



ARTICOL DE SINTEZĂ

Afectarea renală în maladia COVID-19: sinteză de literatură

Liliana Groppa^{1†*}, Svetlana Agachi^{1†}, Boris Sasu^{1†},
Larisa Rotaru^{1†}, Ala Pascari-Negrescu^{1†}, Eugeniu Russu^{1†},
Lucia Dutca^{1†}, Dorian Sasu^{1†}

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020
Data acceptării spre publicare: 10.06.2020

Autor corespondent:

Liliana Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Disciplina de reumatologie și nefrologie
Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Kidney involvement in COVID-19 disease: review article

Liliana Groppa^{1†*}, Svetlana Agachi^{1†}, Boris Sasu^{1†}, Larisa
Rotaru^{1†}, Ala Pascari-Negrescu^{1†}, Eugeniu Russu^{1†}, Lucia
Dutca^{1†}, Dorian Sasu^{1†}

¹Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020
Accepted for publication on: 10.06.2020

Corresponding author:

Liliana Groppa, PhD, univ. prof.
Discipline of rheumatology and nephrology
Department of internal medicine
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Afectarea renală în infecția cu COVID-19 este un aspect puțin studiat, datele existente fiind controversate.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea datelor de literatură referitoare la afectarea renală în infecția cu COVID-19 ar permite unificarea cunoștințelor acumulate, cu formularea recomandărilor practice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Comorbiditățile renale, în special, insuficiența renală, este asociată cu o rată sporită de mortalitate. Infecția cu SARS-CoV-2, de asemenea, poate induce leziune renală acută, în cadrul leziunilor sistemice multiorgan. Monitorizarea creatininemiei, cu utilizarea, la necesitate a metodelor extracorporeale de epurare sanguină sunt tratamentele de bază.

Rezumat

Introducere. Spectrul infecțiilor care induc bolile renale este foarte divers. Infecțiile se manifestă sub formă de mai multe sindroame clinice renale: injurie renală acută (IRA), glomerulonefrită acută și cronică, sindrom nefrotic, sindrom nefritic. Noul coronavirus (SARS-CoV-2) are tropism către celulele renale, ceea ce indică la implicarea renală în cazul COVID-19.

Material și metode. Sinteza narativă de literatură în

What is not known yet about the topic

Renal impairment in COVID-19 infection is a little studied, the existing data being controversial.

Research hypothesis

Systematization of literature data on renal impairment in COVID-19 infection would allow the unification of the accumulated knowledge, with the formulation of practical recommendations.

Article's added novelty on this scientific field

Renal comorbidities, especially renal failure, are associated with an increased mortality rate. SARS-CoV-2 infection can also induce acute renal damage in multi-organ systemic lesions. Monitoring creatinine, with the use, if necessary, of extracorporeal methods of blood purification are the basic treatments.

Abstract

Introduction. The spectrum of infections that induce kidney disease is very diverse. Infections manifest themselves in the form of several clinical renal syndromes: acute kidney injury (AKI), acute and chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome. The new coronavirus (SARS-CoV-2) has tropism towards renal cells, indicating renal involvement in COVID-19.

Material and methods. Narrative synthesis of literature

baza publicațiilor selectate cu ajutorul motoarelor de căutare în bazele internaționale de date.

Rezultate. Virusul SRAS-CoV-2, de rând cu alte sisteme de organe, afectează și rinichiul, producând leziuni ale diferitor structuri renale prin câteva mecanisme de bază. Leziunea renală directă, mecanismul tromboinflamator, furtuna citokinică cât și hipotensiunea, hipovolemia, sepsisul, toxicitatea medicamentelor reprezintă mecanisme de implicare renală în COVID-19.

Concluzii. În lipsa unui tratament etiotrop eficient, tratamentul în afectarea renală severă este substitutiv. Ratele de deces în rândul persoanelor cu IRA sunt net mai superioare. Prevenirea este metoda cea mai recomandată, astăzi.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, COVID-19, afectare renală, leziune renală acută, sepsis.

Introducere

Spectrul infecțiilor care induc bolile renale este foarte divers. Infecțiile se manifestă sub formă de mai multe sindroame clinice renale: injurie renală acută (IRA), glomerulonefrită acută și cronică, sindrom nefrotic, sindrom nefritic-nefrotic acut, nefrită tubulointerstițială acută sau cronică, glomerulonefrită progresivă rapidă etc. Una dintre cele mai frecvente manifestări este IRA, care poate apărea fie *de novo*, fie pe fondul unei boli renale cronice preexistente (BCR). Aproximativ 40% dintre pacienții care se recuperează după IRA au disfuncție renală persistentă și mulți dezvoltă BCR [27]. La cei cu BCR preexistentă, infecțiile adesea accelerează rata progresiei și pot duce la stadiul final al bolii renale.

Coronaviruşii sunt agenți patogeni care vizează, în principal, tractul respirator uman. Focarele anterioare de coronaviruşii, inclusiv, sindromul respirator acut sever (SARS) și sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS), s-au dovedit a fi extrem de periculoase pentru sănătatea publică. Coronaviruşii includ o familie numeroasă de viruşii care sunt responsabili pentru un subset de boli care variază de la o răceală simplă la infecții mai severe, inclusiv SARS, MERS și boala cu Coronavirus 2019 (COVID-19). Cel mai recent tip de răspândire la om este COVID-19 [56]. Sindromul respirator acut sever cu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) este cauza COVID-19 [11]. În prezent, COVID-19 este răspândit la nivel mondial, ceea ce este considerat o pandemie a secolului [18].

Spre deosebire de alți coronaviruşii care afectează, mai ales, tractul respirator uman, virusul nou poate afecta diverse organe, inclusiv, pulmonii, ficatul, rinichii, intestinul și celulele imune. Acesta este motivul pentru care pacienții au, de obicei, multiple disfuncții și, în cele din urmă, decedază. Studiile au arătat dezvoltarea insuficienței renale acute în timpul MERS și SARS, dar SARS este mai puțin probabil să afecteze celulele epiteliale renale. În schimb, a fost observată insuficiență renală acută la mulți pacienți cu MERS care influențează severitatea bolii [48].

based on selected publications using search engines in international databases.

Results. The SARS-CoV-2 virus, along with other organ systems, also affects the kidney, causing damage to various kidney structures through several basic mechanisms. Direct renal injury, thromboinflammatory mechanism, cytokine storm as well as hypotension, hypovolemia, sepsis, drug toxicity are mechanisms of renal involvement in COVID-19.

Conclusions. In the absence of effective etiotropic treatment, treatment in severe renal impairment is substitutive. Death rates among people with IRAs are significantly higher. Prevention is the most recommended method today.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, renal impairment, acute renal injury, sepsis.

Introduction

The spectrum of infection induced kidney diseases is diverse. Infections manifest in form of several renal clinical syndromes: acute kidney injury (AKI), acute and chronic glomerulonephritis syndrome, nephrotic syndrome, acute nephritic-nephrotic syndrome, acute or chronic tubulo-interstitial nephritis, and rapidly progressive glomerulonephritis etc. One of the most common presentation is AKI which may occur either *de novo* or on the background of pre-existing chronic kidney disease (CKD). About 40% of patients who recover from AKI have persistent renal dysfunction and many develop CKD [27]. In those with pre-existing CKD, infections often accelerate the rate of progression and may lead to end stage renal disease.

Coronaviruses are major pathogens that mainly target the human respiratory tract. The previous outbreaks of coronaviruses, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS), showed to be highly threatening for public health. Coronaviruses include a large family of viruses that are responsible for a subset of diseases varying from the common cold to more severe infections including SARS, MERS, and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The latest type of them spreading to humans is COVID-19 [56]. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of COVID-19 [11]. Nowadays, COVID-19 is spread worldwide, resulting in the century pandemic [18].

Unlike other coronaviruses that mostly affect the human respiratory tract, the virus can affect various organs, including respiratory tissues, liver, kidneys, intestine, and body's immune cells. That is why patients usually have multiple dysfunctions and finally pass away. Studies showed acute renal failure during MERS and SARS, but SARS is less likely to affect kidney epithelial cells. In contrast, acute renal failure was observed in many patients with MERS influencing the severity of disease [48].

