

Postižení ledvin u onemocnění COVID-19

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

SOUHRN

Poruchy funkce ledvin v souvislosti s onemocněním koronavirem COVID-19 jsou obvykle dávány do souvislosti s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) na podkladě akutní tubulární nekrózy vyvolané sepsí, dehydratací, syndromu cytokinové bouře, rhabdomyolýzy a hypoxie. V nedávno publikovaných studiích byl ovšem zaznamenán i přímý cytopatický účinek viru na rozličné renální buňky, a proto lze předpokládat intracelulární invazi viru do buněk tubulů, intersticia nebo glomerulů. Předchozí studie ukázaly, že koronavirus vstupuje do buněk receptory pro angiotenzin II konvertující enzym (ACE2), které jsou hojně přítomny v renálních buňkách. Dále je AKI u COVID-19 významně spojeno s vyšší úmrtností a nemocností, a představuje tak i nepřímý indikátor pro horší prognózu nemocných s infekcí koronavirem.

Koronavirová infekce COVID-19 je nově uváděné infekční onemocnění způsobené novým typem koronaviru označovaného jako SARS-CoV-2. Toto onemocnění se typicky prezentuje těžkým akutním postižením plic pod obrazem akutní respirační insuficience při difuzní alveolární a intersticiální virové pneumonii. Ačkoliv plicní tkáň představuje hlavní orgánovou manifestaci choroby, dochází k postižení i dalších orgánů, především gastrointestinálního traktu, ledvin a nervového systému, obvykle však pod obrazem mírné klinické manifestace. Po infekci plic se virus může dostat do krve, hromadit se v ledvinách a způsobit poškození renálních buněk. Ve skutečnosti byla RNA COVID-19 nalezena v plazmě 15 % pacientů (polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase).¹ Je třeba poznamenat, že se uvádí, že u 6,7 % pacientů se SARS se vyvinulo akutní poškození ledvin (mortalita u pacientů s AKI dosahovala 92 %).² Postižení více orgánových systémů však někdy může přinášet ošetřujícím lékařům problémy rozlišit, které postižení je kauzální a které doprovodné. Významnou roli zde hraje časná laboratorní diagnostika.³

Pokud jde o postižení ledvin u COVID-19, recentně publikované informace ukazují, že poruchy funkce ledvin jsou u pacientů s potvrzenou infekcí koronaviry běžné.^{1,4} Li a spol.⁵ provedli studii zaměřenou na funkci ledvin u 59 pacientů infikovaných COVID-19, z nichž 28 bylo vedeno jako pacienti s těžkým průběhem onemocnění včetně tří úmrtí. Autoři studie uváděli proteinurii u 63 % pacientů. Kromě toho byly u 19 % pacientů zjištěny zvýšené koncentrace kreatininu v séru (s-kreat) a u 27 % i močoviny.

Dále u 27 pacientů provedli i výpočetní tomografii (CT) ledvin, která prokázala zánět či edém renálního parenchymu (ten byl přítomen ve všech případech). Podobně i vyšetření provedená u 710 COVID pozitivních pacientů léčených v univerzitní nemocnici ve Wu-chanu¹ prokázala přítomnost proteinurie u 44 % a mikrohematurie u 27 % pacientů. Zvýšená hodnota s-kreat byla pozorována u 15,5 % pacientů a močoviny u 14 %. Dále bylo zjištěno AKI u 5,1 % infikovaných jedinců.

Jako možný mechanismus, který vedl k rozvoji poruchy funkce ledvin při onemocnění COVID-19, byla udávána dehydratace, jež mohla být způsobena horečkou nebo sníženým příjmem tekutin u starých osob. Dehydratace vedla ke snížení glomerulární filtrace a následnému vývoji AKI. Pokud zhoršená perfuze ledvin přetrvávala, či dokonce došlo k rozvoji šokového stavu, mohlo dojít ke vzniku akutní tubulární nekrózy se všemi důsledky. Další předpokládané mechanismy zahrnovaly poškození ledvin při sepsi u COVID-19, která vedla ke vzniku syndromu cytokinové bouře. Mimoto byly zvažovány i další možnosti poškození renálního parenchymu, např. při vzniku rhabdomyolýzy či při rozvoji hypoxie.

