

# Акутно оштећење бубрега код болесника са *COVID-19*

Проф. Др Вишња Лежаић

Универзитет у Београд, Медицински факултет, Београд  
Клинички центар Србије, Клиника за нефрологију, Београд  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

## Сажетак

Акутно оштећење бубрега (АОБ) код болесника са *COVID-19* јавља се у саставу оштећења осталих органа (мултиорганска дисфункција), посебно код болесника са присутним ранијим болестима – коморбидитетима. Обично је удружено с високим морталитетом, нарочито код болесника који захтевају примену метода замене функције бубрега. Бројне студије указују да се код болесника са *COVID-19* јавља протеинурија и хематурија, а доказана је и екскреција вируса *SARS-CoV-2* урином, што показује да инфицирани бубрег представља резервоар вируса. Патофизиологија АОБ током *COVID 19* укључује неспецифичне механизме (хемодинамске промене, слабост десног и левог срца, високи нивои притиска током механичке вентилације код болесника којима је она потребна, хиповолемија, примена нефротоксичних лекова и сепса), као и механизме специфичне за *COVID-19* (директна инфекција тубула, подоцита, и ендотела бубрега, „олуја“ проинфламаторних цитокина изазвана вирусном инфекцијом и тромботичким догађајима).

**Кључне речи:** акутно оштећење бубрега, *COVID-19*, патогенеза, клиничка слика, лечење

## Увод

Глобално ширење вируса *SARS-CoV-2* (енгл. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) и болести узроковане вирусом – *COVID-19* (енгл. *Coronavirus Disease 2019*), показало је да већина болесника има лакше респираторне (без или са пнеумонијама) поремећаје који се скоро спонтано повлаче. Око 14% болесника има тежи облик болести који код 6% доводи до респираторне инсуфицијенције, оштећења бројних органа (мултиорганска дисфункција) и смртог исхода [1]. У почетку се сматрало да је захваћеност бубрега занемарљива код ових болесника [2]. Међутим, све

је више доказа да је акутно оштећење бубрега (АОБ) често код болесника са *COVID-19* не само у склопу мултиорганске дисфункције већ и због тога што *SARS-CoV-2* показује посебну способност да оштећује бубреге. С обзиром да је АОБ један од предиктора лошег исхода *COVID-19*, рано препознавање захваћености бубрега, као и примена превентивних мера и правовремене терапије АОБ могло би значајно да смањи морбидитет и морталитет ових болесника.

