

اثرات کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ بر کلیه: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۶ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۲/۰۱

پگاه خالص^۱، سارا مینائیان^۲، احمد توکلی^{۳*}

۱- گروه باکتری‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۲- مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، پژوهشکده ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، پژوهشکده ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال.

تلفن: ۰۲۱-۶۴۳۵۲۱۳۹

E-mail: Tavakoli.a@iums.ac.ir

بیماری کووید-۱۹ در سطح جهان گسترده شده و منجر به میزان قابل ملاحظه‌ای از موارد ابتلا و مرگ‌ومیر در دنیا شده است. کووید-۱۹ عمدتاً به‌عنوان یک بیماری تنفسی در نظر گرفته می‌شود، با این حال از آنجایی که کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) می‌تواند از طریق گیرنده خود یعنی آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ که به فراوانی در کلیه‌ها حضور دارد، وارد سلول‌های کلیوی شود، کلیه‌ها نیز ممکن است به‌عنوان یکی از اهداف مهم عفونت کروناویروس در نظر گرفته شوند. پیگیری و تحت نظر قرار دادن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از لحاظ بروز آسیب‌های کلیوی حایز اهمیت می‌باشد و اقدامات درمانی به موقع باعث حصول نتایج بالینی بهتر خواهند شد. آسیب کلیوی القا شده توسط SARS-CoV-2 چندعلیتی می‌باشد. این ویروس مستقیماً قادر است تا سلول‌های توبولار پروگزیمال و پودوسیت‌های کلیوی را آلوده کرده و براساس مسیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ می‌تواند منجر به نکروز حاد توبولار، ترشح پروتئین در داخل کپسول بومن، گلودمولوپاتی و آسیب میتوکندریایی شود. از تنظیم خارج شدن پاسخ‌های ایمنی ناشی از کروناویروس که شامل طوفان سایتوکینی، سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ و لنفوپنی می‌باشد نیز از دیگر عوامل ایجاد آسیب حاد کلیوی محسوب می‌شوند. همچنین برهم‌کنش بین ارگان‌های بدن، اختلال در عملکرد اندوتلیال، افزایش فعالیت انعقادی، رابدومیولیز و سپسیس نیز از مکانیسم‌های بالقوه دیگر در ایجاد آسیب حاد کلیوی می‌باشند. نوشتار حاضر به بررسی نقش هر کدام از عوامل فوق در بروز آسیب حاد کلیوی در بیماران مبتلا به کروناویروس می‌پردازد.

کلمات کلیدی: آسیب حاد کلیوی، کووید-۱۹، کلیه، کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲.

تکرشته‌ای می‌باشد. این ویروس‌ها می‌توانند حیوانات مختلفی از جمله چهارپایان اهلی، حیوانات خانگی و پرندگان را آلوده کند که این امر در نهایت منجر به آسیب رسانی به دستگاه تنفس، کلیه، روده، سیستم قلبی-عروقی و سیستم عصبی می‌شود.^{۱،۲} کروناویروس در انسان‌ها معمولاً باعث علائم و نشانه‌های تنفسی و گوارشی از سرماخوردگی‌های عادی تا بیماری‌های شدیدتر مثل برونشیت، پنومونی، سندرم زجر تنفسی، اختلال در سیستم انعقادی، نارسایی ارگان‌ها و در نهایت مرگ می‌شود.^{۳،۴} کروناویروس سندرم حاد

شکلی از یک پنومونی عجیب در اواخر دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین پدیدار شد. در تاریخ ۷ ژانویه ۲۰۲۰، دانشمندان چینی برای اولین بار موفق به جداسازی ویروس شدند. در تاریخ ۱۱ فوریه ۲۰۲۰، کروناویروس جدید به‌طور رسمی به‌صورت کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) و بیماری حاصل از آن، کووید-۱۹ (COVID-19) نام‌گذاری شد.^{۱،۲} کروناویروس در خانواده بزرگ کروناویروس‌ها شامل ویروس‌های زئونوتیک (Zoonotic) (مشترب بین انسان و حیوان) دارای ماده ژنتیکی ریبونوکلیک اسید

