liečbou	neprerušovať liečbu
Liečba horúčky u pacientov s obličkovým poškodením a Covid-19	používať paracetamol vyhnúť sa NSAID
Transplantácie obličiek	nevykonávať ponechať pacienta v pravidelnom dialyzačnom programe nevykonávať odbery orgánov, ak to nie je naozaj potrebné (darcovia orgánov môžu blokovať potrebné ventilátory)
Ako postupovať, ak pacient má ochorenie obličiek a má symptómy Covid-19	konzultácia stavu s nefrológom ak je pacient stabilizovaný, môže zostať v domácej liečbe pravidelná kontrola tlaku krvi zabezpečiť dostatočnú hydratáciu používať paracetamol pri horúčke
Pacient po transplantácii obličky s ochorením Covid-19	konzultácia stavu s nefrológom neexistujú dôkazy o pozitívnom vplyve preventívneho podávania hydroxychlorochínu a chlorochínu

Tabuľka 2. Všeobecné odporúčania u pacientov s Covid-19 (upravené podľa Britskej asociácie pre detskú nefrológiu, 2020)

Hemodialýza	<p>neprerušovať liečbu hemodialýzou upovedomiť svoje dialyzačné stredisko a nefrológa izolácia od okolia v dialyzačnom centre nosiť ochranné pomôcky (rúško, rukavice), prísna osobná hygiena kontrola tlaku krvi kontrola správnej hydratácie kontrola diurézy pokračovať v pravidelnej medikácii podľa aktuálneho stavu používať paracetamol na liečbu horúčky pri nestabilite hospitalizácia</p>
Peritoneálna dialýza	<p>neprerušovať liečbu peritoneálnou dialýzou upovedomiť svoje dialyzačné stredisko a nefrológa izolácia v domácom prostredí nosiť ochranné pomôcky (rúško, rukavice), prísna osobná hygiena kontrola tlaku krvi kontrola správnej hydratácie kontrola diurézy pokračovať v pravidelnej medikácii podľa aktuálneho stavu používať paracetamol na liečbu horúčky pravidelná kontrola dialyzátu upovedomiť svojho dodávateľa potrebného materiálu pri nestabilite hospitalizácia</p>

Čo sa týka transplantácií obličiek, respektíve iných orgánov, v súčasnej situácii sa neodporúča ich vykonávať. Nie sú informácie o možnom prenose z transplantovaného orgánu, hoci bol opísaný vyšší tropizmus vírusu k obličkovému parenchýmu a jeho zvýšená replikácia. Odporúčenie súvisí aj s potrebou imunopresívnej liečby^(2,14). Existuje aj celkom logická úvaha o potrebe ventilačnej podpory pre kriticky chorých pacientov s Covid-19 a jej blokováním darcami orgánov s diagnostikovanou mozgovou smrťou. Všeobecné odporúčania pacientov s ochorením obličiek a Covid-19 sú uvedené v **tabuľke 2**.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Práca bola podporená grantom VEGA1/0310/18.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Brndiarová Miroslava, PhD.
Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: mirkabdc@gmail.com

Literatúra

1. Coronavirus (SARS-CoV-2) and its associated illness (COVID-19), Information and guidance for children od haemodialysis, peritoneal dialysis and immune suppression (including renal transplants), Mar. 2020 Dostupné na internete: [https://renal.org/wp-content/uploads/2020/03/BAPN-COVID-19-patient-info-for-HD.PD_Immunsuppression-17March20.pdf]
2. DIAO, B., FENG, Z., WANG, C. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. medRxiv preprint 2020, p 1-16 doi: https://10.1101/2020.03.04.20031120
3. FANG, L., KARAKIULAKIS, G., ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020, doi: org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8
4. HOFFMAN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TM-PRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. Mar, 2020, p. 1-10 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
5. CHENG, Y., LUO, R., WNAG, K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 Kidney International 2020, p. 1-10 doi: org/10.1016/j.kint.2020.03.005
6. KASCHINA, E., NAMSOLLECK, P., UNGER, T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. Pharmacol Res. 125, 2017, p. 39-47.
7. MA, Y., DIAO, B., LV, X., et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. medRxiv 2020, p. 1-22 doi: org/10.1101/2020.02.24.20027201
8. NAICKER, S., YANG, C.W., HWANG, S.J., et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. Mar, 2020, p. 1-13 doi: org/10.1016/j.kint.2020.03.00
9. PERICO, L., BENIGNI, A., REMUZZI, G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Nephron Mar, 2020, p. 1-9. doi: 10.1159/000507305
10. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers, Mar. 2020. Dostupné na internete [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang]
11. Stanovisko Slovenskej kardiologickej spoločnosti, Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., a hlavného odborníka MZ SR pre kardiológiu k užívaniu antagonistov renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (ACE inhibítorov, blokátorov receptora angiotenzínu II – sartanov, ARNI) v čase pandémie ochorenia Covid-19. Mar. 2020. Dostupné na internete [https://lekom.sk/novinky/]
12. Statement of the European Society of Hypertension on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19, Mar. 2020. Dostupné na internete [https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/]
13. The Renal Association, UK position statement on COVID-19 and ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker use. Mar 2020 Dostupné na internete [https://renal.org/covid-19/ra-resources-renal-professionals/renal-association-uk-position-statement-covid-19-ace-inhibitorangiotensin-receptor-blocker-use/]
14. WAN, Y., SHANG, J., GRAHAM, R., et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 94 (7), 2020, p. 1-9.
15. Pan, X., 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 doi:10.1007/s00134-020-06026-1
16. YAO, X.H., LI, T.Y., HE, Z.C., et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. Mar, 2020 doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
17. YE, M., WYSOCKY, 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. 17 (11), 2006, p. 3067–3075.