

نامه به سردبیر

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۲۰، اسفند ۱۴۰۰، ۱۳۹۰-۱۳۸۵

## افزایش ریسک اختلالات کلیوی در بیماران مبتلا به کروناویروس ۲۰۱۹: نامه به سردبیر

آیت کائیدی<sup>۱</sup>، جلال حسن شاهی<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۰۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۰/۱۱/۰۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۰/۱۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲۰

### چکیده

زمینه و هدف: بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) به یک بیماری عالم‌گیر تبدیل شده است که می‌تواند اندام‌های مختلف بدن انسان را درگیر نماید. اختلالات کلیوی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ اغلب شایع است. درگیری در کلیه‌ها به صورت پروتئینوری و آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury; AKI) ظاهر می‌شود. این ویروس می‌تواند از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin converting enzyme 2; ACE2) منجر به نکرز حاد توبولی، نشت پروتئین در کپسول بومن، گلومرولوپاتی و اختلال میتوکندری شود. این ویروس همچنین می‌تواند باعث اختلال در تنظیم پاسخ‌های ایمنی (از جمله طوفان سایتوکین)، فعال شدن نامتعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین، فعال شدن نامتعادل ماکروفاژها در کلیه‌ها شود. از آنجایی که تا به امروز استراتژی درمانی اختصاصی برای محافظت از کلیه‌ها در برابر کووید-۱۹ وجود ندارد. لذا با توجه به نقش حیاتی کلیه‌ها در حفظ هموستاز بدن، پیشنهاد می‌گردد در طول درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توجه ویژه‌ای به این اندام گردد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری کووید-۱۹، آسیب حاد کلیه، التهاب، پاسخ ایمنی، سیستم رنین-آنژیوتانسین

۱- دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۲- نویسنده مسئول) استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۸۱، دورنگار: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۰۳، پست الکترونیکی: hasanshahij@gmail.com

## مقدمه

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) به یک بیماری عالم‌گیر و تهدید کننده حیات بشر تبدیل شده است. سوبه‌های مختلف این ویروس، جمعیت کشورهای جهان را هدف قرار می‌دهد. تا اوایل سال ۲۰۲۲ میلادی، بیش از ۱۸۰ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده اند و تقریباً ۴ میلیون نفر جان خود را از دست داده‌اند [۱].

هر چند اکثر بیماران علائم خفیف دارند، اما حدود ۵ درصد از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ علائم شدید از جمله شوک سپتیک، سندرم دیسترس تنفسی حاد، و نارسایی چندین اندام از جمله نارسایی کلیوی دارند [۲]. اگرچه نارسایی تنفسی و هیپوکسمی تظاهرات اصلی کووید-۱۹ هستند، درگیری کلیه نیز شایع است. کلیه‌ها به عنوان یک ارگان حساس در حفظ هومئوستاز و تنظیم حجم خارج سلولی نقش اساسی دارند [۳]. امروزه بیماری‌های حاد و مزمن کلیوی از جمله معضلات سیستم سلامت است [۴]. در بیماری کووید-۱۹، کلیه‌ها اغلب از طریق مکانیسم‌های مستقیم و یا غیرمستقیم درگیر می‌شوند. درگیری در کلیه‌ها به صورت پروتئینوری و آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury; AKI) ظاهر می‌شود [۵].

معمولاً آسیب کلیوی ناشی از کووید-۱۹ چند عاملی می‌باشد، از یک طرف، ویروس می‌تواند مستقیماً پدوسیت‌ها و سلول‌های لوله پروگزیمال کلیه‌ها را آلوده کند و از طریق

آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin converting enzyme 2; ACE2) منجر به نکرز حاد توبولی، نشت پروتئین در کپسول بومن، گلومرولوپاتی و اختلال میتوکندری در کلیه‌ها شود [۵]. ACE2 حتی ممکن است به عنوان یک رابط بین ویروس کرونا و سیستم رنین-آنژیوتانسین و سیستم کالیکرئین-کینین در کلیه‌ها عمل کند و باعث تغییر در فعالیت سیستم‌های ذکر شده شود [۷-۶]. تغییرات شدید در سیستم رنین-آنژیوتانسین کلیوی می‌تواند اثرات مخربی را در کلیه‌ها ایجاد کند. از طرف دیگر، ویروس کرونا می‌تواند باعث اختلال در تنظیم پاسخ‌های ایمنی از جمله طوفان سایتوکین (سایتوکین‌های پیش التهابی ناشی از عفونت ویروسی مثل اینترفرون‌ها)، سندرم فعال‌سازی نامتعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین در کلیه‌ها، فعال شدن نامتعادل ماکروفاژها و لنفوسیتی و التهاب در کلیه‌ها شود.