برای ورود ویروس در کلیه فراهم می‌کند.^{۱۷-۱۹} دو مسیر در مورد ورود کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ به داخل سلول‌ها پیشنهاد شده است که شامل مسیر غیراندوسیتیک (مسیر ادغامی) (Fusion) و مسیر اندوسیتیک می‌باشد. مسیر غیراندوسیتیک از طریق دومینی به نام دومین متصل شونده به گیرنده (Receptor binding domain) که بر روی سطح پروتئین اسپایک (S) (Spike) ویروس قرار دارد، انجام می‌شود که وظیفه آن، اتصال ویروس به گیرنده خود (آنزیم مبدل آنژیوتانسین -۲) می‌باشد. پس از اتصال، پروتئین اسپایک در فرآیندی به نام اصلاح پروتئین اسپایک (S protein priming) توسط TMPRSS2 برش می‌خورد. در اثر این فرآیند، ادغام پوشش ویروس با غشای سلول میزبان تسهیل شده و ژنوم ویروس به همراه پروتئین‌های همراه آن به داخل سیتوپلاسم رها می‌شوند.^{۲۰}

این ویروس جهت ورود از یک مسیر جایگزین نیز می‌تواند استفاده کند که در این مسیر، کمپلکس ویروس و گیرنده آن، به صورت متصل به هم به داخل اندوزوم وارد می‌شوند. در ابتدا ویروس به داخل اندوزوم‌های اولیه وارد شده و پس از آن با ورود یون‌های هیدروژن، pH داخل اندوزوم‌ها اسیدی شده و به اندوزوم‌های ثانویه تبدیل می‌شوند. در اثر اسیدی شدن محیط داخل اندوزوم‌ها، کاتپسین‌ها فعال شده و منجر به شروع فرآیند اصلاح پروتئین اسپایک می‌گردند که در نتیجه آن، غشای اندوزوم با پوشش ویروس ادغام شده و ژنوم ویروس به همراه پروتئین‌های همراه آن به داخل سیتوپلاسم رها می‌شوند. مسیر اندوسیتیک، مسیر غالب و انتخابی کرونا ویروس در سیستم کشت سلولی و مسیر غیراندوسیتیک، مسیر غالب و انتخابی در بدن انسان می‌باشد.^{۲۱} ویروس‌ها توسط جریان خون از ریه وارد آرتریول‌ها و از آنجا به کاپیلاری‌های گلومرول وارد می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال، اولین سلول‌هایی هستند که با ویروس مواجهه داشته و آلوده می‌شوند که این موضوع از طریق مطالعات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی به تایید رسیده است.^{۲۲} ویروس در ادامه پس از آلوده کردن سلول‌های اندوتلیال، از سد فیلتراسیون گلومرولی عبور کرده و پودوسیت‌ها، فضای مزانشیم و در نهایت کل کپسول بومن را آلوده می‌کند. پس از آن ویروس، خود را به فضای توبول‌های پروگزیمال رسانده که در این فضا، سلول‌های اپی‌تلیال غنی از گیرنده کروناویروس حضور داشته که این سلول‌ها را نسبت به عفونت مستعد می‌کند (شکل ۱).^{۲۳}

تنفسی ۲ معمولاً ریه‌ها را درگیر می‌کند. با این حال، این ویروس توانایی آلوده کردن سایر اندام‌های بدن از قبیل روده، کلیه، قلب و مغز را نیز دارد.^{۲۰-۲۱} اختلالات کلیوی در شمار زیادی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مشاهده شده است. در ابتدا درگیری‌های کلیه ناچیز در نظر گرفته می‌شد و توجه به بروز آسیب‌های حاد کلیوی توسط این ویروس، بسیار کم بود.^{۱۱} با این حال مطالعات بعدی در چین، آمریکا و انگلستان، میزان بروز آسیب حاد کلیوی (Acute Kidney Injury) ایجاد شده توسط این ویروس را بین ۱۷ تا ۴۳٪ از بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند. همچنین بروز آسیب حاد کلیوی در افرادی که وضعیت بحرانی‌تری از بیماری را تجربه کرده‌اند به میزان قابل‌توجهی بالاتر بوده و در حدود ۶۱ تا ۷۶٪ گزارش شده است.^{۱۲}

تاکنون چندین مکانیسم احتمالی مطرح شده است که کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ از طریق آنها به کلیه آسیب می‌زند. این مکانیسم‌ها عبارتند از اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس، آسیب به واسطه سیستم ایمنی، رابدومیولیز (Rhabdomyolysis)، طوفان سایتوکینی، اختلال در سیستم انعقادی، آسیب به عروق کوچک و مکالمه بین ارگان‌ها (Organ crosstalk).

