

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**MUDr. Samuel Stanovský**

COVID-19 a onemocnění ledvin  
COVID-19 and kidney diseases

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce: RNDr. Daniela Horníková, Ph.D.

Praha, 2023

## **Prohlášení autora práce**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracoval samostatně a uvedl veškeré použité informační zdroje. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného či stejného akademického titulu.

V Praze, 25. 07. 2023

.....

MUDr. Samuel Stanovský

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval mojí rodině za podporu během celého mého studia. Děkuji mojí vedoucí práce paní prof. MUDr. Věře Čertíkové-Chábové, Ph.D. za cenné připomínky.

## **Abstrakt**

Infekce virem SARS-CoV-2 a onemocnění COVID-19 je v klinické praxi hlavně spojována s dominantním postižením respiračního systému různé závažnosti, od nezávažného průběhu jako infekce HCD až po život ohrožující respirační selhání. Na onemocnění COVID-19 však nelze nahlížet jenom jako na respirační infekci, ale je zapotřebí brát v potaz i možnost systémového postižení. Jedním z vnitřních orgánů, které mohou být přímo postiženy virem jsou ledviny. Poškození ledvin virem SARS-CoV-2 může nastat u zcela intaktních ledvin, rovněž může nasedat na již probíhající nefropatii. Pacienti s manifestním onemocněním ledvin jsou navíc považováni za pacienty s vyšším rizikem než zdravá populace stran onemocnění COVID-19 z důvodu často významné imunopresivní farmakoterapie, která může být součástí léčebných schémat různých nefropatií.

## **Abstract**

In clinical practice, SARS-CoV-2 virus infection and COVID-19 disease are mainly associated with dominant respiratory disorders of varying severity, from minor events such as upper respiratory tract infections to life-threatening respiratory failure. However, COVID-19 can not only be seen as a respiratory infection, but the possibility of systemic involvement should also be considered. One of the internal organs that can be directly affected by the virus is the kidneys. Renal damage from the SARS-CoV-2 virus can occur in completely intact kidneys or can affect kidneys with pre-existing nephropathy. In addition, patients with manifest renal disease are considered at higher risk for the COVID-19 than healthy population due to the often-significant immunosuppressive pharmacotherapy that might be a part of various nephropathy treatment regimens.

## Seznam zkratek

ACE2	angiotensin konvertující enzym 2	NT-proBNP	N-terminální natriuretický propeptid typu B
ADH	antidiuretický hormon	$P_{BC}$	hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře
AKI	akutní selhání ledvin (acute kidney injury)	$P_{GC}$	hydrostatický tlak ve vas afferens
ANP	atriální natriuretický peptid	PIMS-TS	Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas	RAAS	systém renin-angiotenzin-aldosteron
CKD	chronické selhání ledvin (chronic kidney disease)	$S_{Cr}$	koncentrace kreatininu v krevním séru
COVAN	COVID-19 asociovaná nefropatie	TMPRSS2	transmembránová proteáza, serin 2
Cr	kreatinin	$\Pi_{BC}$	onkotický tlak v Bowmanově pouzdře
CRP	C-reaktivní protein	$\Pi_{GC}$	onkotický tlak plazmatických bílkovin
CTSL	cathepsin L1		
DPM	dědičná porucha metabolismu		
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate)		
ESKD	poslední fáze onemocnění ledvin – CKD 5 (end-stage kidney disease)		
FW	rychlost sedimentace		
GFP	glomerulární filtrační tlak (glomerular filtration pressure)		
HCD	horní cesty dýchací		
HIVAN	HIV asociovaná nefropatie		
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc		
IM	infarkt myokardu		
INR	international normalized ratio		
NSAID	nesteroidní antiflogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)		

## Obsah

Úvod.....	1
Vlastní řešerše.....	1
1 Charakteristika viru SARS-CoV-2.....	1
2 Funkční anatomie ledvin .....	2
2.1 Nefron a jeho stavba .....	2
2.2 Cévní zásobení ledviny .....	3
3 Fyziologické děje probíhající v ledvinách .....	3
3.1 Glomerulární filtrace .....	4
3.2 Tubulární transport a děje probíhající v tubulech .....	5
3.3 Regulace osmolality tělesných tekutin.....	6
3.4 Regulace objemu tělesných tekutin .....	6
3.5 Regulace acidobazické rovnováhy.....	7
4 Patofyziologie AKI a přímého poškození ledvin v důsledku infekce virem SARS-CoV-2..	7
4.1 Definice AKI .....	7
5 CKD a COVID-19 .....	11
5.1 Definice CKD .....	11
5.2 Změny provázející CKD .....	12
5.3 COVID-19 u pacientů s CKD .....	15
5.4 COVID-19 a glomerulopatie .....	15
6 Vztah mezi AKI, CKD a rizikem infekcí – sekundární imunodeficit ve vztahu k nemocem ledvin.....	17
7 Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) a ledviny .....	17
7.1 Charakteristika a definice PIMS-TS .....	17
7.2 PIMS-TS a ledviny.....	18
8 COVID-19 a pacienti po transplantaci ledvin.....	19
9 Přehled vybraných farmak pro léčbu COVID-19 .....	19
9.4 Nirmatrelvir/ritonavir .....	19
9.5 Molnupiravir .....	20
9.6 Dexamethason.....	20
Závěr.....	20
Seznam použité literatury .....	21