Material și metode

Pentru a găsi relația dintre infecția cu COVID-19 și bolile de rinichi, în acest reviu au fost folosite bazele de date internaționale, inclusiv, *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* etc. Cuvintele cheie au fost „COVID-19”, „boala coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „rinichi”, „funcție renală”, „leziune renală acută” și „insuficiență renală acută”, sau o combinație a acestora în titlu / rezumate. Pentru sensibilitatea căutării, după examinarea titlurilor, studiile irelevante au fost eliminate, iar studiile rămase au fost evaluate.

Rezultate

Insuficiența renală acută – complicație a COVID-19

Insuficiența renală acută este o complicație frecventă a mai multor infecții. În epidemiile SARS-CoV din 2003, incidența IRA a fost în jur de 6% [5]. Nu se cunoaște cu exactitate incidența IRA în SARS-CoV-2. Este o diversitate a incidenței IRA în studiile care au analizat acest subiect. Explicație pentru această diversitate ar putea fi atribuită neconcordanței definiției IRA sau din motivul variabilității genetice care ar merita studii suplimentare [41].

Unele studii au demonstrat o incidență semnificativă a IRA, pe când altele – doar o incidență limitată. Guan W. și colegii au observat în cohorta de pacienți confirmați COVID-19 o incidență a IRA de 0,5%. În cazurile grave de COVID-19, această a crescut până la 2,9% [13].

În alte 2 studii de cohortă, incidența raportată a IRA a fost semnificativ mai mare. Într-o cohortă de 193 de pacienți, incidența medie a fost de 28%, iar în cazurile severe – de 66% [41]. Într-un alt studiu de cohortă cu 191 de pacienți, incidența IRA la pacienții care au decedat a fost de 50% [53]. În studiul efectuat de Hu și colegii, IRA a fost prezentă la 17 pacienți din 323 (5,3%), însă incidența IRA la pacienții cu COVID-19 în stare critică a ajuns la 38,5%. De asemenea, în acest studiu, pacienții care au avut IRA (14 din 17) au decedat [15].

În mod interesant, într-un studiu retrospectiv pe 116 pacienți, s-a observat că schimbările funcției renale pe parcursul bolii au fost subtile; acest studiu a inclus și 5 pacienți care urmau tratament prin hemodializă cronică înainte de infectare, toți au avut forme severe, dar au supraviețuit. În pofida faptului că s-au depistat schimbări ale funcției renale, niciun pacient din cohortă nu a îndeplinit criteriile definitorii ale IRA, nici cele 7 cazuri decedate care au fost raportate [43]. Concluzia acestui studiu a fost că IRA și alte boli renale nu au o importanță clinică esențială la pacienții cu COVID-19 [43].

Patogeneza IRA poate fi multifactorială. Sunt sugerate următoarele mecanisme: efect citopatic direct asupra țesutului renal indicat de extragerea ARN-ului viral din probele urinare [4]; efectul citopatic al receptorilor ACE2 și clivarea proteinei Spike în podocite și celulele epiteliale din tubul proximal [45]. Aceste dovezi experimentale sunt de o importanță esențială și pot explica proteinuria la pacienții cu COVID-19. Un studiu experimental a raportat un număr variabil de proteine S clivate, astfel, putem spune că există o expresie scăzută la persoanele din rasa chineză în compara-

Material and methods

To find the relationship between COVID-19 infection and kidney diseases, in this review, international databases, including the *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, and *Google Scholar*. Keywords were COVID-19, coronavirus disease, SARS-CoV-2, kidney, renal function, acute kidney injury, and acute renal failure, or a combination of them in title / abstracts. For the sensitivity of the search, after examining the titles, irrelevant studies were removed, and the remaining studies were assessed.

Results

AKI – complication of COVID-19

Acute kidney injury is a common complication of several infections. In the previous SARS-CoV outbreak in 2003, the incidence of AKI was as low as 6% [5]. There is heterogeneity among studies as regard the reported incidence of AKI. The reason for this heterogeneity may be attributed to inconsistencies in applying AKI definitions or due to genetic variability that merits further studies [41].

Some reports have shown that the incidence of AKI is significant, while others report that the incidence is marginal. Guan and colleagues have shown, in their large cohort of confirmed COVID-19 cases that the prevalence of AKI was as low as 0.5%. This increased in patients with severe COVID-19 to 2.9% [13].

In two cohorts the reported incidence of AKI was notably higher. In a cohort of 193 patients, the overall incidence of AKI was 28% and the incidence in severe cases was 66% [41]. In another cohort of 191 patients, the incidence of AKI in non survivors was 50% [53]. In the study by Hu and colleagues, AKI was present in 17 out of all 323 patients (5.3%) however, the incidence of AKI in patients with critical COVID-19 was 38.5%. also in this cohort most patients who had AKI (14 out of 17) had unfavorable outcome [15].

Interestingly, one retrospective study of 116 patients showed that the changes in kidney functions throughout the disease course were subtle; this study included 5 patients on maintenance hemodialysis, all of them had severe disease but survived. In spite the subtle changes in kidney functions, none of patients in this cohort met the defining criteria of AKI, including seven deaths that were reported. This report concluded that AKI and other kidney diseases are not of paramount clinical significance in patients with COVID-19 [43].

The pathogenesis of AKI may be multifactorial. Suggested mechanisms are: direct cytopathic effect on kidney tissues as denoted by the retrieval of the viral RNA from urine samples [4], the cytopathic effect of ACE2 receptors and a cleavage Spike protein in podocytes and proximal tubular cells [45]. This experimental evidence is of paramount importance and can explain proteinuria in patients with COVID-19. Interestingly, the latter experiment reports variable expression of cleaved S protein such that there is low expression in Chinese race as compared to Caucasians. Important pathological evidence was reported by

ție cu cea caucaziană. O dovadă importantă a fost raportată de Diao și colegii, care au confirmat vizualizarea particulelor virale a SARS-CoV-2 în celulele renale tubulare la examenul rinichilor post-mortem [6, 42].

Diferența de tropism a SARS-CoV și SARS-CoV-2 poate fi atribuită afinității diferite cu receptorii ACE2 din rinichi. Hipoxia tisulară, în contextul secreției masive de citokine, este un mecanism important nefropatogen. În câteva cazuri, au fost observate rhabdomioliza și creșterea creatinin-kinazei [13]. Într-un studiu de cohortă, a fost observat că IRA apare ca urmare a leziunii cardiace acute, sugerând ideea că există o relație temporală între IRA și leziunea cardiacă și posibila apariție a sindromului cardio-renal [53]. Într-un raport de caz, a fost descrisă glomeruloscleroza focal segmentală, forma colabantă, la biopsia renală la o pacientă Afro-Americană, care a fost testată pozitiv cu COVID-19. Pacienta s-a prezentat cu stare confuzională și deteriorarea rapidă a funcției renale, iar starea s-a îmbunătățit semnificativ după inițierea dializei [25].

Impactul COVID-19 este acum mai evident, deoarece s-a demonstrat că există o exprimare excesivă atât a receptorilor ACE2, cât și a proteinei de clivare Spike în podocite și celule tubulare proximale [45].

Rinichii – organ vulnerabil în COVID-19

Să considerăm că rinichii sunt vulnerabili și au un risc potențial de a fi afectați în infecția cu COVID-19 [50]. Studiile au arătat că atât 2019-nCoV, cât și SARS-CoV au același receptor celular, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) [14, 54]. În acest fel, expresia ACE2 în diferite organe, țesuturi și tipuri de celule ar putea descoperi riscul potențial pentru infecția 2019-nCoV. ACE2 este prezent la om în celulele epiteliale pulmonare, ale intestinului subțire, cordului, ficatului și rinichilor [26]. În probele de autopsie obținute de la pacienți cu SARS, examenul imunohistochimic a evidențiat virioni SARS-CoV, ARN și antigen în plămân și alte organe, inclusiv, rinichi [12]. Unul din studiile *in vitro* [32] a stabilit că SARS-CoV cu celule epiteliale tubulare proximale prezintă o infecție persistentă și productivă, care a fost, parțial, corelată cu expresia ACE2.

Folosind tehnica state-of-art single cell, Zou *et al.* [55] a stratificat organele în cele cu risc ridicat și cele cu risc scăzut, în funcție de nivelul de expresie al ACE2. În analiza lor, rinichii ar trebui să fie enumerați printre organele cu risc ridicat. Aceste descoperiri indică posibilitatea infectării celulelor renale în 2019-nCoV.