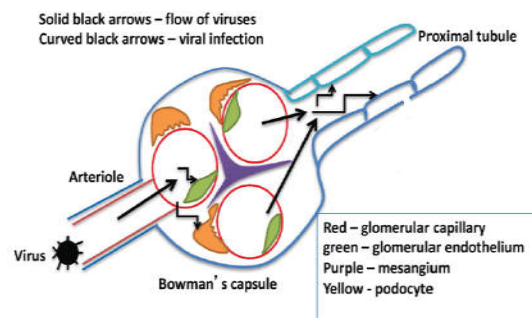
۱- آسیب کلیوی توسط اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس: کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ با اثرگذاری مستقیم بر روی سلول‌های کلیه، می‌تواند منجر به بروز آسیب حاد کلیوی شود.^{۱۴،۱۵} این موضوع با جداسازی ذرات کروناویروسی از ادرار بیماران کووید-۱۹ به تایید رسیده است. پروتئین‌های نوکلئوکسپید کروناویروسی در ساختارهای توبولار کلیوی و همچنین ذرات شبه ویروسی در پودوسیت‌ها (Podocyte) و سلول‌های اپی‌تلیال توبولار کلیوی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مشاهده شده است.^{۱۵} آسیب کلیوی ایجاد شده توسط این ویروس، به واسطه گیرنده آن یعنی آنزیم مبدل آنژیوتانسین -۲ (ACE2) صورت می‌گیرد که میزان بیان آن در کلیه، حدود ۱۰۰ برابر بیشتر از ریه می‌باشد.^{۱۶،۱۷} مطالعات نشان داده است که اجزای سلولی مورد نیاز برای ورود ویروس نظیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین -۲ و یک سرین پروتئاز سلولی به نام TMPRSS2 و کاتپسین‌ها به میزان بالایی در کلیه بیان می‌شوند. افزون‌بر آن، بیان همزمان آنزیم مبدل آنژیوتانسین -۲ و TMPRSS2 در پودوسیت‌ها و سلول‌های پروگزیمال توبولار کلیه، شرایط مناسب را

۲- آسیب کلیوی توسط سیستم ایمنی: آسیب کلیوی مرتبط با کووید-۱۹ یک نکرز حاد توپولار است که از دو طریق مستقیم و غیر مستقیم القا می‌شود. در روش مستقیم، سلول‌ها با کروناویروس آلوده و تکثیر ویروسی در این سلول‌ها رخ می‌دهد. در روش غیرمستقیم نیز آسیب کلیوی از طریق مکانیسم‌های کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شود (شکل ۲). بررسی هیستوپاتولوژیکی انجام شده بر روی نمونه‌های کلیه بیماران کوویدی مبتلا به نارسایی کلیوی، آنتی‌ژن‌های ویروسی را در سیتوپلاسم سلول‌های توپولار نشان داده است. همچنین حضور گسترده‌ای از ماکروفاژهای CD68+ در فضای توپولو ایتترستیشیال و رسوب C5b-9 یا کمپلکس حمله به غشا (Membrane attack complex) در سلول‌های اپی‌تلیال توپولار مشاهده شده است.^{۲۵-۲۷}

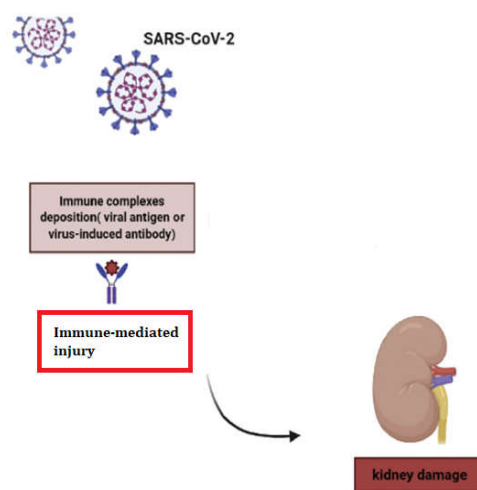
سیستم ایمنی بدن عضو مهمی است که تحت تأثیر عفونت SARS-CoV-2 قرار می‌گیرد. در طول عفونت SARS-CoV-2، تعداد نوتروفیل‌ها، لکوسیت‌ها و نسبت نوتروفیل-لنفوسیت‌ها در بیماران مبتلا به COVID-19 شدید در مقایسه با بیماران مبتلا به COVID-19 خفیف به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.^{۲۸}