# Úvod

COVID-19 představuje onemocnění, které neovlivňuje pouze respirační aparát, ale může být spojeno s multisystémovým postižením, včetně postižení ledvin (Liakopoulos et al., 2022). Při postižení ledvin u nemoci COVID-19 dochází k narušení běžných fyziologických funkcí ledvin, které již mohou být narušené preexistující nefropatií. Práce si klade za cíl představit fyziologii ledvin, patofyziologické dopady infekce virem SARS-CoV-2 na funkce ledvin, představit spojitosti mezi akutním selháním ledvin (AKI), chronickým selháním ledvin (CKD) a onemocněním COVID-19. Krátká část práce se věnuje COVID-19 u dětí se zaměřením na syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (PIMS-TS), který představuje závažnou život ohrožující komplikaci po prodělané infekci COVID-19. Práce stručně nastíní přehled základních léků používaných v terapii infekce SARS-CoV-2.

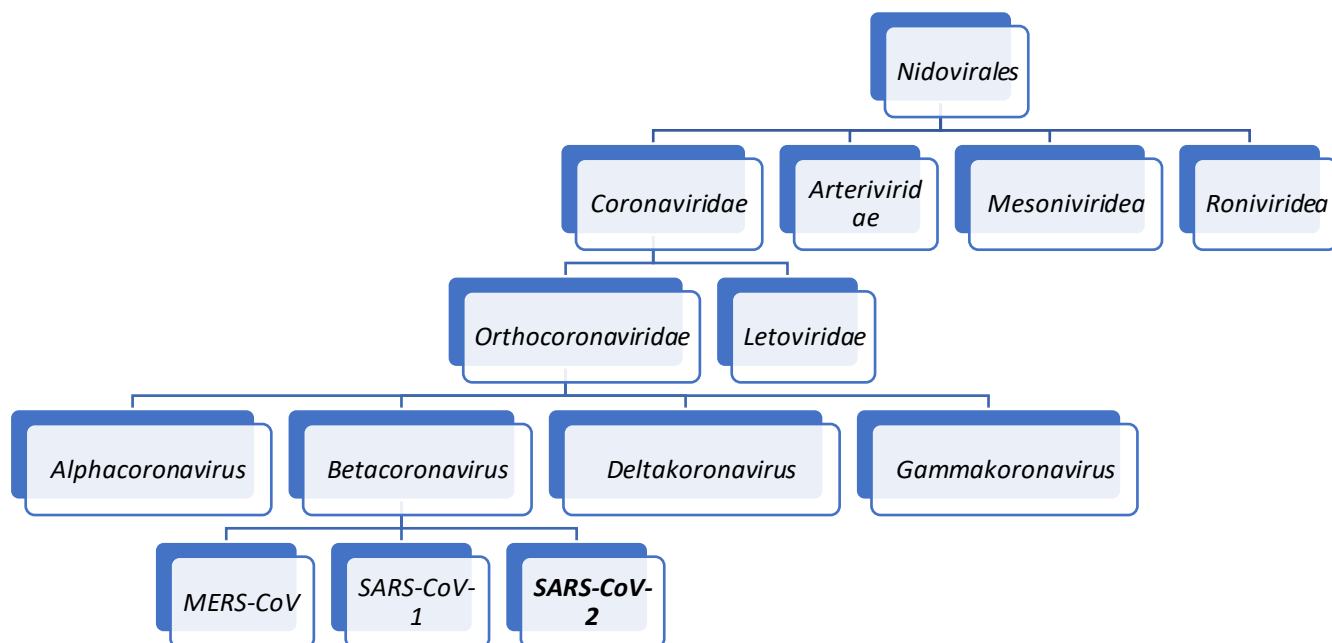
## Vlastní rešerše

### 1 Charakteristika viru SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 patří mezi obalené, (+)ssRNA viry z čeledě Coronaviridae, řádu Nidovirales (Weiss and Navas-Martin, 2005). První koronaviry byly popsány již v roce 1949, kdy byl objeven myší kmen koronaviru JHM (Bailey et al., 1949). Koronaviry jsou sférické s průměrem přibližně 125 nm (Neuman et al., 2006) s velikostí genomu mezi 26,4 až 31,7 kbp (Woo et al., 2010).

Mezi ostatní obecné charakteristické vlastnosti patří vysoká konzervovanost genomu, exprese mnoha nestrukturálních genů, nález neobvyklých enzymů, které se u jiných virů nevyskytují, a na jejichž expresi se podílí obrovský polyproteinový komplex s replikázovou a transkriptázovou aktivitou (Fehr and Perlman, 2015).