Kromě výše uvedeného je zvažována i možná přímá cytotoxická invaze viru do buněk tubulů, intersticia nebo glomerulů. Nedávno publikované studie^{6,7} ukázaly, že koronavirus vstupuje do buněk přes receptory pro ACE2, které se hojně nacházejí v ledvinách. Receptor pro ACE2 je tedy i receptorem pro vstup viru do buněk. Navíc je důležitá i skutečnost, že přítomnost ACE2 v ledvinách, ale i v různých částech gastrointestinálního traktu, jako

je duodenum a tenké střevo, je téměř 100krát vyšší než v plicním traktu. Všechny tyto nálezy dobře vysvětlují, proč jsou buňky ledvin cílem pro COVID-19. Na druhou stranu v minulosti uváděná glomerulopatie indukovaná virem zjišťovaná u koronavirových infekcí byla poměrně málo častá.^{7,8}

Konečně byly zvažovány i další možné mechanismy vedoucí k selhání ledvin, např. nadměrné používání nesteroidních antiflogistik (NSA), rozvoj dekompenzace diabetu nebo arteriální hypertenze.

Zajímavou otázkou je i problematika průběhu choroby COVID-19, resp. rizika úmrtí, u pacientů se známky postižení ledvin, které se věnovali autoři recentně publikované studie.⁹ V kohortě již výše zmíněných 701 pacientů hospitalizovaných ve Wu-chanu¹ jich 113 (16 %) zemřelo. Incidence AKI byla signifikantně vyšší u nemocných se vstupně vyšší vs. normální hodnotou s-kreat (12 % vs. 4 %). V analýze 113 zemřelých medián hospitalizace činil šest dnů a incidence úmrtí byla signifikantně vyšší u pacientů se vstupně vyšší vs. normální hodnotou s-kreat (34 % vs. 13 %). Mezi stupni AKI a úmrtím existoval vztah závislý na závažnosti onemocnění, s rizikem úmrtí při-

bližně čtyřkrát vyšším u AKI ve stadiu 3. Data této studie však pocházela z jednoho centra, a proto nemohou být zevšeobecněna. Autoři studie uzavírali, že jako nezávislé rizikové faktory úmrtí po adjustaci na věk, pohlaví, závažnost choroby, přidružená onemocnění a počet leukocytů v krevním obraze byly identifikovány zvýšená vstupní hodnota s-kreat (HR 2,1) a močoviny (3,97), stupeň AKI (pro stadium 3 4,38), závažnost proteinurie a závažnost mikrohaturie (obě semikvantitativně, pro +++4,84, resp. 5,56). Přesto z výsledků studie vyplývá, že včasná identifikace rizikových osob, kroky k zajištění vhodné léčby a eliminace potenciálních nefrotoxinů mohou přispět ke zlepšení prognózy pacientů s COVID-19.

Závěrem lze shrnout, že poruchy renální funkce u COVID-19 („coronavirus nephropathy“) mají komplexní etiologii. Podobně komplexní by měla být i léčba těchto pacientů a zvláštní pozornost by měla být věnována kontrole klasických rizikových faktorů poškození ledvin. Nicméně akutní poškození ledvin u COVID-19 je silně spojeno s vyšší úmrtností a morbiditou nemocných, a je tak i nepřímým indikátorem rizika horšího průběhu nemoci či úmrtí u infekce COVID-19.

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67:698–705.
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
4. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–1772.
5. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
6. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.
7. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–637.
8. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, et al. Corrigendum: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2016;22:446.
9. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; in press; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.