### **Епидемиологија**

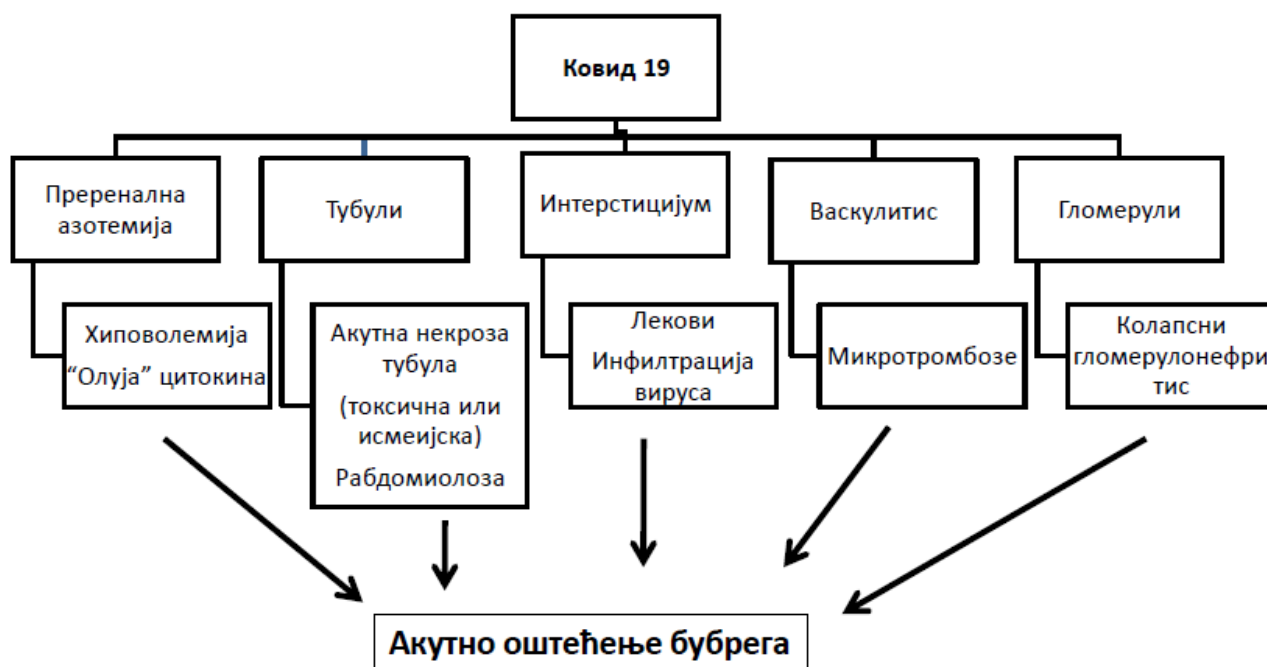
Учесталост АОБ током инфекције изазване вирусом *SARS-CoV-2* (АОБ-*CoV-2*) је различита у зависности од региона, тежине клиничке слике и периода од почетка пандемије који се анализира (почетак пандемије, или касније). Акутно оштећење бубрега је ретка компликација код лаких и умерено тешких облика инфекције изазване *SARS-CoV-2* и креће се око 5%. Међутим, како је број оболелих растао у свету, показало се да је инциденција АОБ-*CoV-2* виша. Према последњим извештајима у Сједињеним америчким државама и Уједињеном краљевству учесталост АОБ-*CoV-2* је 28% до 43% међу хоспитализованим болесницима и 61% до 76% међу онима који су имали тежу клиничку слику вирусне инфекције [3-6]. Објављени су и подаци о учесталости појединих стадијума АОБ-*CoV-2*: стадијум 1 има 15-35%, стадијум 2 – 7-20% и стадијум 3 има 11-45% болесника [7-8]. Потребе за применом метода за замену функције бубрега крећу се између 15% и 20% код оних са АОБ-*CoV-2*, а код тежих болесника који се лече у јединицама интензивне неге од 34% до 73%. Вишеструко је чешћа потреба за заменом функције бубрега код болесника са АОБ-*CoV-2* и респираторном инсуфицијенцијом на механичкој вентилацији у поређењу са болесницима који нису на механичкој вентилацији: 89,7% у односу на 21,7% [4].

### **Патофизиологија**

Као и код АОБ насталом услед других узрока, АОБ-*CoV-2* је последица дејства неспецифичних – пререналних и специфичних механизма (Схема 1) [9].

**Преренална АОБ-*CoV-2*.** Велики број болесника са *COVID-19* и АОБ су старије особе са више присутних коморбидитета (кардиоваскуларне болести, хипертензија, дијабетес) који доприносе настанку АОБ-*CoV-2* [1, 9-11]. Развој кардиореналног синдрома и слабост леве коморе са смањењем минутног волумена и последичном хиперфузијом бубрега и слабост десне срчане коморе због пнеумоније у оквиру *COVID-19* са венском стазом у бубрегу узрокују АОБ-*CoV-2*. На

сличан начин делује хиповолемија као последица дуготрајне фебрилности, тахипнеје, гастроинтестиналних поремећаја [12]. Често болесници добијају лекове који ремете проток крви кроз паренхим бубрега, као што су инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (ACE инхибитори). Нефротоксични лекови (антибиотици, антивирусни лекови) или радио контрастна средства имају значајну улогу у настанку АОБ.



**Схема 1.** Механизми одговорни за акутно оштећење бубрега код болесника са COVID-19

Већина болесника са тешким формама SARS-CoV-2 инфекције прима се у јединице интензивне неге због акутног респираторног дистрес синдрома (енгл. *acute respiratory distress syndrome – ARDS*) [12]. Настанку АОБ код болесника са ARDS доприноси озбиљна хипоксемија [13]. Хемодинамска нестабилност са повишеним централним венским притиском, повећаним интраторакалним притиском и хиперволемија могу бити узроци АОБ или погоршања постојећег АОБ [14]. Иако нема довољно доказа, нека испитивања показују да висок интраторакални притисак и позитиван притисак на крају ексиријума током механичке потпоре дисању (енг. *positive end-expiratory pressure-PEEP*) могу да утичу на диурезу и јачину гломерулске филтрације. На крају, инвазивна механичка вентилација узрокује инфламацију те може да допринесе настанку АОБ [15].