Taxonomicky koronaviry patří do IV. Skupiny Baltimorské klasifikace virů. Jedná se o obalené, nesegmentované (+)ssRNA viry. Dle virologické klasifikace patří do řádu *Nidovirales*, která obsahuje 4 čeledě: *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Mesoniviridae* a *Roniviridae*. Čeleď *Coronaviridae* se následně dělí do 2 podčeledí *Orthocoronaviridae* a *Letoviridae*. Samotná podčeleď *Orthocoronaviridae* na 4 rody:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - a  $\delta$ - coronavirus (Fehr and Perlman, 2015).



Obrázek 1 Taxonomie koronavirů, (Fehr and Perlman, 2015), doplněno a upraveno

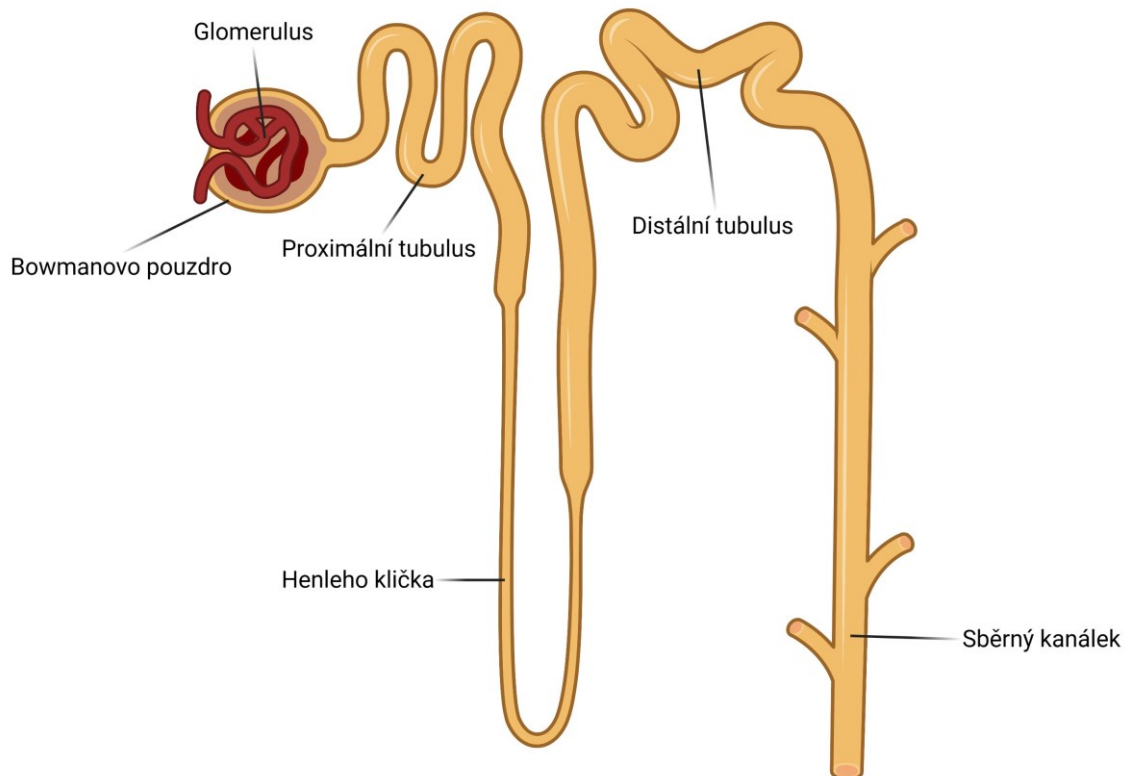
## 2 Funkční anatomie ledvin

### 2.1 Nefron a jeho stavba

Ledviny jsou párový parenchymový orgán uložený v retroperitoneu. Ledvina je tvořena kůrou a dření. Kůra je tvořena převážně nefrony, zatímco dřeň je tvořena tubulárním systémem. Základní funkční jednotkou ledviny je nefron (obrázek. 2). Počet nefronů v lidské ledvině jeví značnou interindividuální variabilitu a pohybuje se v rozmezí mezi 210 000 až 2 000 000 (Hoy et al., 2003). Nefronogeneze u lidí končí v 36. týdnu gestace a po zbytek života již neprobíhá (Hinchliffe et al., 1992). Fetální růstová restrikce je proto jedna z nejvíce studovaných příčin interindividuální variability v počtu nefronů (Schreuder, 2012). Nefrony lze na základě jejich umístění rozdělit na kortikální a juxtamedulární (Horster, 1977). Kortikální nefrony tvoří převažující část nefronů v ledvině, jejich podíl dosahuje cca 80 % ze všech nefronů. Jsou lokalizovány v kůře ledviny a jejich Henleho kličky dosahují pouze do vrchních etáží dřeně ledviny. Druhým typem nefronů jsou juxtamedulární nefrony, které jsou lokalizovány v hlubších vrstvách kůry ledvin. Henleho kličky juxtamedulárních nefronů jsou delší, dosahují až do úrovně renálních papil a významně se podílejí na tvorbě osmotického gradientu a protiproudovém systému dřeně ledvin (Jamison, 1970).