Mecanismul patogenetic al implicării renale este deocamdată neclar [7]. Se presupune că ar rezulta dintr-o combinație de mai mulți factori, așa cum a fost demonstrat de Mubarak și Nasri [29]. Aceste mecanisme ar putea fi, în principal, explicate prin:

- starea de deshidratare, ceea ce duce la insuficiență pre-renală cu necroză tubulară acută;
- alterarea tubulară toxică, indusă de furtuna citokinică sau rhabdomioliză;
- acțiune citopatică, indusă de virusul care atacă receptorii ACE2 exprimați pe celulele renale;

Diao and colleagues. The pathology team managed to confirm the visualization of the SARS-CoV-2 viral particles in the renal tubular cells of post mortem kidney biopsies [6, 42].

The difference in kidney tropism between SARS-CoV and SARS-CoV-2 may be attributed to the affinity to ACE2 receptors in the kidneys. Tissue hypoxia, in the context of massive cytokine secretion is a key nephropathogenic mechanism. Rhabdomyolysis and raised creatinine kinase have been observed in few cases [13].

It was also noticed in one cohort, that AKI occurs later to acute cardiac injury, suggesting a temporal relationship between cardiac injury and AKI and the possible occurrence of cardio renal syndrome [53]. In a recent single case report, collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis was diagnosed on renal biopsy of African American woman, which then tested positive to COVID-19. Patient presented with confusion and rapidly deteriorating kidney functions, she improved markedly with the initiation of dialysis [25].

COVID 19 is now more evident as it has been shown that there is over expression of both ACE2 receptors and a cleavage Spike protein in podocytes and proximal tubular cells [45].

The kidney – an vulnerable organ to COVID-19

Studies have shown that both 2019-nCoV and SARS-CoV shared the same cell entry receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) [50]. In this way, ACE2 expression patterns in different organs, tissues, and cell types could uncover the potential risk to 2019-nCoV infection. ACE2 is expressed in humans in the epithelia of the lung, small intestine, heart, liver, and kidney [26]. In autopsy samples obtained from patients with SARS, immunohistochemical examination revealed SARS-CoV virions, RNA, and antigen in the lung and other organs, including the kidney. One *in vitro* study [32] established that SARS-CoV with proximal tubular epithelial cells showed persistent and productive infection, which was partly correlated with ACE2 expression. Using state-of-art single cell techniques, Zou *et al.* [55] stratified organs into high and low risk according to the expression level of ACE2. In their analysis, the kidney should be listed as high risk. These findings indicate the possibility of 2019-nCoV infection of kidney cells [12].

The pathogenetic mechanism of renal involvement is still unclear [7]. It is supposed to result from a combination of several contributing factors, as clearly summarized by Mubarak and Nasri [29]. These mechanisms could be mainly related to:

- state of dehydration, leading to pre-renal failure with acute tubular necrosis;
- toxic tubular damage, induced by cytokine storm or rhabdomyolysis;
- cytopathic action, induced by the virus that invades ACE2-expressing kidney cells;
- drug-induced nephrotoxicity.

The autoptical practice could give an important contribu-

- nefrotoxicitatea indusă de medicamente.

Experiența bazată pe autopsii ar putea aduce o contribuție importantă la studierea cu atenție a leziunilor histopatologice asociate cu infecția. Examinarea organelor și țesuturilor ar putea clarifica rolul diferitelor toxine patogene în declanșarea leziunilor renale, așa cum s-a întâmplat în mai multe tipuri de glomerulopatii legate de infecții virale, cum ar fi glomerulopatia din HIV. Utilizarea microscopiei electronice de transmisie și scanare pentru identificarea particulelor virale în materialul autoptic a fost raportată în literatura de specialitate [22]. Această metodă ar putea permite investigarea problemei dacă SARS-CoV-2 prezintă un tropism pentru celulele renale specifice și dacă afectarea renală rezultă dintr-un efect citopatic viral direct sau dacă este exclusiv secundară unei afectări sistemice a bolii.

Detectarea recentă a ARN-lui viral în probele de urină susține imperios dovezile de tropism viral pentru țesutul renal, dar ținta specifică nu este deocamdată cunoscută. Studiile ultrastructurale ar putea fi aplicate și pentru examinarea altor organe sau țesuturi, cum ar fi sistemul nervos central. Deși contribuția investigațiilor moleculare este un avantaj incontestabil, nu este mai puțin importantă valoarea microscopiei electronice. Deși analiza moleculară asigură identificarea rapidă a ARN-lui viral, microscopia electronică ar putea avea avantajul de a furniza date morfologice suplimentare privind localizarea virusului în situsurile celulare și subcelulare. Dovada implicării celulare și subcelulare specifice de către microscopia electronică și tehnologia imunogold ne-ar putea permite să înțelegem mai bine modificările specifice ale structurii fine și circuitele biologice, o modalitate puternică de a descoperi abordări terapeutice țintă. Întrebările referitoare la mecanismele patogenetice care stau la baza COVID-19 depășesc răspunsurile de până acum. În

tion to carefully study the histopathological lesions associated with the infection. The examination of organs and tissues could clarify the role of the various pathogenic noxae in triggering kidney damage, as happened in several kinds of glomerulopathies related to viral infections, such as collapsing glomerulopathy during HIV. The use of transmission and scanning electron microscopy for the identification of viral particles in autoptic specimens has been reported in the literature [22]. It could allow us to investigate if SARS-CoV-2 shows a tropism for a specific renal cell and to explore if the kidney damage results from a direct viral cytopathic effect or if it is exclusively secondary to a systemic involvement of the disease.

The recent detection of the viral RNA in urine samples strongly supports the evidence of viral tropism in renal tissue but the specific target is still unknown. The ultrastructural studies could be also applied for the examination of other organs or tissues, such as the CNS. While the contribution of molecular investigations is of undeniable advantage, not less important is the value of EM. Although molecular analysis provides fast identification of the viral RNA, EM could have the advantage to provide additional morphological data concerning the virus localization in cellular and subcellular sites. The evidence of specific cellular and subcellular involvement by EM and immunogold could allow us to better understand specific fine structure changes and biologic circuits, a powerful way to discover target therapeutic approaches. The questions regarding the pathogenetic mechanisms underlying COVID-19 exceed the answers so far. In this complex scenario, pathologists could give an important contribution in unravelling this enigmatic and unpredictable disease, thus supporting an evidence-based practice.

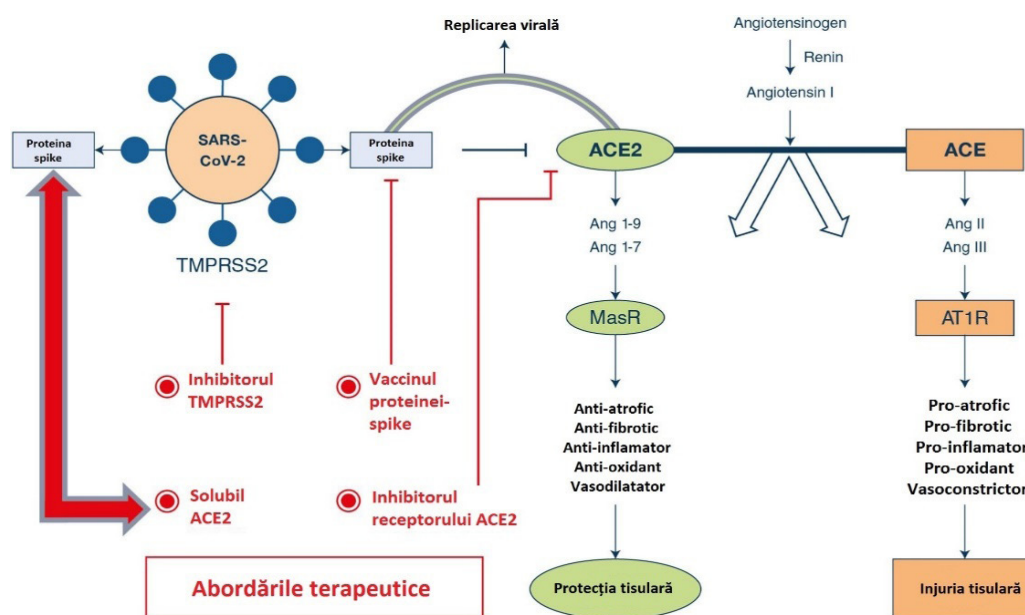


Fig. 1 Abordări terapeutice potențiale pentru COVID-19 mediat de ACE2 în urma infecției SARS-CoV-2 [51].