۳- آسیب کلیوی توسط رابدومیلیز: رابدومیلیز به معنی تخریب عضلات اسکلتی می‌باشد. رهایی محصولات حاصل از تجزیه عضلات اسکلتی به داخل خون که پس از رابدومیلیز رخ می‌دهد، می‌تواند منجر به آسیب حاد کلیوی شود.^{۲۹، ۳۰} در طی فرآیند رابدومیلیز، رهایی مقادیر زیادی از میوگلوبین حاصل از تخریب سلول‌های ماهیچه‌ای به داخل خون، منجر به آسیب و اختلال در عملکرد کلیه می‌شود. مکانیسم‌های سمیت میوگلوبین بر روی کلیه شامل تنگی عروق کلیوی، تشکیل سیلندرها داخل توپولی (Intratubular casts) و سمیت مستقیم میوگلوبین بر روی سلول‌های توپولار کلیه می‌باشد که در نهایت این پروسه‌ها منجر به نکرز حاد توپولار در کلیه می‌شود (شکل ۳).^{۳۰}

مکانیسم‌های مولکولی مختلفی که منجر به رابدومیلیز توسط ویروس‌ها می‌شوند عبارتند از تهاجم مستقیم ویروس به سلول به دلیل حضور گیرنده ویروس در سلول ماهیچه، طوفان سایتوکینی که به دنبال آن آسیب بافتی رخ می‌دهد و در نهایت تخریب مستقیم غشای سلول ماهیچه توسط توکسین‌های ویروسی در گردش.^{۳۱، ۳۲} در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، رابدومیلیز به عنوان یک تظاهر بالینی

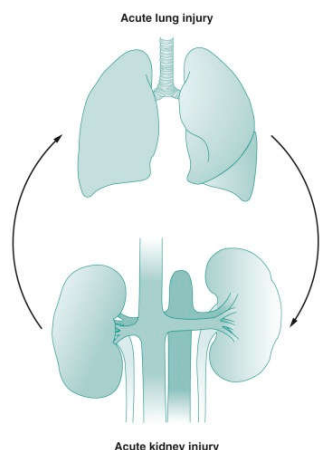


شکل ۱: مسیر عفونت زایی مستقیم ویروس SARS-CoV-2 در کپسول بومن.^{۳۳}

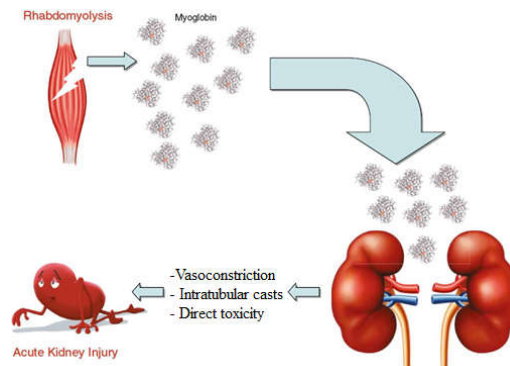


شکل ۲: مسیر آسیب کلیوی ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV-2 از طریق سیستم ایمنی

در نهایت، وجود SARS-CoV-2 در ادرار نشان می‌دهد که توپول‌های کلیوی مستقیماً در معرض ویروس هستند و ممکن است مستقیماً با ویروس تعامل داشته باشند.^{۲۴} بنابراین، ویروس ممکن است از طریق گردش خون وارد مویرگ‌های گلومرولی شود و سپس به سلول‌های پودوسیت حمله کند یا وارد مایع توپول کلیوی شود تا با گیرنده‌های توپول‌های پروگزیمال تماس پیدا کند.^{۲۰}



شکل ۴: محور ریوی-کلیوی و آسیب دو طرفه ریوی-کلیوی در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹



شکل ۳: مسیر آسیب کلیوی ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV-2 از طریق رابدومیلیز