Samotný nefron se skládá z glomerulu a dutého systému tubulů. Glomerulus je místo tvorby primární moče. Na straně vaskulárního pólu vstupuje do glomerulu vas afferens, která se

rozvětzuje na kapilární cévní řečiště tvořené fenestrovanými kapilárami umožňujícími tvorbu primární moče. Z glomerulu rovněž na straně vaskulárního pólu vystupuje vas efferens (Abrahamson, 1987). Klubko kapilárních kliček je obaleno buňkami Bowmanova pouzdra, které vytváří prostor, kde dochází k filtraci primární moče. Z tubulárního pólu glomerulu odstupuje dutý systém tubulů, který je tvořen proximálním tubulem, Henleho kličkou, distálním tubulem a sběrnými kanálky.



Obrázek 2 Schéma nefronu, vytvořeno v BioRender

## 2.2 Cévní zásobení ledviny

Arteriální zásobení ledvin pochází z a. renalis, která se v parenchymu ledviny větví na menší cévy až na vas afferens, který vstupuje do glomerulu a formuje kapilární kličky. Z glomerulu vystupuje vas efferens, která se větví na peritubulární kapiláry a vasa recta (Sampaio, 2000).

## 3 Fyziologické děje probíhající v ledvinách

Ledviny sehrávají významnou roli v několika oblastech udržování homeostázy vnitřního prostředí. Mezi tyto oblasti spadá: tvorba moče, udržování homeostázy iontů, osmolarity a acidobazické rovnováhy, regulace krevního tlaku, produkce hormonů (vitamin D, renin, erythropoetin a z části také trombopoetin) a metabolické funkce (Kittnar et al., 2020).



### 3.1 Glomerulární filtrace

V glomerulárních kapilárách je rozdíl mezi filtrací a absorpcí určován Starlingovou rovnicí (Starling, 1896):

$$GFP = P_{GC} - P_{BC} + \pi_{BC} - \pi_{GC};$$

$P_{GC}$  – hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách  
 $P_{BC}$  – hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře  
 $\Pi_{BC}$  – onkotický tlak v Bowmanově pouzdře  
 $\Pi_{GC}$  – onkotický tlak v glomerulárních kapilárách

Hlavní hnací silou glomerulárního filtračního tlaku (GFP) je hodnota  $P_{GC}$ , která představuje hodnotu tlaku ve vas afferens. Její hodnota je přibližně na úrovni 55-60 mmHg. Hodnota onkotického tlaku v Bowmanově pouzdře je za fyziologických okolností nulová, avšak může nabývat významných hodnot během patologických stavů, kdy dochází k průniku proteinů přes filtrační membránu. Proti glomerulární filtraci působí hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře ( $P_{BC}$ ), který dosahuje hodnoty kolem 15 mmHg, a hodnota onkotického tlaku plazmatických bílkovin ( $\pi_{GC}$ ), která se pohybuje v rozmezí 25–29 mmHg. Výsledná hodnota GFP se pohybuje v rozmezí 15–25 mmHg (Renkin and Robinson, 1974).

Jednou ze základních vyšetřovacích metod v nefrologii je stanovení glomerulární filtrace (GFR). Stanovení GFR je součástí klasifikačních schémat akutních i chronických nefropatií a často nejdůležitější parametr, který vypovídá o funkci ledvin. U zdravého mladého člověka je hodnota GFR přibližně 2 ml/s/1,73m<sup>2</sup>, avšak hodnoty se mohou značně interindividuálně lišit (Wesson, 1969).

Existuje několik metod k stanovení GFR: používají se jednak přímé metody se sběrem moče, nebo metody založené na výpočtu odhadované glomerulární filtrace (eGFR). U dospělých se eGFR počítá podle rovnice CKD-EPI (obrázek 3), u dětí lze využít rovnici dle Schwartz (obrázek 4).

	$S_{Cr}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	<u>Vzorec pro výpočet eGFR dle CKD-EPI</u> ( $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ )
<b>Ženy</b>	$\leq 62$	$2,4 \cdot (S_{Cr}/61,9)^{-0,329} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)
	$> 62$	$2,4 \cdot (S_{Cr}/61,9)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)
<b>Muži</b>	$\leq 80$	$2,35 \cdot (S_{Cr}/79,6)^{-0,411} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)
	$> 80$	$2,35 \cdot (S_{Cr}/79,6)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)

$S_{Cr}$  - koncentrace kreatininu v krevním séru v  $\mu\text{mol/l}$

Obrázek 3 Rovnice CKD-EPI, převzato z Zima et al., 2021.

$$\frac{\text{Vzorec pro výpočet eGFR dle Schwartz}}{\frac{(\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2)}{0,6 \cdot \text{výška [cm]}}}$$

$$S_{\text{Cr}} [\mu\text{mol/l}]$$

Obrázek 4 Rovnice dle Schwartz, převzato z Zima et al., 2021.