Fig. 1 Potential therapeutic approaches for ACE2-mediated COVID-19 following SARS-CoV-2 infection [51].

acest scenariu complex, nefropatologii ar putea aduce o contribuție importantă la dezvăluirea acestei boli enigmatice și imprevizibile, susținând, astfel, o practică bazată pe dovezi.

Tratamentul

Tratamentul actual al COVID-19 cu IRA include managementul general și cel de susținere, la fel – terapia de substituție renală. Terapia de susținere și, anume, repausul la pat, suportul nutrițional și fluidic, menținerea tensiunii arteriale și oxigenarea sunt măsuri importante, ca și pentru toți pacienții bolnavi critici. Alte măsuri includ prevenirea și tratarea complicațiilor, prin furnizarea de suport pentru organe afectate, menținerea stabilității hemodinamice și prevenirea infecțiilor secundare. Primordial este considerată eradicarea cât mai precoce a virusului prin indicarea terapiei antivirale care, actualmente intens se cercetează, folosirea plasmei convalescenților. Sunt dovezi și despre eficacitatea cloroquinei/hidroxiclorochinei [15, 52], a inhibitorilor IL-6. Anticorpus monoclonal îndreptat împotriva domeniului RBD (de legare a receptorului) al proteinei S ai MERS-CoV s-a dovedit că are activitate de neutralizare în testele pe placă *in vitro* [34].

Metode extracorporale

Terapia de substituție renală continuă (SRC) a fost folosită cu succes în tratamentul infecțiilor SARS, MERS și sepsis [1, 5]. Hemofiltrarea cu volum mare de 6 l/oră a eliminat citokinele proinflamatorii (IL-6) și a îmbunătățit Scorul secvențial de evaluare a eșecului de organ (SOFA) la ziua a 7-ea la pacienții cu sepsis [9]. Totuși, trebuie evaluat rolul potențial al tehnicilor de terapie extracorporală [36].

Mecanismele potențiale de implicare renală la acești pacienți pot fi împărțite științific în trei aspecte: deteriorarea indusă de citokine, implicarea încrucișată a organelor și efectele sistemice. Aceste mecanisme sunt profund interconectate și au implicații importante pentru terapia extracorporală (Tabelul 1).

Influența citokinelor

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC), denumit și „furtuna citokinelor”, poate apărea în diverse afecțiuni, inclusiv sepsis, sindrom hemofagocitar și în terapia celulară cu antigenul himeric al receptorului T limfocitar (CAR) [31]. Apariția SEC în COVID-19 a fost documentată de la primele rapoarte ale acestei boli [16, 44]. La pacienții cu SEC, IRA poate apărea ca urmare a inflamației intrarenale, permeabilității vasculare crescute, depleției volemicе și cardiomiopatiei, care poate duce la sindrom cardiorenal de tip 1. Sindromul include leziuni endoteliale sistemice, care se manifestă clinic prin efuziuni pleurale, edem, hipertensiune intraabdominală, pierdere lichidiană, reducerea lichidului intravascular și hipotensiune arterială.

IL-6 este considerată a fi cea mai importantă citokină care ar cauza SEC. În rândul pacienților cu COVID-19, concentrația plasmatică a IL-6 este crescută la cei cu sindromul de detresă respiratorie acută [44]. Oxigenarea membranelor

Treatment

The current treatment of COVID-19 with AKI includes general and supportive management and kidney replacement therapy. Supportive care, namely bed rest, nutritional and fluid support, and maintenance of blood pressure and oxygenation are important measures, as for all critically ill patients. Other measures include prevention and treatment of complications by providing organ support, maintaining hemodynamic stability, and preventing secondary infection. Primarily it is considered the eradication of the virus as early as possible by indicating antiviral therapy, which is currently being intensively researched, the use of convalescent plasma; here is also evidence of the efficacy of chloroquine / hydroxychloroquine [15, 52], IL-6 inhibitors. The monoclonal antibody directed against the RBD (receptor binding) domain of the MERS-CoV protein S has been shown to have neutralizing activity in *in vitro* plaque assays [34].

Extracorporeal therapies

Continuous renal replacement therapy (CRS) has been used successfully in the treatment of SARS, MERS and sepsis infections [1, 5]. High volume hemofiltration of 6 l/h eliminated proinflammatory cytokines (IL-6) and improved the Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) on day 7 in patients with sepsis [9]. However, the potential role of extracorporeal therapy techniques needs to be assessed [36].

The potential mechanisms of kidney involvement in these patients can be didactically divided into three aspects: cytokine damage, organ crosstalk and systemic effects. These mechanisms are profoundly interconnected and have important implications for extracorporeal therapy (Table 1).

Cytokine damage

Cytokine release syndrome (CRS), also termed “cytokine storm”, can occur in various conditions including sepsis, haemophagocytic syndrome and chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy [31]. The occurrence of CRS in COVID-19 has been documented since the first reports of this disease [16, 44]. In patients with CRS, AKI might occur as a result of intrarenal inflammation, increased vascular permeability, volume depletion and cardiomyopathy, which can lead to cardiorenal syndrome type 1. The syndrome includes systemic endothelial injury, which manifests clinically as pleural effusions, oedema, intra-abdominal hypertension, third-space fluid loss, intravascular fluid depletion and hypotension.

Pro-inflammatory IL-6 is considered to be the most important causative cytokine in CRS. Among patients with COVID-19, the plasma concentration of IL-6 is increased in those with ARDS [44]. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), invasive mechanical ventilation and continuous kidney replacement therapy (CKRT) can also contribute to cytokine generation. Tocilizumab – the anti-IL-6 monoclonal antibody is widely used to treat SEC in patients who have undergone CAR therapy associated with old age, increased

extracorporală (ECMO), ventilația mecanică invazivă și terapia continuă de substituție renală pot contribui, de asemenea, la generarea citokinelor. Tocilizumab – anticorpus monoclonal anti-IL-6 este utilizat pe scară largă pentru tratarea SEC la pacienții care au fost supuși terapiei CAR asociate cu vârsta înaintată, indicele crescut de masă corporală, diabet zaharat, antecedente de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și o dezvoltare rapidă a insuficienței secvențiale a organelor [33].

Producerea excesivă de citokine este implicată în dezvoltarea leziunilor bidirecționale pulmonare și renale. Epiteliul tubular renal lezat promovează reglarea IL-6, iar în studiile la om și animale, creșterea concentrației serice de IL-6 în IRA a fost asociată cu permeabilitate alveolară-capilară crescută și hemoragie pulmonară [19]. Mecanismul direct al leziunii prin IL-6 asupra celulelor epiteliale și endoteliale pulmonare rămâne de explorat în continuare [19]. Un studiu retrospectiv, efectuat pe 201 pacienți cu pneumonie confirmată cu COVID-19 în China, a arătat că 41,8% au dezvoltat sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) [44]. Vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și diabetul au fost asociate cu dezvoltarea SDRA. Deși concentrația serică mai mare de IL-6 nu a fost un factor de risc pentru dezvoltarea SDRA, totuși, el a fost un factor de risc pentru deces la pacienții care au dezvoltat SDRA. Într-o altă cohortă de 41 de pacienți cu pneumonie confirmată cu COVID-19, prevalența SDRA a fost de 27%, iar cea a IRA a fost de 7% [17]. Concentrația de IL-6 a fost similară între pacienții care au fost internați la Terapie Intensivă (39%) și cei care nu au primit îngrijire la Terapie Intensivă, în timp ce concentrația plasmatică a IL-10 a fost mai mare la pacienții care au fost internați la Terapie Intensivă. O concentrație excesiv de mare de mediatori antiinflamatori ar putea fi dăunătoare, deoarece ar putea predispuce pacientul la o stare de imunosupresie relativă. În mod evident, există o diferență uriașă în prevalența IRA la pacienții cu SDRA secundară pneumoniei cu COVID-19 (4,5%), comparativ cu SDRA din cauza pneumoniei cu alte cauze (68%) [33]. Motivele pentru această diferență încă mai trebuie să fie elucidate. Interdependența inimă-rinichi ar putea contribui, de asemenea, la IRA la pacienții cu COVID-19. De exemplu, cardiomiopatie CRS și miocardita virală acută poate contribui atât la congestie renală, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală, ceea ce duce la o reducere a ratei de filtrare glomerulară. ECMO oferă sprijin atât pentru inimă, cât și pentru plămâni și poate fi utilizat împreună cu SRC. Este recomandabil să se conecteze circuitul SRC direct la aparatul ECMO.