قادر به کشتن ویروس نباشد، بلکه در مواردی می‌تواند با کشتن تعداد زیادی از سلول‌های نرمال به اندام‌ها آسیب زند.^{۳۵} عفونت با کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ می‌تواند با پاسخ ایمنی التهابی بیش از حد همراه باشد که طی آن گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) تولید می‌شود. این گونه‌های فعال اکسیژن از طرفی می‌توانند منجر به مرگ سلولی شده و از طرفی دیگر باعث سنتز مولکول‌هایی از جمله NLRP3 و NF- κ B شوند که این دو در افزایش تولید سایتوکین‌ها و به راه افتادن طوفان سایتوکینی نقش دارند. طوفان سایتوکینی ایجاد شده از طریق تهاجم ایمنی در نهایت باعث سندرم زجر تنفسی (Acute respiratory distress syndrome)، سپسیس (Sepsis)، سندرم اختلال عملکرد چند ارگانی (Multiple organ dysfunction syndrome) و در نهایت مرگ فرد می‌شود.^{۳۶} اینترلوکین‌ها مانند اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۱۷ و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) از طریق آسیب به اپی‌تلیوم تنفسی، نقش بسیار مهمی در آسیب ریوی در بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی دارند.^{۳۷}

۵- آسیب کلیوی توسط اختلال در سیستم انعقادی و عروق کوچک: رهایی فاکتورهای التهابی و شرایط التهابی بیش از حد، می‌تواند باعث به راه افتادن آبشار انعقادی شده و زمینه را برای انعقاد غیرعادی فراهم کند. این امر نتیجه افزایش تولید فاکتورهای

مطرح بوده و می‌تواند در ایجاد آسیب‌های حاد کلیوی نقش داشته باشد.^{۳۸،۳۹} رابدومیلیز در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به چند علت رخ می‌دهد. این عوامل شامل اثرات سایتوتوکسیک مستقیم کروناویروس بر روی سلول‌های ماهیچه‌ای، کاهش اکسیژن بافتی حاصل از عفونت و عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشند.^{۴۰} رابدومیلیز به عنوان یکی از یافته‌های رایج در بیماران بستری شده در بیمارستان با عفونت کووید-۱۹ مطرح می‌باشد و براساس یافته‌های یکی از مطالعات اخیر، میزان بروز آن ۹/۲٪ است.^{۴۱}

۴- آسیب کلیوی توسط سایتوکین‌ها: در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، آسیب کلیوی می‌تواند در اثر التهاب ناشی از طوفان سایتوکینی ایجاد شود. این طوفان سایتوکینی در ارتباط با یک فرآیند التهابی است که از یک اندام خاص نظیر ریه شروع شده و توسط جریان خون به سایر اندام‌های بدن منتشر می‌شود. این فرآیند التهابی می‌تواند باعث اختلال در عملکرد اندام‌های مختلف شود. فرآیندهای جبرانی کتتری، بلافاصله پس از ایجاد التهاب آغاز شده و در بیشتر موارد می‌توانند عملکرد بافت و یا ارگان را به حالت طبیعی خود برگردانند. با این حال زمانی که یک التهاب شدید منجر به آسیب موضعی به یک بافت می‌شود، بهبودی معمولاً از طریق فیبروز رخ می‌دهد که این امر می‌تواند اختلال مادام‌العمر در عملکرد آن اندام ایجاد کند. در واقع زمانی که طوفان سایتوکینی رخ می‌دهد، سیستم ایمنی ممکن است

لخته‌کننده از کبد در اثر تحریک سایتوکینی مداوم می‌باشد.^{۴۰-۳۸} بیشتر بیماران درگیر با عفونت شدید کروناویروس، افزایش فعالیت انعقادی و انعقاد منتشر داخل عروقی را از خود نشان می‌دهند.^{۴۱ و ۴۲} سطوح پلاسمایی بالای پروتیین واکنش گر C، فیبرینوژن، دی دایمر و فریتین در ارتباط با ترومبوسیتوپنی هستند که در این بیماران گزارش شده‌اند.^{۴۳ و ۴۴} در نهایت آسیب کلیوی در اثر تشکیل گسترده میکروترومبی (Microthrombi) رخ می‌دهد. انتشار ویروس به جریان خون باعث به راه افتادن پاسخ التهابی شده که این پاسخ در برخی مواقع، ناهنجار و منجر به تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر اینترلوکین ۱- بتا، اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۶، فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا و فاکتور رشد گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها می‌شود.