### 3.1.1 Změny glomerulární filtrace při COVID-19

V několika studiích byl u části pacientů potvrzen dlouhodobý pokles eGFR po překonání onemocnění COVID-19 (Bowe et al., 2021; Huang et al., 2021). Huang et al. ve svojí studii sledovali 1 773 pacientů, přičemž u 13 % pacientů s původně fyziologickými hodnotami eGFR, kteří překonali AKI, došlo při následném sledování po dobu 6 měsíců k poklesu eGFR pod fyziologickou hodnotu 1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (Huang et al., 2021). K podobným výsledkům dospěla i studie Bowe et al., kde bylo zjištěno, že v kohortě pacientů, kteří překonali COVID-19 docházelo k rychlejšímu snižování eGFR než v kontrolní skupině. Pokles eGFR byl větší v porovnání s kontrolní skupinou o −3.26 až −7.69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok (Bowe et al., 2021).

### 3.2 Tubulární transport a děje probíhající v tubulech

Po přefiltrování krve přes glomerulární membránu vstupuje ultrafiltrát izotonický s krevní plazmou do dutého systému tubulů, kde dochází k jeho další úpravě. Tato úprava spočívá v resorpci, sekreci a metabolismu iontů, cukrů, aminokyselin, odpadních látek metabolismu a rozličných cizorodých látek. Systém tubulů je tvořený buňkami s různými transportéry a kanály. Transport z tubulů do intersticia ledvin může probíhat buď transcelulárně pasivně za využití difuze, facilitované difuze nebo formou aktivního přestupu za pomoci specifických přenašečů a pump. Druhou možností je paracelulární přestup, který využívá existující elektrochemické gradienty mezi tubulární tekutinou a intersticiem. První místo, kde dochází k úpravě ultrafiltrátu je proximální tubulus. Dochází zde k zpětné resorpci veškeré profiltrované glukosy a aminokyselin, 85 % profiltrovaného množství fosfátů, 80 % bikarbonátů a téměř 2/3 zpětné reabsorpce sodíku a chloridů. Cca 65 % vody přestupuje po osmotickém gradientu do intersticia spolu se sodíkem (Rector, 1983; Blaine, Chonchol and Levi, 2015). V tlustém raménku Henleho kličky dochází k reabsorpci cca 25 % profiltrovaného NaCl. Protože stěna tlustého raménka je nepropustná pro vodu, dochází k výraznému snížení osmolality tubulární tekutiny, což následně umožňuje regulovat množství vstřebané vody v distálním tubulu (Rocha and Kokko, 1973).

### 3.3 Regulace osmolality tělesných tekutin

Hodnota osmolality tekutin v lidském těle je udržována v úzkém rozmezí hodnot 275–295 mOsm/kg (Büyükkaragöz and Bakkaloğlu, 2023). Množství vody, které organismus přijímá se výrazně mění v závislosti na věku – kojeneček až 150 ml/kg/den (Kračmarová and Plíšek, 2011), dospělý člověk 40-50 ml/kg/den (Meinders and Meinders, 2010), zdravotním stavu (např. vyšší spotřeba při infektu a febrilitách), fyzické zátěži, klimatických a tepelných podmínkách. Ledviny jsou zodpovědné za udržování stálosti osmolality i při výrazném kolísání příjmu tekutin a nadměrných ztrátách kůží nebo gastrointestinálním traktem. Hormonem, který se významnou měrou podílí na vodním hospodářství, je také nonapeptid antidiuretický hormon (ADH) produkovaný v nucleus paraventricularis a nucleus supraopticus hypothalamu (Wilson, Miranda and Knepper, 2013). ADH se podílí na zpětném vstřebávání vody v distálním tubulu a sběracím kanálku ledviny. Mechanismem působení je vazba na membránové  $V_2$  receptory spřažené s  $G_s$  proteiny a následná aktivace signální kaskády, které vede k zabudování aquaporinů AQP2 do membrány a stimulaci jejich novotvorby (Hoffert et al., 2005). Zabudováním aquaporinů do membrány se umožní na základě osmózy zpětná resorpce vody z distálního tubulu a sběrného kanálku. Stimulem k vyplavení ADH z neurohypofýzy je zaznamenání změny osmolality magnocelulárními neurony hypothalamu nebo osmoreceptory v *organum vasculosum* poblíž III. mozkové komory (Vivas, Chiaraviglio and Carrer, 1990).

### 3.4 Regulace objemu tělesných tekutin

Regulace objemu extracelulární tekutiny je úzce spjatá s regulací osmolality tělesných tekutin. Stálý objem tělesných tekutin je udržován pečlivou bilancí NaCl. Na řízení bilance homeostázy chloridu sodného se podílí následující systémy: renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), atrální natriuretický peptid (ANP) a ADH. Nadměrný příjem NaCl nebývá spojený s poruchami osmolality, vzhledem k rychlé reakci systému ADH – při zvýšeném příjmu NaCl dojde k zvýšení osmolality tělesných tekutin, která vede k vyplavení ADH a zvýšenému zpětnému vstřebávání vody v distálních tubulech a sběrných kanálkách. Výsledkem je normalizace osmolality tělesných tekutin za cenu zvýšení cirkulujícího objemu (Sands and Layton, 2009).