Efecte sistemice

Retenția fluidelor poate duce la un dezechilibru al lichidelor la pacienții cu șoc. O astfel de expansiune are un efect negativ în SDRA, deoarece crește fluxul alveolar-capilar și în IRA, deoarece agravează congestia venei renale. Se presupune că apare o situație similară la pacienții cu COVID-19; cu toate acestea, starea echilibrului hidroelectrolitic nu a fost

body mass index, diabet, a history of heart failure, pulmonary hypertension and rapid development of sequential organ failure [33].

Cytokine overproduction is involved in lung-kidney bidirectional damage. Injured renal tubular epithelium promotes the upregulation of IL-6, and in human and animal studies increased IL-6 serum concentration in AKI was associated with higher alveolar-capillary permeability and pulmonary haemorrhage [19]. The direct mechanism of IL-6 injury to lung epithelial and endothelial cells remains to be further explored [19]. A retrospective study of 201 patients with confirmed COVID-19 pneumonia in China showed that 41.8% developed ARDS and 4.5% developed AKI [44]. Older age, hypertension and diabetes were associated with ARDS development. Although higher serum concentration of IL-6 was not a risk factor for the development of ARDS, it was a risk factor for death in patients who developed ARDS. In another cohort of 41 patients with confirmed COVID-19 pneumonia, the prevalence of ARDS was 27% and that of AKI was 7% [17]. IL-6 concentration was similar between patients who were admitted to the ICU (39%) and those who did not receive ICU care, whereas the plasma concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was higher in patients who were admitted to the ICU. An excessively high concentration of anti-inflammatory mediators might be harmful as it could predispose the patient to a state of relative immunosuppression. Clearly, a huge difference exists in the prevalence of AKI in patients with ARDS secondary to COVID-19 pneumonia (4.5%) compared with ARDS due to pneumonia with other causes (68%) [33]. The reasons for this difference are yet to be elucidated. Heart-kidney crosstalk could also contribute to AKI in patients with COVID-19. For example, CRS cardiomyopathy and acute viral myocarditis can both contribute to renal vein congestion, hypotension and renal hypoperfusion, leading to a reduction in glomerular filtration rate. ECMO provides support to both the heart and the lungs and can be used in conjunction with CKRT. It is advisable to connect the CKRT circuit directly to the ECMO device.

Systemic effects

Fluid retention may lead to positive fluid balance in patients with shock. Such expansion has a detrimental effect in ARDS, as it increases alveolar-capillary leakage, and in AKI, as it worsens renal vein congestion, leading to renal compartment syndrome. We speculate that a similar clinical picture occurs in patients with COVID-19; however, fluid balance status was not reported in the recent publications. Rhabdomyolysis, metabolic acidosis and hyperkalemia can also occur in patients with COVID-19 and are almost always associated with haemodynamic instability. There are encourages the use of CKRT in these patients [31], preferentially with MCO or T cell therapy and is now also being used empirically in patients with severe COVID-19.

Extracorporeal therapies have also been proposed as approaches to remove cytokines in patients with sepsis [10]

raportată în publicațiile recente. Rabdmioliza, acidoza metabolică și hiperkaliemia pot apărea, de asemenea, la pacienții cu COVID-19 și sunt aproape întotdeauna asociate cu instabilitatea hemodinamică. Utilizarea SRC la pacienții cu COVID-19 sever este, deocamdată, empirică [31].

Au fost propuse terapii extracorporeale ca abordări pentru eliminarea citokinelor la pacienții cu sepsis [10] și ar putea fi benefice la pacienții cu boală critică cu COVID-19 [37]. Rațiunea utilizării acestor terapii este îndepărtarea citokinelor, ce ar putea preveni deteriorarea organelor induse de SEC. Patru abordări diferite pot fi utilizate pentru îndepărtarea citokinelor: hemoperfuzia directă cu ajutorul unui sorbent neutro-macroporos; adsorbția plasmatică pe o rășină după separarea plasmei de sângele integral; SRC cu filtre de fibre tubulare cu proprietăți adsorbitive; SRC cu membrane cu cut-off mediu (MCO) sau cu cut-off înaltă (HCO).

Îndepărtarea citokinelor se efectuează, în principal, cu ajutorul unui sorbent neutro-macroporos. Hemoperfuzia trebuie utilizată timp de ≥ 2 ore în 3 zile consecutive. Anticoagulare cu heparină sau citrat ar trebui să fie utilizată în timpul procedurii, împreună cu fluxul de sânge >120 ml/min pentru a preveni coagularea precoce a circuitului. Capacitatea adsorbitivă a cartușului este, de obicei, epuizată după 4 ore și se încheie terapia. Filtre SRC cu membrane speciale (acrilonitril și sulfonat de sodiu plus polietilendiamină sau polimetilmetacrilat) de asemenea, adsorb citokinele. Aceste filtre ar trebui să fie schimbate la fiecare 24 de ore din cauza saturației suprafețelor adsorbitive.

Interrelația organelor interne

Descoperirile recente au confirmat relația strânsă dintre leziunile alveolare și tubulare – axa pulmonaro-renală – în SDRA [33]. În 2019, un studiu retrospectiv, care a inclus 357 de pacienți cu SRDA și care nu au avut boală renală cronică sau IRA înainte de prezentarea SRDA, a raportat că pneumonia a fost cauza SRDA la 83% dintre pacienți, iar 68% dintre pacienți au dezvoltat IRA [33]. Stadiul 3 al IRA a apărut la aproape jumătate dintre pacienții cu insuficiență renală. Vârsta înaintată, severitatea mai mare a bolii, diabetul zaharat și echilibrul pozitiv al lichidelor au fost asociate independent cu dezvoltarea IRA. În plus, severitatea IRA a corelat cu membranele HCO. De notat, în comparație cu membranele HCO (high cut-off), membranele MCO (medium cut-off) au densitate mai mare a porilor, cu uniformitate mai importantă în distribuția dimensiunii porilor în intervalul care permite îndepărtarea eficientă și selectivă a moleculelor mijlocii, cum ar fi mioglobina (17 kDa), IL-6 (21 kDa) și IL-10 (18 kDa). Important, caracteristicile intrinseci, cum ar fi configurația tridimensională, hidrofilitatea, legarea proteinelor și sarcina electrică sunt la fel de importante ca dimensiunea porilor în determinarea clearance-ului cu minimizarea pierderii albuminei.

Infecțiile suprapuse pot apărea la pacienți în timpul unei perioade lungi de tratament în terapia intensivă. Astfel, atunci când lipopolizaharida exprimată în membrana bacteriilor

and could potentially be beneficial in critically ill patients with COVID-19 [37]. The rationale for use of these therapies is that cytokine removal could prevent CRS-induced organ damage. Four different approaches can be used for cytokine removal: direct haemoperfusion using a neutro-macroporous sorbent; plasma adsorption on a resin after plasma separation from whole blood; CKRT with hollow fibre filters with adsorptive properties; and high-dose CKRT with medium cut-off (MCO) or high cut-off (HCO) membranes.

Cytokine removal is mainly carried out using a neutro-macroporous sorbent. Haemoperfusion should be used for ≥ 2 hours on 3 consecutive days. Anticoagulation with heparin or citrate should be used during the procedure along with blood flow >120 ml/min to prevent premature clotting of the circuit. The adsorptive capacity of the cartridge is usually exhausted after 4 hours and the therapy is concluded. CKRT filters with special membranes (acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate plus polyethyleneimine or olymethylmethacrylate) also adsorb cytokines. These filters should be changed every 24 hours owing to the saturation of the adsorptive sites.

Organ crosstalk

Recent findings confirmed the close relationship between alveolar and tubular damage – the lung-kidney axis – in ARDS [33]. In 2019, a retrospective study that included 357 patients with ARDS who did not have chronic kidney disease or AKI before ARDS presentation reported that pneumonia was the cause of ARDS in 83% of patients, and 68% of patients developed AKI [33]. Stage 3 AKI occurred in almost half of the patients with kidney injury. Older age, greater severity of illness, diabetes mellitus and positive fluid balance were independently associated with AKI development. In addition, the severity of AKI was HCO membranes. Of note, compared with HCO membranes, MCO membranes have higher pore density and more uniformity in pore size distribution in the range that enables effective and selective removal of middle molecules such as myoglobin (17 kDa), IL-6 (21 kDa) and IL-10 (18 kDa). Importantly, intrinsic characteristics such as tridimensional configuration, hydrophilicity, protein binding and electrical charge are equally as important as pore size in determining the clearance of solutes while minimizing albumin loss.