مکانیسم دیگری که ویروس کرونا از طریق آن می‌تواند باعث اختلال در عملکرد کلیه‌ها شود، فعال کردن سیستم ایمنی است که به نوبه خود می‌تواند منجر به آسیب کلیوی شود [۵]. در این راستا مشخص شده است که انفیلتراسیون سلولی ایمنی موضعی در بافت کلیه‌های بیماران مبتلا به کووید-۱۹ افزایش می‌یابد که موجب اختلال و آسیب می‌گردد. اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق کلیوی، انعقاد بیش از حد، رابدومیولیز و سپسیس از دیگر مکانیسم‌های بالقوه آسیب کلیوی در بیماران مبتلا به

کووید-۱۹ هستند [۸]. علاوه بر این، در این بیماری، بی‌ثباتی همودینامیک به آسیب توبول‌های کلیوی کمک می‌کند. در این حالت، احتمالاً اکسیژن کم‌تری به کلیه‌ها تحویل داده می‌شود و این عامل باعث آسیب ایسکمیک کلیه‌ها می‌شود [۹]. در نهایت، تولید ترومبوآمبولی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌تواند منجر به ایسکمی حاد و AKI شود. هم‌چنین در هنگام پذیرش بیمار مبتلا به کووید-۱۹، کاهش حجم مایع خارج سلولی نیز ممکن است یکی از علل شایع AKI باشد. افزایش مایع تراپی نیز می‌تواند به نوبه خود باعث نشت مایع به فضاهای بین سلولی بافت کلیه و در نتیجه احتقان کلیه و AKI شود. در این رابطه، در یک مطالعه آینده نگر که در کشور چین انجام شده است، شواهد بالینی نشان داده است که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، افزایش کراتینین سرم و نیترژن اوره خون و هم‌چنین هماچوری و پروتئینوری رخ می‌دهد [۱۰]. مطالعات انجام شده در اروپا و ایالات متحده نشان داده است که کووید-۱۹ در ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران بستری باعث ایجاد AKI می‌شود [۱۱].

علاوه بر این، مطالعات نشان داده است که افرادی که از بیماری کووید-۱۹ بهبود یافته‌اند، حتی در موارد خفیف بیماری، در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلاء به بیماری‌های کلیوی هستند [۱۲]. بنابراین به نظر می‌رسد، مراقبت‌های پس از مرحله حاد بیماری در افراد مبتلا به کووید-۱۹ باید شامل توجه و مراقبت از بیماری حاد و مزمن کلیه باشد. زیرا

ویروس کرونا در مرحله حاد علاوه بر اثرات مخربی که می‌تواند بر کلیه‌ها داشته باشد، دارو درمانی نیز که برای کنترل بیماری استفاده می‌شود، می‌تواند اثرات نفروتوکسیک را تشدید نماید [۱]. مشکل دیگری که وجود دارد این است که اثرات درازمدت کووید-۱۹ باعث می‌شود تا AKI منجر به بیماری مزمن کلیوی (Chronic kidney disease; CKD) شود [۱۳]. در این راستا، محققان نشان داده‌اند که در نیمه اول سال ۲۰۲۰، در بین بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان AKI به نسبت قابل توجهی افزایش داشته است. رویکردهای درمان روتین مانند استفاده از دیورتیک‌ها، احتمالاً این امر را تشدید می‌کند و بنابراین ممکن است احتیاط در مصرف داروها به ویژه در بیماران با CKD زمینه‌ای، لازم باشد [۱۳]. بنابراین در تحقیقات آینده باید تمرکز بر شناسایی گام‌هایی مؤثر برای یافتن راهی برای کاهش ریسک اختلالات کلیوی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باشد. به نظر می‌رسد، استروئیدها و آنتاگونیست‌های گیرنده اینترلوکین-۶، در پیشگیری از AKI شدید مؤثر باشند، هر چند مطالعات بیش‌تر در این زمینه نیاز است [۱۴].