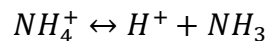
Zvýšení cirkulujícího objemu je registrováno baroreceptory, které potencují sekreci natriuretických peptidů. Nejznámější natriuretický peptid ANP je peptidový hormon produkovaný v kardiomyocytech srdečních síní (Flynn, de Bold and de Bold, 1983). Podnětem k sekreci ANP je roztažení síní srdečních při zvýšené náplni cirkulace. ANP potencuje vylučování NaCl ledvinami, čímž přispívá k zvýšené tvorbě moči a normalizaci náplně krevního objemu (Nakagawa, Nishikimi and Kuwahara, 2019).

Dalším systémem, který působí v regulaci objemu, je renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS). RAAS plní kontraregulační úlohu k systému ANP a zvyšuje zpětné vstřebávání sodných iontů z tubulární tekutiny a tím způsobuje retenci sodíku. Retinovaný sodík zvyšuje objem extracelulární tekutiny (Yatabe et al., 2011).

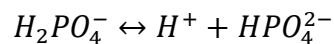
### 3.5 Regulace acidobazické rovnováhy

Ledviny sehrávají roli ve vylučování neprchavých kyselin, které nelze vyloučit respirací. Jedná se především o kyselinu sírovou, která vzniká z metabolismu sirných aminokyselin (methionin a cystein) a dále kyselinu chlorovodíkovou, která vzniká při metabolismu argininu, histidinu a lysinu. Tyto neprchavé kyseliny jsou vylučovány ve vazbě na močové nárazníkové systémy (pufry). Mezi močové pufry patří amonný a fosfátový nárazníkový systém (Hamm and Simon, 1987).

Rovnice amonného nárazníkového systému:



Rovnice fosfátového nárazníkového systému:



Další rolí ledvin je reabsorpce profiltrovaného bikarbonátu a produkce nových bikarbonátových iontů. Resorpce  $HCO_3^-$  probíhá ve všech částech nefronu následujícím mechanismem (Hamm, Nakhoul and Hering-Smith, 2015a):

1.  $Na^+$  je resorbován výměnou za  $H^+$ .
2. Secernovaný  $H^+$  reaguje v lumen tubulu s přefiltrovaným  $HCO_3^-$  za vzniku  $H_2CO_3$ .
3. Kyselina uhličitá je rozložena membránově vázanou karboanhydrázou na  $CO_2$  a  $H_2O$ .
4.  $CO_2$  difunduje přes lumenální membránu do nitra buňky, kde opět reaguje s vodou za vzniku kyseliny uhličitě, z níž činností cytoplazmatické karboanhydrázy vzniká bikarbonát a  $H^+$ , který je secernován ven z buňky do tubulu.

## 4 Patofyziologie AKI a přímého poškození ledvin v důsledku infekce virem SARS-CoV-2

### 4.1 Definice AKI

Akutní poškození ledvin je definováno jako náhlá porucha funkce ledvin, které do té doby nejevily známky vážného poškození, vzniklá v průběhu hodin nebo několika dní (Levey and

James, 2017). Stav, které vedou k AKI, jsou značně heterogenní a u pacientů hospitalizovaných na JIP jsou přítomné až v 50 % případů (Hoste et al., 2015).

#### 4.1.1 Dělení AKI na podkladě místa vzniku příčiny poškození ledvin

AKI bývá děleno na podkladě příčiny primárně na (Nečas, Šulc and Vokurka, 2022):

- Prerenální – hypovolémie (např. při dehydrataci, krvácení, léčba diuretiky), akutní srdeční selhání
- Renální – narušení mechanismů regulujících průtok krve ledvinným cévním systémem (např. užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID)), akutní glomerulonefritidy, toxické poškození tubulů, akutní intersticiální nefritidy, zablokování tubulů endogenními látkami (precipitace myoglobinu při rhabdomyolýze, masivní intravaskulární hemolýza)
- Postrenální – oboustranná obstrukce odtoku moče z ledvin (např. oboustranná ureterolithiáza, uretrolithiáza, obstrukce močové trubice zvětšenou prostatou nebo nádorem)

Kritéria AKI:

- zvýšení hladiny sérového Cr o více než 26,5  $\mu\text{mol/l}$  během 48 hodin, nebo
- zvýšení hladiny sérového Cr na 1,5násobek vůči výchozí hodnotě v posledních 7 dnech, nebo
- objem moči nižší než 0,5 ml/kg/h po dobu 6 hodin.