Superimposed infections can occur in patients during a long ICU stay. When metabolized by enzymes in the blood, lipopolysaccharide expressed in the membrane of Gram-negative bacteria becomes endotoxin, which can cause septic shock. In the Chinese cohort of 1,099 patients mentioned above, septic shock was present in 11 of 173 (6.4%) patients with severe COVID-19 [46].

It is supposed that septic AKI may occur in such patients and act synergistically with other mechanisms of kidney damage. Haemoperfusion should be used for 2 hours a day for 2 subsequent days. The recommendation for use of anticoagulation during cytokine adsorption also applies to endotoxin adsorption and we suggest a blood flow of around

gram-negative este metabolizată de enzime în sânge, ea devine endotoxină, care poate provoca șoc septic. În cohorta chineză de 1099 de pacienți, șocul septic a fost prezent la 11 din 173 (6,4%) pacienți cu COVID-19 sever [46].

Se presupune că IRA septică poate apărea la astfel de pacienți și să acționeze sinergic cu alte mecanisme de afectare a rinichilor. Hemoperfuzia trebuie utilizată timp de 2 ore pe zi timp de 2 zile consecutive. Recomandarea de utilizare a anticoagulantelor în timpul adsorbției citokinelor se aplică, de asemenea, adsorbției endotoxinelor și se recomandă un flux sanguin de aproximativ 100-120 ml/min. Filtrele SRC cu acrilonitril și sodium metalil sulfonate plus polietilendia-

100-120 ml/min. CKRT filters with acrylonitrile and sodium methallylsulfonate plus polyethyleneimine also have adsorptive capacity for endotoxins. Daily changes of all CKRT filters are recommended irrespective of their composition [23].

A number of studies have analyzed patients' comorbidities. The prevalence of CKD was variable across studies ranging from 0.7 to 6.5% [52]. Only in one cohort of 710 patients, it was reported that 40% of patients had CKD in the form of deranged kidney function, hematuria or proteinuria [4]. Most studies that used regression analysis to predict poor outcome have not identified chronic kidney disease as an

Tabelul 1. Mecanisme potențiale de afectare a rinichilor și strategii de tratament în COVID-19.

Table 1. Chronic kidney disease as a predisposing comorbidity in the event of COVID-19

Căi <i>Pathway</i>	Mecanism de afectare renală <i>Mechanism of kidney damage</i>	Strategia de tratament sugerată <i>Suggested treatment strategy</i>
Leziune mediată citokinică // <i>Cytokine damage</i>		
Sindromul de eliberare de citokine <i>Cytokine release syndrome</i> Generare crescută de citokine datorită ECMO, ventilației mecanice invazive și/sau SRC <i>Increased cytokine generation owing to ECMO, invasive mechanical ventilation and/or CKRT.</i> Sindromul hemafagocitar <i>Haemophagocytic syndrome</i>	Leziuni directe prin citokine <i>Direct cytokine lesion</i>	Îndepărtarea citokinelor utilizând diverse abordări: hemoperfuzie directă cu sorbent neutro-macroporos; adsorbția plasmatică pe rășină după separarea de sângele integral; SRC cu filtre de fibre tubulare cu proprietăți adsorbitive; SRC cu membrane MCO sau HCO. <i>Cytokine removal using various approaches: direct hemoperfusion using a neutro-macroporous sorbent; plasma adsorption on resin after separation from whole blood; CKRT hollow fibre filters with adsorptive properties; high-dose CKRT with MCO or HCO membranes.</i>
Interrelația organelor interne // <i>Organ crosstalk</i>		
Cardiomiopatie și/sau miocardită virală <i>Cardiomyopathy and/or viral myocarditis</i>	Sindromul cardiorenal tip 1 <i>Cardiorenal syndrome type 1</i>	LVAD, ECMO arterio-venos <i>LVAD, arteriovenous ECMO</i>
Distrugere alveolară <i>Alveolar damage</i>	Hipoxie medulară renală <i>Renal medullary hypoxia</i>	ECMO venovenos <i>Venovenous ECMO</i>
Presiunea ridicată în căile respiratorii și hipertensiunea intraabdominală <i>High peak airway pressure and intra-abdominal hypertension</i>	Sindrom de compartiment renal <i>Renal compartment syndrome</i>	ECMO venovenos, îndepărtare extracorporeală de CO ₂ , SRC <i>Venovenous ECMO, extracorporeal CO₂ removal, CKRT</i>
Rabdomioliză <i>Rhabdomyolysis</i>	Toxicitate tubulară <i>Tubular toxicity</i>	SRC utilizând o membrană HCO sau MCO <i>CKRT using a HCO or MCO membrane</i>
Efecte sistemice // <i>Systemic effects</i>		
Bilanț pozitiv al fluidelor <i>Positive fluid balance</i>	Sindrom de compartiment renal <i>Renal compartment syndrome</i>	Ultrafiltrare continuă și diuretice <i>Continuous ultrafiltration and diuretics</i>
Leziuni endoteliale, pierderea de lichid în spațiul al treilea și hipotensiune arterială <i>Endothelial damage, third-space fluid loss and hypotension</i>	Hipoperfuzie renală <i>Renal hypoperfusion</i>	Vasopresoare și repleție volemică <i>Vasopressors and fluid expansion</i>
Rabdomioliză <i>Rhabdomyolysis</i>	Toxicitate tubulară <i>Tubular toxicity</i>	SRC utilizând o membrană HCO sau MCO <i>CKRT using a HCO or MCO membrane</i>
Endotoxine <i>Endotoxins</i>	IRA septică <i>Septic AKI</i>	Îndepărtarea endotoxinei folosind fibre de polisteren funcționalizate cu polimixină-B <i>Endotoxin removal using polystyrene fibres functionalized with polymixin-B</i>

Notă: IRA – insuficiență renală acută; SRC – terapie de substituție renală continuă; ECMO – oxigenare transmembranară extracorporeală; HCO – membrană cu cut-off înalt; LVAD – dispozitiv de asistență a ventricolului stâng; MCO – membrană cu cut-off mediu.

Note: AKI – acute kidney injury; CKRT – continuous kidney replacement therapy; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; HCO – high cut-off; LVAD – left ventricular assist device; MCO – medium cut-off.

mină au, de asemenea, capacitatea adsorbivă pentru endotoxină. Se recomandă schimbul zilnic al tuturor filtrelor SRC, indiferent de compoziția lor [23].

O serie de studii au analizat comorbiditățile pacienților. Prevalența bolii cronice renale (BCR) a fost variabilă, fiind cuprinsă între 0,7 și 6,5% [52]. Doar într-una din cohorte, cea de 710 pacienți, s-a raportat că 40% dintre ei aveau BCR sub formă de funcție renală dereglată, hematurie sau proteinurie [4]. Mai multe studii care au utilizat analiza de regresie pentru prezicerea unui efect nefavorabil, nu au identificat că boala renală cronică să fie un factor important de prognostic [13]. Lipsa menționării BCR printre factorii prognostici ai SARS-CoV-2, denotă faptul că pacienții cu BCR nu prezintă un risc mai mare de infecție cu SARS-CoV-2 [52].

Dar totuși, e cunoscut faptul că pacienții cu boală cronică renală în stadiu final, aflați la hemodializă, au rezistență imună mai slabă față de diverse tipuri de infecții. Impactul infecției cu COVID-19 asupra pacienților hemodializați merită investigații suplimentare. Un studiu a analizat datele a 230 pacienți în Wuhan. Caracteristicile clinice ale pacienților dializați, așa cum au fost raportate în această cohortă, au fost de o expresie moderată. Au fost 7 decese printre pacienții dializați în timpul declanșării focarului de infecție, cu toate acestea, cauzele de deces nu au fost atribuite COVID-19 [30].