Код болесника са тешким обликом *COVID-19* долази због инфекције до масивног пораста проинфламаторних цитокина [12], што се описује као „олуја цитокина“. Ослобођени цитокини доводе до оштећења функције ендотелних и тубулских ћелија бубрега, што олакшава настанак АОБ.

**Специфични-ренални механизми настанка АОБ-*CoV-2*.** На основу до сада познатих особина *SARS-CoV-2*, изгледа да вирус има посебан тропизам према бубрезима. Хистолошком анализом налазе се вирусне партикуле у ендотелу бубрега па је закључено да је *SARS-CoV-2* одговоран за настанак протеинурије и вероватно АОБ. Поред тога, вирус директно улази (инфицира) у тубулоците и подоците преко *ACE-2* рецептора на њиховој површини. На тај начин ремети се функција митохондрија, што доводи до акутне тубулске некрозе, колапсне гломерулопатије са последичним губитком протеина у примарну мокраћу [16, 17].

Други потенцијални механизми АОБ-*CoV-2* укључују поремећај имунског одговора изазваног *SARS-CoV-2*, са лимфенијом и „олујом проинфламаторних цитокина“ [18], рабдомиолизу, активацију макрофага, микроемболије у склопу хиперкоагулабилног стања и ендотелитис [19, 20].

### **Патохистолошке промене**

Прва сазнања о патохистолошким променама у бубрегу код болесника од *COVID-19* добијена су из обдукционих налаза, а потом су уведене биопсије бубрега код оболелих. Углавном се ради о малим серијама прегледаних узорака [16, 20]. Преглед препарата оптичким и електронским микроскопом, уз имунофлуоресцентно бојење показује дифузно оштећење проксималних тубула са постојањем вакуола у цитоплазми. Слично се налази у подоцитима, чији су прстасти наставци срасли. Нуклеарни материјал *SARS-CoV-2* вируса нађен је превасходно у гломерулима али и у тубулским ћелијама [16].

### **Клиничка слика**

Поред општих поремећаја и симптома оштећења дисајних путева – фебрилност, мијалгија, замор, кашаљ са искашљавањем, хемоптизије, главобоља, ређе дијареја, 14% до 21% болесника при пријему у болницу имало је повишену концентрацију креатинина у серуму [1, 22-24].

Већина аутора наводи да се АОБ развија током боравка у болници пет до десет дана после пријема [18, 25], најчешће код болесника са тешким облицима *COVID-19* (тахипнеја, хипоксија,

тежак *ARDS* који захтева започињање механичке вентилације), старијих особа или оних са постојећим болестима (хипертензија, дијабетес, кардиоваскуларне болести или хронична болест бубрега) [9].

Поред пораста концентрације креатинина у серуму, описују се промене у мокраћи: протеинурија, хематурија, повећана екскреција калијума. Протеинурија је најчешће тубулског порекла, ређе гломерулска. Снижена концентрација калијума у серуму код 93% болесника са *COVID-19* примљеним у болницу и повећана калиуреза последица су активације ренин-ангиотензин-алдостерон система, обично код особа са тежим облицима инфекције. Од осталих узрока хипокалијемije треба поменути дијареју, примену диуретика или других лекова који ремете функцију тубула бубрега. Налаз вирусних партикула у мокраћи није доказан код свих болесника, и захтева детаљнију анализу живих вируса.

У текстовима других аутора који се објављују на овој интернет страни биће наведени остали клинички и лабораторијски показатељи значајни за дијагностику вирусне инфекције у оквиру *COVID-19*.

### **Дијагностика**

У објављеној литератури, за дијагнозу АОБ-*CoV-2* најчешће су коришћени критеријуми водича Националне фондације за болести бубрега *KDIGO* (енгл. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*): стадијум 1 – повећање концентрације креатинина у серуму за  $26,5 \mu\text{mol/L}$  у току 48 часова или повећање концентрације креатинина 1,5 до 1,9 пута у односу на базалну вредност током седам дана; стадијум 2 – повећање концентрације креатинина у серуму 2,9 пута током седам дана; стадијум 3 – повећање концентрације креатинина у серуму три и више пута током седам дана или започињање дијализе [7]. Дијагностика присуства *SARS-CoV-2* вирусне инфекције и *COVID-19* биће описана у текстовима других аутора.