سایتوکین‌های پیش‌التهابی و عفونت اندوتلیال با کروناویروس از دو مسیر منجر به فعالیت انعقادی بیش از حد می‌شوند. این دو مسیر شامل افزایش فعالیت مواد پیش انعقادی نظیر فاکتور بافتی (Tissue Factor)، p-سلکتین، فاکتور هشت، فیبرینوژن و فاکتور وان ویلبراند (Von willebrand factor) و کاهش مواد ضدانعقادی نظیر ترومبومدولین (Thrombomodulin)، گیرنده پروتیین C اندوتلیال و کاهش فرآیند فیبرینولیز می‌باشد. در نهایت کمبود اکسیژن و عدم تحرک بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ محرکی برای شروع ترومبوز است.^{۴۵} پودوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال واقع در گلوومرول به‌عنوان نواحی اختصاصی برای شروع عفونت ویروسی شناسایی شده‌اند. کروناویروس پس از آلوده کردن پودوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، باعث اختلال در عملکرد سد فیلتراسیون گلومرولی می‌شوند، در نتیجه، بازجذب خون و پروتیین‌های موجود در این فضا به درستی انجام نشده و این امر می‌تواند منجر به هم‌آچوری و پروتیینوری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ گردد. عفونت سلول‌های اندوتلیال با ویروس می‌تواند هموستاز سیستم کاپیلاری گلومرولی را تغییر داده و باعث تشکیل لخته‌های فیبرینی شود.^{۴۶}

۶- مکالمه‌ی بین ارگان‌ها: مطالعات اخیر ارتباط نزدیکی را بین سلول‌های آلوئولار ریوی و توبولار کلیوی اثبات می‌کند که به آن محور ریوی-کلیوی گفته می‌شود. محققان در سال ۲۰۱۹ به وجود ارتباط بین آسیب حاد کلیوی و سندرم زجر تنفسی اشاره کردند. نتایج تحقیقات این محققان نشان داده است که بیان بیش از حد

سایتوکین‌ها می‌تواند در آسیب دو طرفه ریوی-کلیوی نقش داشته باشد (شکل ۴).^{۴۷} آسیب به بافت اپی‌تلیال توبولار کلیوی باعث افزایش تولید اینترلوکین-۶ می‌شود. افزایش غلظت سرمی اینترلوکین-۶ در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی با افزایش نفوذپذیری کاپیلاری آلوئولار و خونریزی‌های ریوی مرتبط است. در افراد مبتلا به سندرم زجر تنفسی، هایپوکسی به‌عنوان عامل حمله دیگری به سلول‌های توبولار کلیه است.^{۴۸} ریه‌ها اندام هدف اصلی کروناویروس هستند که درگیری آن در بیماران کووید-۱۹ منجر به هایپوکسی می‌شود.

در نهایت هایپوکسی ایجاد شده در کلیه می‌تواند منجر به آسیب حاد کلیوی شود. کمبود اکسیژن خون، جریان خون کلیوی را با مکانسیم‌های مختلفی از جمله تحریک عصب آدرنالین و اختلال در مکانسیم نیتریک اکساید کاهش می‌دهد. هایپوکسی (Hypoxia) و ایسکمی (Ischemia) (نرسیدن خون به یک اندام) منجر به اختلال در عملکرد عروق کوچک می‌شود. این امر بر سلول‌های مجاور و کاپیلاری‌ها اثر گذاشته و با گسترش هایپوکسی و ایسکمی، عملکرد ارگان از دست خواهد رفت.^{۵۰-۴۸}