Mortalitatea specifică renală cauzată de COVID-19

Principalele cauze ale mortalității la pacienții infectați cu COVID-19 sunt sepsisul și sindromul de detresă respiratorie acută. Acest fapt a fost observat în mai multe cohorte. Într-un studiu prospectiv amplu, s-a demonstrat că dezvoltarea IRA la pacienții infectați cu COVID-19 a fost asociată cu o mortalitate de 4 ori mai mare [4].

În alte rapoarte, cauzele renale specifice nu au fost cele mai comune sau de planul doi după frecvență a mortalității de COVID-19. Într-un studiu retrospectiv pe 101 pacienți cu COVID-19 care nu au supraviețuit, incidența IRA a fost de 23%; nu a existat diferență semnificativă între pacienții care au murit în decurs de 3 zile și pacienții care au murit ulterior în ceea ce privește incidența IRA (25% vs 21%, $p = 0,611$). În această cohortă, IRA a fost a 3-a principală cauză de deces, după cele respiratorii și cardiovasculare.

Într-un singur studiu centralizat în China, boala cronică a rinichilor a fost prezentă la 7 din 323 de pacienți (2%). Creșterea de BUN >88 mmol/l a fost asociată cu creșterea de 2 ori a riscului pentru un rezultat clinic mai rezervat. Nivelul creatininei serice inițiale mai mic de 88 mmol/l s-a asociat cu reducerea consecințelor nefavorabile cu 63%. În alt raport, din 82 de pacienți cu COVID-19 confirmat și care nu au supraviețuit, procentul de IRA a fost de 31% [49].

Prevenirea și atenuarea COVID-19 la pacienții dializați

Până la momentul redactării acestei lucrări, nu exista niciun consens și nicio aprobare formală a vreunei medicații pentru COVID-19 la pacienții dializați. Acest fapt impune utilizarea exhaustivă a tuturor măsurilor de prevenire a

important prognostic factor [13]. The lack of stratification of CKD among the prognostic factors of SARS-CoV, denotes that patients with CKD are not particularly at a higher risk of SARS-CoV-2 infection [52].

However, patients with end stage renal disease on hemodialysis have a lower immunity status to various types of infections. The impact of COVID-19 infection on haemodialysis patients merits further investigations. The only study involved 230 in Wuhan. During COVID-19 outbreak, 37 patients and 4 health care providers became infected. The clinical features of haemodialysis patients as reported in this cohort were mild. 7 deaths occurred among dialysis patients during the outbreak; however causes of death were not attributed to COVID-19 [30].

Renal specific mortality due to COVID-19

The leading causes of mortality in COVID-19 infected patients are sepsis and ARDS. This has been observed in several cohorts. In a large prospective study, it was shown that the development of AKI in patients infected with COVID-19, was associated with four fold increase in the mortality [4].

In other reports, renal specific causes were not the most common or the second most common of mortality of COVID-19. In a retrospective study of 101 non surviving COVID-19 patients, the incidence of AKI was 23%, there was no significant difference between patients who died within 3 days and patients who died later as regards AKI incidence (25% vs 21%, $p = 0.611$). In this cohort AKI was the 3rd leading cause of death after respiratory and cardiovascular causes.

In a single centered study in China, chronic kidney disease was present in 7 out of 323 patients (2%), 4 patients and 3 had non severe disease. The elevation of of BUN >88 mmol/L was associated with 2 fold increase in the chance of poor clinical outcome. Baseline serum creatinine of less than 88 mmol/L was associated with 63% reduction in the development of poor outcome. In another report of 82 non surviving patients with confirmed COVID-19, the AKI percentage was 31% [49].

Prevention and mitigation of COVID-19 among dialysis patients

Up till the time of writing of this paper, there is no consensus and formal approval of any medication for COVID-19. This fact mandates exhausting all measures to prevent the transmission of infection. In this respect, the centers for disease control and prevention (CDC) have issued an interim guideline for hemodialysis centers. The guideline emphasizes the importance of early recognition and isolation of cases while attending their scheduled sessions [24]. This mandate treating confirmed cases of COVID-19 hemodialysis in designated rooms with droplet infection prevention precautions; patients with confirmed or suspected COVID 19 should be separated by 6 feet distance (1,80 meters).

The instructions for hemodialysis patients should be centralized around reporting any new symptoms of fever,

transmiterii infecției. În acest sens, Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) au emis un ghid provizoriu pentru centrele de hemodializă. Ghidul subliniază importanța recunoașterii timpurii și izolarea cazurilor [24]. Acesta mandatează tratarea cazurilor confirmate de COVID-19 cu hemodializă în camere desemnate, cu măsuri de prevenire a infecțiilor cu răspândire prin picături; pacienții cu COVID-19 confirmat sau suspectat trebuie separați printr-o distanță de 6 picioare (1,80 metri).

Instrucțiunile pentru pacienții aflați la hemodializă ar trebui să fie centralizate în jurul semnalării oricăror noi simptome de febră, tuse. Pacienții trebuie să fie instruiți cu privire la utilizarea corectă a măștilor de față și utilizarea șervețelelor în timpul strănutului sau tusei pentru prevenirea răspândirii infecției [2].

Este de anticipat o presiune extraordinară asupra unităților de hemodializă. În paralel, există o serie de sugestii de corespundere a resurselor. Aceste sugestii practice vizează reducerea suprasolicității asupra unităților de hemodializă. Una dintre sugestiile posibile este schimbarea formei regimului de dializă de trei ori pe săptămână la două ori pe săptămână.

Concluzii

Evoluțiile medicamentelor au permis vindecarea multor boli și maladii induse de infecții. Anti-microbienele și vaccinările au protejat ființele umane de multe boli transmisibile. În mod clasic, BCR nu este considerată o maladie transmisibilă [39], diabetul și hipertensiunea arterială fiind etiologiile cele mai comune. Bolile cronice glomerulare și interstițiale sunt și în continuare printre principalele cauze, în particular, în regiunile în curs de dezvoltare și cele subdezvoltate ale lumii [20].

Infecțiile prin diferite mecanisme provoacă un șir de boli renale, care variază de la IRA, glomerulonefrită acută și cronică, nefrite interstițiale, pielonefrită și uropatii, de multe ori obstructive. Asocierea dintre diverși agenți infecțioși a fost constatată în numeroase sindroame renale, inclusiv, BRC de etiologie necunoscută, raportată în diverse părți ale lumii.

Mulți pacienți cu IRA progresează spre BRC, adică, de la anomaliile urinare asimptomatice – proteinurie, hematurie, acidificare urinară și defecte de concentrare până la faza terminală a BCR, care necesită dializă sau transplant renal [7, 54].

În anumite părți ale lumii, unde infecțiile rămân frecvente în rândul populației, contribuția directă și indirectă a infecțiilor la dezvoltarea și progresia disfuncției renale nu poate fi subestimată. Controlul infecțiilor în multe părți ale lumii este limitat din cauza sărăciei, comportamentului social, densității mari a populației, defrișării, accesului inadecvat la apă potabilă sigură și a unui serviciu medical precar [21]. Reactivarea unor diverse infecții și apariția noilor microorganisme este o tendință mai recentă în lumea dezvoltată, conducând la provocări diagnostice și rezultate incerte [28].

Penuria datelor nu permit o evaluare exactă a impactului

cough. Patients should be instructed on the proper use of face masks and using tissues when sneezing or coughing to prevent spread of infections [2].

There is an anticipated extraordinary strain on hemodialysis facilities. In parallel, there are a number of suggestions to match the resources. These practical suggestions aim at reduction of the strain on hemodialysis units. One of the possible suggestions is changing the dialysis regimen from three times weekly to twice weekly.

Conclusions

Evolutions in medicines led to cure of many diseases and infection related diseases are one of them. Anti-microbials and vaccinations prevented human beings from many communicable diseases. Classically, CKD is considered a non-communicable disease [39], and diabetes and hypertension are common etiologies. Chronic glomerular and interstitial diseases are still amongst the leading causes especially in developing and underdeveloped parts of the world [20].

Infections by various mechanisms cause spectrum of renal disease ranging from AKI, acute and chronic GN, interstitial nephritis, pyelonephritis and many times obstructive uropathies. Association of various infectious agents has been implicated in many renal syndromes including CKD of unknown etiology (CKDu) reported from various parts of the world.

Many patients with AKI progress to CKD i.e., form asymptomatic urinary abnormalities i.e., proteinuria, hematuria, urinary acidification and concentration defects to ESRD requiring dialysis or renal transplantation [7, 54].