Stadium	Hladina sérového kreatininu	Diuréza
1	vzestup sérového kreatininu na 1,5-1,9násobek výchozích hodnot  <b>nebo</b> vzestup sérového kreatininu o 26,5 $\mu\text{mol/l}$	pokles diurézy pod 0,5 ml/kg/hod po dobu 6-12 hod
2	vzestup sérového kreatininu na 2-2,9násobek výchozích hodnot	pokles diurézy pod 0,5 ml/kg/hod po dobu 12 hod a více

3	<p>vzestup sérového kreatininu na trojnásobek výchozích hodnot</p> <p><b>nebo</b></p> <p>vzestup sérového kreatininu na 353,6 μmol/l a více</p> <p><b>nebo</b></p> <p>nutnost použít očišťovací metody</p> <p><b>nebo</b></p> <p>pokles eGFR pod 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tělesného povrchu u osob mladších 18 let</p>	<p>pokles diurézy pod 0,3 ml/kg/hod po dobu 24 hod a více</p> <p><b>nebo</b></p> <p>anurie trvající déle než 12 hod</p>
---	---	---

---

*Tabulka 1 Staging AKI podle 'Summary of Recommendation Statements', 2012)*

Různé studie z rozličných částí světa udávají prevalenci AKI v širokém rozmezí 0,5-46 % (Kant et al., 2020). Rizikové faktory pro rozvoj AKI při infekci COVID-19 lze rozdělit do několika skupin. První skupinu tvoří základní komorbidity pacienta interního charakteru, kam se řadí nemoci jako hypertenze, diabetes, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) nebo jiné preexistující chronické onemocnění ledvin. Lze předpokládat, že u hypertenze nebo diabetu roli může sehrávat i možnost dosud nezachyceného subklinického poškození ledvin u hypertenzní nefropatie, respektive diabetické nefropatie. U pacientů s interními komorbiditami byly rovněž pozorovány vyšší hodnoty markerů zánětu C-reaktivního proteinu (CRP), ferritinu a D-dimerů v porovnání se skupinou bez závažné interní komorbidity (Moledina et al., 2021). Druhou skupinu tvoří genetické faktory jako například polymorfismy v genu APOL1, kde u skupiny pacientů docházelo ke vzniku kolapsové nefropatie (Laboux et al., 2021). Třetí významnou skupinou rizikových faktorů pro rozvoj COVID-19 asociovaného AKI jsou iatrogenní faktory a faktory vyplývající z terapie. Mnoho běžně používaných léčiv v klinické praxi má potencionálně nefrotoxické účinky, které je třeba brát v potaz při jejich nasazování do terapie. Jako příklad lze uvést nesteroidní antiflogistika využívaná k tlumení bolesti (Lucas et al., 2019). Jako obzvláště riziková se jeví kombinace nesteroidních NSAID s aminoglykosidy (Ejaz, Bhojani and Joshi, 2004). Mezi iatrogenní faktory lze zahrnout i agresivní ventilační režimy na jednotkách intenzivní péče spojené s poškozením plic a uvolněním cytokinů (Lucas et al., 2019).

#### **4.1.2 Prerenální AKI**

Mezi stavy, které se mohou uplatňovat na prerenálním AKI u pacientů s COVID-19, patří hypotenze. Hemodynamický stav pacienta výrazně ovlivňuje funkci ledvin. Mezi základní

stavy vedoucí k hypoperfuzi ledvin patří snížení srdečního výdeje (např. prodělaný infarkt myokardu (IM) z důvodu systémové hypoxemie, dekompenzace chronického srdečního selhání, hemodynamicky významná arytmie, atd.), plicní embolie, dehydratace nebo neadekvátně vedená plicní ventilace. V podstatě se jedná o prerenální typ AKI (Creel-Bulos et al., 2020). Hypovolemie spojená s poklesem arteriálního krevního tlaku může nastat jako důsledek sníženého příjmu tekutin, zvýšenými ztrátami tekutin při nadměrném pocení z důvodu horečky. Ledviny jsou schopné autonomně regulovat a udržet průtok krve na přibližně stejné úrovni, pokud se hodnoty středního arteriálního tlaku pohybují v rozmezí 80-180 mmHg (Pourfridoni et al., 2021). Ledviny ve snaze udržet dostatečný perfuzní tlak reagují aktivací sympatického nervového systému, která má za následek vazokonstrikci vas afferens. Jako vazokonstrikčně působící látka se uplatňuje noradrenalin. Důsledkem vazokonstrikce je nedostatek kyslíku pro tubuly z důvodu jeho spotřebování v kůře a následné hypoxické poškození buněk tubulů. Nejtěžší poškození dle histopatologických nálezů je v oblasti proximálního tubulu (Carlström, Wilcox and Arendshorst, 2015). Další potenciální důvod prerenálního AKI u pacientů s COVID-19 může být rozvoj akutního srdečního selhání nebo dekompenzace chronického srdečního selhávání. Na rozvoji nemoci srdce vedoucí k závažné systémové hypotenzi u infekce COVID-19 se může podílet několik mechanismů, jako například přímé poškození myokardu virem SARS-CoV-2 nebo vznik akutního IM typ 2 na podkladě respiračního selhání a těžké hypoxie. To má za následek snížení funkce srdce jako pumpy a vznik kardiální insuficience, která může sekundárně vést ke vzniku prerenálního AKI (Rey et al., 2020).