در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، تکثیر و عفونت ویروسی احتمالاً دلیل اصلی اختلالات کلیوی می‌باشد. کروناویروس ممکن است یا از طریق عفونت مستقیم کلیوی و یا از طریق اثرات غیرمستقیم و سیستمیک مثل اختلال در سیستم انعقادی، آسیب به سلول‌ها اندوتلیال، تشکیل ترومبوز، طوفان سایتوکینی، رابدومیولیز و هایپوکسی باعث آسیب کلیوی شود. مکانسیم آسیب کلیوی ایجاد شده توسط کروناویروس هنوز به درستی مشخص نشده است. با این حال نتایج و یافته‌های به‌دست آمده نشان می‌دهد که مسیر سیگنالینگ آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ نقش کلیدی در آسیب کلیوی ایفا می‌کند. از این‌رو، پیگیری و تحت نظر قرار دادن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از لحاظ بروز آسیب‌های کلیوی حایز اهمیت می‌باشد و اقدامات درمانی سریع و به موقع باعث حصول نتایج بالینی بهتر خواهند شد. همچنین به بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی توصیه می‌شود که به منظور محافظت از عملکرد کلیه و حذف سایتوکین‌های التهابی که فرآیند بهبود بیماری را تسریع می‌کنند، از درمان مداوم جایگزینی کلیوی (Continuous renal replacement therapy) استفاده نمایند.

References

1. Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): an emerging infectious disease in the 21st century. *ISMJ* 2020;22(6):432-50.
2. Fahimzad A, Sedighi I, Pak N, Khalili M, Farahmand M, Shokrollahi MR, Heydari H, Movahedi Z, Dashti AS, Cheraghali F, Shamsizadeh A. A comparative analysis of clinical characteristics and laboratory findings of COVID-19 between intensive care unit and non-intensive care Unit pediatric patients: A multicenter, retrospective, observational study from Iranian network for research in viral. *Frontiers in Emergency Medicine* 2021;5(4):e41-.
3. Kiani SJ, Ramshini M, Bokharaci-Salim F, Donyavi T, Eshtrati B, Khoshmirsafa M, Ghorbani S, Tavakoli A, Monavari SH, Abbasi-Kolli M. High resolution melting curve analysis for rapid detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants. *Acta virologica* 2023;67(1).
4. Sedighi I, Fahimzad A, Pak N, Khalili M, Shokrollahi MR, Heydari H, Movahedi Z, Dashti AS, Cheraghali F, Shamsizadeh A, Mirkarimi M. A multicenter retrospective study of clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of 166 hospitalized children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A preliminary report from Iranian Network for Research in Viral Diseases (INRVD). *Pediatric pulmonology* 2022;57(2):498-507.
5. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Kidney Diseases* 2021;7(2):100-10.
6. Hamldar S, Kiani SJ, Khoshmirsafa M, Nahand JS, Mirzaei H, Khatami A, Kahyesh-Esfandiary R, Khanaliha K, Tavakoli A, Babakhanian K, Bokharaci-Salim F. Expression profiling of inflammation-related genes including IFI-16, NOTCH2, CXCL8, THBS1 in COVID-19 patients. *Biologicals* 2022;80:27-34.
7. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease* 2020;34:101623.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *jama* 2020;323(11):1061-9.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine* 2020;8(4):420-2.
10. Keshavarz M, Tavakoli A, Zanganeh S, Mousavi MJ, Vahdat K, Mahmudpour M, Nabipour I, Darabi A, Keshmiri S. Clinical characteristics of outpatients and inpatients with COVID-19 in Bushehr: a report from the south of Iran. *Future Virology* 2021;16(2):99-106.
11. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, Gong Z. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *American journal of nephrology* 2020;51(5):343-8.
12. Vijayan A, Humphreys BD. SARS-CoV-2 in the kidney: bystander or culprit? *Nature Reviews Nephrology* 2020;16(12):703-4.
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international* 2020;97(5):829-38.
14. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nature communications* 2021;12(1):2506.
15. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney international* 2005;67(2):698-705.
16. Pan X-w, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-h, Cui X-g. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive care medicine* 2020;46:1114-6.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell* 2020;181(2):271-80. e8.
18. Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S, Kyllönen AP, Vihko PT. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *The Journal of pathology* 2001;193(1):134-40.
19. Ye M, Wysocki J, William J, Jose M, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17(11):3067-75.
20. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology* 2021;31(3):e2176.
21. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology* 2020;17(9):543-58.
22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
23. Yin W, Zhang PL. Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue. *Journal of Nephropathology* 2020;9(4).
24. Diao B, Wen K, Zhang J, Chen J, Han C, Chen Y, et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;27(2):289. e1-. e4.
25. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nature Reviews Nephrology* 2014;10(9):493-503.
26. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS one* 2012;7(2):e32366.
27. Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the blood microvascular system. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2015;7(1):a016345.
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases* 2020;71(15):762-8.
29. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New England Journal of Medicine* 2009;361(1):62-72.
30. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care* 2014;18(3):1-8.
31. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020;12(4).
32. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *North American journal of medical sciences* 2015;7(3):122.
33. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases* 2020;26(7):1618.
34. Albaba I, Chopra A, Al-Tarbsheh AH, Feustel PJ, Mustafa M, Oweis J, Parimi SA, Robledo FM, Mehta S, Al-Tarbsheh A, Feustel P. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection. *Cureus* 2021;13(11).

35. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews* 2012;76(1):16-32.
36. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kuttly S. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Frontiers in immunology* 2020;11:1648.
37. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, Farahzadi R, Ghasemnejad T. COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions. *Virology Journal* 2022;19(1):1-5.
38. Haematology TL. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *The Lancet Haematology* 2020;7(6):e425.
39. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2020;135(23):2033-40.
40. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Scientific reports* 2016;6(1):32188.
41. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international* 2020;98(1):219-27.
42. Yao X, Li T, He Z, Ping Y, Liu H, Yu S, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese journal of pathology* 2020;49(5):411-7.
43. Kuppalli K, Rasmussen AL. A glimpse into the eye of the COVID-19 cytokine storm. *EBioMedicine* 2020;55.
44. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease. *J Clin Invest* 2019;137244.
45. Chan NC, Weitz JL. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood* 2020;136(4):381.
46. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LF, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology* 2021;17(1):46-64.
47. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9(1):1-10.
48. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;194(4):402-14.
49. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* 2020;106(15):1127-31.
50. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney international* 2008;74(7):867-72.

Impacts of SARS-CoV-2 on renal function: a review article

Pegah Khales Ph.D.¹
Sara Minaeian Ph.D.²
Ahmad Tavakoli Ph.D.^{3*}

1- Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

2- Antimicrobial Resistance Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-64352139
E-mail: Tavakoli.a@iums.ac.ir

Abstract

Received: 05 Apr. 2023 Revised: 11 Apr. 2023 Accepted: 12 Apr. 2023 Available online: 21 Apr. 2023

COVID-19 is a major worldwide health concern that is linked to severe morbidity and mortality. In contrast to the majority of COVID-19 patients who experience moderate symptoms, about 5% of the patients experience serious manifestations such as acute respiratory distress syndrome, septic shock, and fatal organ failure. Although pneumonia is the main symptom of COVID-19, other organs, such as the kidneys, might also be affected by the condition. Acute kidney injury is one of the most frequent extrapulmonary symptoms of severe COVID-19. Indeed, it has been suggested that COVID-19 affects the kidney as the second most common organ after the lungs. This is due to the fact that the virus attaches to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, which have significant expression in the kidney, before entering the host cells. It is important to follow up and monitor patients with COVID-19 for the occurrence of kidney damage, as timely treatment measures will lead to better clinical results and lower patient mortality. Even minor renal function impairment is a distinct risk factor for COVID-19 infection, hospitalization, and death. Furthermore, SARS-CoV-2 infections can raise mortality for those with underlying renal disorders as well as make it more difficult to treat and care for them. It can also produce new kidney damage. Kidney tubular damage is the predominant symptom of SARS-CoV-2 infection's impact on the kidney, with proteinuria as the primary clinical symptom. The pathogenesis of kidney and damage in COVID-19 patients is varied and complicated. In COVID-19 patients, the virus has the ability to infect renal tubular epithelium and podocytes directly, which is linked to Bowman's capsule protein leakage, acute tubular necrosis, mitochondrial dysfunction, and collapsing glomerulopathy. Other causes of acute kidney injury (AKI) in COVID-19 patients, including cytokine storm, lymphopenia, and macrophage activation syndrome, have been caused by SARS-CoV-2-induced immune response dysregulation. Interactions between organs, endothelial dysfunction, hypercoagulability, sepsis, and rhabdomyolysis are considered other major AKI mechanisms. In the present review, we focus on the role of each of these factors involved in AKI in COVID-19 patients.

Keywords: acute kidney injury, COVID-19, kidney, SARS-CoV-2.

Copyright © 2023 Khales et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Tehran Univ Med J (TUMJ) 2023 May;81(2):102-9

<http://tumj.tums.ac.ir>