از طرف دیگر مشخص شده است که در شرایط آزمایشگاهی، sACE2 نوترکیب (یک گیرنده ساختگی و یک مولکول غیرفعال کننده سارس-کووید) که از عفونت ویروسی جلوگیری می‌کند، می‌تواند تا حدودی از سلول‌های کلیه در برابر عفونت‌های ویروسی محافظت کند [۱۵]. اما با این حال،

پیشنهاد می‌گردد در طول درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توجه ویژه‌ای به این اندام در بدن گردد.

تا به امروز استراتژی درمانی مشخص و اختصاصی برای محافظت از کلیه‌ها در برابر کووید-۱۹ ارائه نشده است. لذا با توجه به نقش حیاتی کلیه‌ها در حفظ هموستاز بدن،

## References

- [1]. Yende S, Parikh CR. Long COVID and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2021; 17(12): 792-3.
- [2]. Carlson N, Nelveg-Kristensen KE, Freese Ballegaard E, Feldt-Rasmussen B, Hornum M, Kamper AL, et al. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease. *JIM* 2021; 290(1): 166-78.
- [3]. Kim S-Y, Moon A-R. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther* 2012; 20(3): 268-72.
- [4]. Kaeidi A, Taghipour Z, Allahtavakoli M, Fatemi I, Hakimzadeh E, Hassanshahi J. Ameliorating effect of troxerutin in unilateral ureteral obstruction induced renal oxidative stress, inflammation, and apoptosis in male rats. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharm* 2020; 393(5): 879-88.
- [5]. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol* 2021; 31(3): e2176.
- [6]. Tolouian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Tolouian A, Ardalan M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Ren Inj Prev* 2020; 9(2): e19-e.
- [7]. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID-19 and the renin-angiotensin system. *Kidney Int* 2020; 5(5): 563-5.
- [8]. Buonaguro FM, Ascierto PA, Morse GD, Buonaguro L, Puzanov I, Tornesello ML, et al. Covid-19: time for a paradigm change. *Rev Med Virol* 2020.

- [9]. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(11): 751-64.
- [10]. 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 Int* 2020; 97(5): 829-38.
- [11]. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(12): 747-64.
- [12]. Torjesen I. Covid-19: Infection increases the risk of kidney disease even in mild cases, finds study. *BMJ* 2021; 374: n2189.
- [13]. Jewell PD, Bramham K, Galloway J, Post F, Norton S, Teo J, et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. *BMC Nephrology* 2021; 22(1): 1-12.
- [14]. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8(12): 1233-44.
- [15]. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmunity reviews*. 2020; 19(12): 102695.

## Increased Risk of Kidney Disorders in Patients with Coronavirus 2019: A Letter to the Editor

A. Kaeidi<sup>1</sup>, J. Hassanshahi<sup>2</sup>

Received: 24/01/22 Sent for Revision: 29/01/22 Received Revised Manuscript: 09/02/22 Accepted: 09/02/22

**Background and Objectives:** Coronavirus 2019 (Covid-19) has become a global disease that can affect various organs of the human body. Kidney disorders are the most common disorders in patients with Covid-19. Kidney involvement manifests as proteinuria and acute kidney injury (AKI). This virus can cause acute tubular necrosis, protein leakage in the Bowman's capsule, glomerulopathy, and mitochondrial dysfunction via angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). It can also interfere with the regulation of immune responses (including cytokine storm), unbalanced activation of the renin-angiotensin system, and unbalanced activation of macrophages in the kidneys. To date, there is no specific treatment strategy to protect the kidneys against Covid-19. Therefore, considering the vital role of the kidneys in maintaining body homeostasis, it is suggested that special attention be paid to this organ during the treatment of patients with Covid-19.

**Key words:** Covid-19 disease, Acute kidney injury, Inflammation, Immune response, Renin-angiotensin system

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical approval:** None declared.

**How to cite this article:** Kaeidi A, Hassanshahi J. Increased Risk of Kidney Disorders in Patients with Coronavirus 2019: A Letter to the Editor. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2022; 20 (12): 1385-90 [Farsi]

1- Associate Prof. of Physiology, Dept. of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0002-3292-2603

2- Assistant Prof. of Physiology, Dept. of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0003-3754-8152

(Corresponding Author) Tel: (034) 31315083, Fax: (034) 31315003, E-mail: hasanshahij@gmail.com