### **Лечење**

До данас не постоји специфично лечење против *SARS-CoV-2* вируса, иако су направљени покушаји са бројним лековима. Код болесника са АОБ примењују се поступци предвиђени *KDIGO* водичем: успостављање нормалног циркулишућег волумена, избегавање нефротоксичних супстанци, редовно праћење сатне диурезе и креатинина у серуму. Чест проблем код болесника са *COVID-19*

приликом пријема у болницу је мали циркулишући волумен због фебрилног стања. У тим случајевима, неопходно је кориговати хиповолемију да би се превенирала АОБ, али опрезно да се избегне оптерећење волуменом и смањи ризик од плућног едема, оптерећења десне срчане коморе, и конгестије. Уколико овакав третман не успе, а болесник има знаке оптерећења волуменом, и рефрактарну хипоксемију, треба започети неку од метода замене функције бубрега. Која ће метода дијализе (интермитентна или континуирана) и доза дијализе бити примењена зависи од хемодинамског стања болесника, расположивости машина и материјала, и искуства терапеута. Предлаже се рано започињање лечења дијализом. Код хемодинамски нестабилних болесника, боље је применити континуирани поступак дијализе. У неким установама могуће је применити континуиране поступке дијализе коришћењем мембрана за имуноадсорпцију, које су индиковане у процесу „олује проинфламаторних цитокина“, чиме се може заштитити бубрег од развоја АОБ. Да би се током хемодијализе избегли проблеми са коагулацијом у систему и на мембрани, боље је применити регионалну антикоагулацију са цитратом него хепарин [26].

### **Исход**

АОБ-*CoV-2* повећава морталитет оболелих од *COVID-19* посебно оних који захтевају замену функције бубрега [8, 27]. Повишена концентрација креатинина у серуму приликом пријема представља неповољан знак за исход болесника и каснију функцију бубрега [23]. Према последњим извештајима, морталитет болесника који су имали *COVID 19* без АОБ био је 10,8, оних са АОБ који нису захтевали лечење дијализом 31,1, а болесника са АОБ који су захтевали лечење дијализом 37,5 на 1000 болесничких дана. Функција бубрега се опоравила код 74% болесника до краја хоспитализације код преживелих болесника са АОБ који нису лечени дијализом, а код 30,6% преживелих и лечених дијализом настављено је лечење дијализом после отпуста. Морталитет се пропорционално повећава што је виши стадијум АОБ-*CoV-2*, као и у присуству респираторног дистреса и код старијих особа [28]

### **Закључак**

Акутно оштећење бубрега у *COVID-19* је озбиљна болест и предиктор повишеног морбидитета и морталитета болесника. Какве ће бити дуготрајне последице за функцију бубрега, показаће касније

анализе. Клиничари треба да науче да рано препознају оштећење бубрега, јер рана интервенција омогућава смањење морталитета.

## Литература

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid- 19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–20.
2. Wang L, Li X, Chen H, et al Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020; 51:343–48
3. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* 2020; 1 (7):614–22.
4. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98:209–18.
5. Chan L, Chaudhary K, Saha A. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.05.04.20090944 Available on: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090944v1> Accessed September 25, 2020
6. ICNARC – Reports. Available on: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports> Accessed September 19, 2020.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1–138.
8. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep* 2020; 5(8):1149–60.
9. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46(7):1339–48.
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16):1574–81.
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394:1949–64.
12. 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.
13. Darmon M, Schortgen F, Leon R, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35:1031–8.
14. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 2020; 46:654–72.
15. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2020; 284:43–4.
16. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 8:219–27.
17. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020; 5(6): 935–9.
18. Zhou F, Yu T, Du R, 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.
19. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417–18

21. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9):1948–58.
22. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(8):1353–61.
23. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID- 19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:P7–P8.
24. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Kidney dysfunctions of COVID-19 patients: a multi-centered, retrospective, observational study. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020
25. Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5):475–81.
26. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7):738–42.
27. Jia H, Ng, Jamie S, Hirsch, Azzour Hazzan, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2020: Sept.19, DOI : <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.002>
28. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and its effect on Mortality in Patients Hospitalized from Covid-19, *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* 2020 Jul 19 doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003>