In parts of the world where infections remain common in the population, the direct and indirect contribution of infections on development and progression of renal dysfunction cannot be underestimated. Infection control practices in large parts of the world is limited by poverty, social behavior, high population density, deforestation, inadequate access to safe drinking water and poor health care facilities [21]. Re-emergence of various infections has been a recent pattern in the developed world leading to uncertain diagnostic challenges and the outcomes [28].

Limited data in literature limits an accurate assessment of impact of infections on prevalence of kidney disease. Early detection and aggressive treatment of infections with effective anti-microbial agents may limit the degree of renal injury. Many forms of infectious AKI may be prevented by effective vector control practices. Proper referral and follow-up is imperative to identify those with higher risk of progressive renal disease.

Authors` contribution

All authors equally participated in elaboration and writing of manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

infecțiilor asupra prevalenței bolilor renale. Depistarea precoce și tratamentul agresiv al infecțiilor cu agenți anti-microbieni eficienți pot limita gradul de leziune renală. Multe forme de IRA infecțioase pot fi prevenite prin practici eficiente de control vectorial. Recomandarea și urmărirea corespunzătoare este imperativă pentru a identifica pe cei cu risc mai mare de boală renală progresivă.

Contribuția autorilor

Toți autorii au participat în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

- Arabi Y, Arifi A, Balkhy H. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann. Intern. Med.*, 2014; 160: 389-397. doi:10.7326/M13-2486.
- Basile C, Combe C, Pizzarelli F. *et al.* Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2020; doi:10.1093/ndt/gfaa069.
- Chawla L, Kimmel P. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.*, 2012; 82 (5): 516-524. doi:10.1038/ki.2012.208.
- Cheng Y, Luo R, Wang K. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.*, 2020; 97 (5): 829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Chu K, Tsang W, Tang C. *et al.* Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.*, 2005; 67 (2): 698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
- 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*, 2020; doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
- Fortarezza F, Id F, Pezzuto I. COVID-19 nephropathy: what could pathologist say? *J Nephropathol*, 2020; 9 (4): 32. doi:10.34172/jnp.2020.32.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.*, 2020; 14 (1). doi:10.5582/BST.2020.01047.
- Ghani R, Zainudin S, Ctkong N. *et al.* Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology*, 2006; 11 (5): 386-393. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00600.x.
- Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol.*, 2019; 39 (5): 505-514. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
- Gorbalenya A, Baker S, Baric R. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. February 2020: 2020.02.07.937862. doi:10.1101/2020.02.07.937862.
- Gu J, Gong E, Zhang B. *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005; 202 (3): 415-424. doi:10.1084/jem.20050828.
- Guan W, Ni Z, Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; 382 (18): 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, Mueller M, Drosten C, Poehlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.01.31.929042.
- Hu L, Chen S, Fu Y. *et al.* Risk factors associated with clinical outcomes in 323 covid-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv*, 2020: 2020.03.25.20037721. doi:10.1101/2020.03.25.20037721.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *www.thelancet.com*. 2020; 395: 497. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Hui D, Azhar E, Madani T. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.*, 2020; 91: 264-266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- Husain-Syed F, Slutsky A, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2016; 194 (4): 402-414. doi:10.1164/rccm.201602-0420CP.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013; 382 (9888): 260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- Jha V, Prasad N. CKD and infectious diseases in Asia Pacific: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis.*, 2016; 68 (1): 148-160. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.017.
- Kataoka M, Ishida K, Ogasawara K. *et al.* Serial section array scanning electron microscopy analysis of cells from lung autopsy specimens following fatal A/H1N1 2009 pandemic influenza virus infection. *J. Virol.*, 2019; 93 (19). doi:10.1128/JVI.00644-19.
- Klein D, Foster D, Walker P. *et al.* Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.*, 2018; 44 (12): 2205-2212. doi:10.1007/s00134-018-5463-7.
- Kliger A, Silberzweig J. Mitigating risk of COVID-19 in dialysis facilities. *Clin J Am Soc Nephrol.*, March 2020. doi:10.2215/CJN.03340320.
- Larsen C, Bourne T, Wilson J, Saqqa O, Sharshir M. Collapsing glo-

- merulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Reports.*, 2020. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.002
26. Li W, Wong S, Li F *et al.* Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol.*, 2006; 80 (9): 4211-4219. doi:10.1128/jvi.80.9.4211-4219.2006
 27. Mehta R, Cerdá J, Burdmann E. *et al.* International Society of Nephrology's initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.*, 2015; 385 (9987): 2616-2643. doi:10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
 28. Morens D, Folkers G, Fauci A. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.*, 2004; 430 (6996): 242-249. doi:10.1038/nature02759.
 29. Mubarak M, Nasri H. Covid-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. *J Nephrothol.*, 2020; 9 (3): e21-e21. doi:10.34172/jnp.2020.21.
 30. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys, 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.03.001.
 31. Neelapu S, Tummala S, Kebriaei P. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.*, 2018; 15 (1): 47-62. doi:10.1038/nrclinonc.2017.148.
 32. Pacciarini F, Ghezzi S, Canducci F. *et al.* Persistent replication of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol.*, 2008; 82 (11): 5137-5144. doi:10.1128/jvi.00096-08.
 33. Panitchote A, Mehkri O, Hasting A. *et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Int Care.*, 2019; 9 (1): 74. doi:10.1186/s13613-019-0552-5.
 34. Park B, Maharjan S, Lee S. *et al.* Generation and characterization of a monoclonal antibody against MERS-CoV targeting the spike protein using a synthetic peptide epitope-CpG-DNA-liposome complex. *BMB Rep.*, 2019; 52 (6): 397-402. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.6.185.
 35. Putzu A, Fang M, Boscolo Berto M. *et al.* Blood purification with continuous veno-venous hemofiltration in patients with sepsis or ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.*, 2017; 83 (8): 867-877. doi:10.23736/S0375-9393.17.11946-2.
 36. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.*, 2020. doi:10.1038/s41581-020-0284-7.
 37. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.*, 2020; 49 (3): 255-258. doi:10.1159/000507039.
 38. Shi Q, Zhao K, Yu J. *et al.* Clinical characteristics of 101 non-surviving hospitalized patients with COVID-19: a single center, retrospective study. *medRxiv.*, 2020. doi:10.1101/2020.03.04.20031039.
 39. Tonelli M, Agarwal S, Cass A. *et al.* How to advocate for the inclusion of chronic kidney disease in a national noncommunicable chronic disease program. *Kidney Int.*, 2014; 85 (6): 1269-1274. doi:10.1038/ki.2012.488.
 40. Venkatachalam M, Weinberg J, Kriz W, Bidani A. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.*, 2015; 26 (8): 1765-1776. doi:10.1681/ASN.2015010006.
 41. Volunteers A-2019-nCoV, Li Z, Wu M. *et al.* Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv.* March, 2020: 2020.02.08.20021212. doi:10.1101/2020.02.08.20021212.
 42. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94 (7). doi:10.1128/jvi.00127-20.
 43. 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.*, March 2020: 1-6. doi:10.1159/000507471.
 44. Wu C, Chen X, Cai Y. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 45. 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.*, March 2020: 1-3. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.
 46. Yan S, Song X, Lin F. *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Hainan, China. *medRxiv.* March 2020: 2020.03.19.20038539. doi:10.1101/2020.03.19.20038539.
 47. Yang Y, Shi J, Ge S. *et al.* Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *medRxiv.* March 2020: 2020.03.16.20036780. doi:10.1101/2020.03.16.20036780.
 48. Yeung M, Yao Y, Jia L. *et al.* MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nat Microbiol.*, 2016; 1 (3). doi:10.1038/nmicrobiol.2016.4.
 49. Zhang B, Zhou X, Qiu Y. *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.02.26.20028191.
 50. Zhang F, Liang Y. The potential risk of kidney vulnerable to novel coronavirus 2019 infection. *Am J Physiol Renal Physiol.*, May 2020. doi:10.1152/ajprenal.00085.2020.
 51. Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.*, 2020; 46 (4): 586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
 52. Zhao W, Yu S, Zha X. *et al.* Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020: 2020.03.13.20035436. doi:10.1101/2020.03.13.20035436.
 53. 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.*, March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 54. Zhou P, Yang X, Wang X. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.*, 2020; 579 (7798): 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
 55. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.*, 2020. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
 56. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).