#### **4.1.3 Renální AKI**

Mezi renální příčiny AKI u pacientů s COVID-19 patří přímé poškození buněk proximálního tubulu cytopatickým efektem viru SARS-CoV-2. Pro vstup viru SARS-CoV-2 do buněk jsou nezbytné proteiny angiotensin konvertující enzym 2 (ACE2) (Ye et al., 2006), transmembránová proteáza, serin 2 (TMPRSS2) a cathepsin L1 (CTSL) (Puelles et al., 2020). Protein ACE2 je stejně jako v epiteliálních buňkách dýchacích cest bohatě exprimován také v buňkách ledvin, a to v glomerulárních endoteliích a podocytech. Nejdříve zřejmě dochází k infikování buněk glomerulárního aparátu a následnému přestupu virových částic do glomerulárního filtrátu, kterým jsou zanesené k buňkám proximálního tubulu, a následně virus infikuje tyto buňky (Yin and Zhang, 2020). Koreceptor TMPRSS2 naopak v buňkách ledvin vykazuje velmi nízkou míru exprese (Von Bülow et al., 2001). Virus proto musí využít alternativní proteázy jako kofaktory pro vstup do buněk. U příbuzných koronavirů se nejspíše

jedná o proteiny ze skupiny cysteinových proteáz cathepsin B/L (Bosch, Bartelink and Rottier, 2008), proto existuje předpoklad, že tyto proteázy se podílejí také na vstupu viru SARS-CoV-2. Po navázání na ACE2 receptor dochází k internalizaci komplexu do buňky ve formě vezikuly a následnému intracelulárnímu traffickingu přes lysozomy (Burkard et al., 2014). Množení viru v buňkách ledvin vede k jejich přímému poškození, kvůli kterému dochází k hematurii, proteinurii, akutní tubulární nekróze a leaku proteinů do intersticia (Ahmadian et al., 2021). Mezi nálezy typicky se pojící s high-risk homozygotní variantou v genu APOL1, byla kolapsová glomerulopatie (Larsen et al., 2020).

Při infekci virem SARS-CoV-2 obvykle dochází dominantně k poškození tkání horních cest dýchacích (HCD) a plic. Napadení epitelii a endotelií těchto tkání vede k jejich apoptóze a nekróze, čehož důsledkem je vyplavení velkého množství mediátorů zánětu se systémovým účinkem (Fu, Cheng and Wu, 2020). Pitevnické nálezy z ledvin pacientů s COVID-19 poukazují na majoritní poškození proximálních tubulů (Perico, Benigni and Remuzzi, 2020). Úloha cytokinů v poškození ledvin zůstává neúplně objasněna, ale jako nejdůležitější mediátor se jeví IL-6. Tento interleukin zvyšuje sekreci prozánětlivých cytokinů endoteliemi ledvin, což má za následek podporu rozvoje endoteliální dysfunkce až rozvoj kapilárního leaku (Desai et al., 2002). To startuje kaskádu dějů, které se významnou měrou podílejí na rozvoji tubulárního poškození až následného AKI (Meng, Nikolic-Paterson and Lan, 2014).

Rhabdomyolýza a následná tubulární obstrukce myoglobinem je dobře známá příčina AKI, která může nastat při různých klinických stavech jako je těžké trauma (např. crush syndrom), léčba statiny nebo u některých dědičných poruch metabolismu (DPM). Existuje podezření, že rhabdomyolýza spojená s onemocněním COVID-19 se může u části pacientů podílet na rozvoji AKI (Jin and Tong, 2020).

Dysregulovaná imunitní odpověď je rovněž jeden z faktorů AKI. Napadení epitelii a endotelií tkání vede k jejich apoptóze a nekróze, čehož důsledkem je vyplavení velkého množství mediátorů zánětu se systémovým účinkem (Fu, Cheng and Wu, 2020).

## **5 CKD a COVID-19**

### **5.1 Definice CKD**

Definice CKD dle KDIGO 2013: Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako abnormality struktury nebo funkce ledvin, přítomné déle než 3 měsíce, s důsledky pro zdraví pacienta. CKD je klasifikováno na základě příčiny (**C-cause**), hodnoty GFR (**G-GFR**) a hodnoty albuminurie (**A-albuminuria**) (Levin, Stevens and Bilous, 2013).



Tato klasifikace se také označuje jako CGA klasifikace a zohledňuje nejdůležitější parametry popisující onemocnění pacienta. Po zařazení CKD do přesné skupiny klasifikace dle KDIGO lze následně odhadnout prognózu daného pacienta. Přehled klasifikace shrnuje následující

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				<3 g/mol	3-30 g/mol	>30 g/mol
Kategorie GF (ml/s/1,73m <sup>2</sup> ) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	<0,25			

Zelená = nízké riziko (nebo bez CKD – nemá-li jiné známky poškození ledvin), žlutá = středně zvýšené riziko, tabulka: oranžová = vysoké riziko, červená = velmi vysoké riziko.

Tabulka 2 Klasifikace CKD dle KDIGO, převzato z Zima et al., 2021.

CKD obvykle vzniká na podkladě nemocí, které způsobují progresivní strukturální změny. Tyto změny mají za následek postupný úbytek nefronů, a jsou na rozdíl od postižení při AKI obvykle ireverzibilní. Jako stav renálního selhání se označuje taková ztráta funkce ledvin, kdy bez využití metod dialýzy nebo podstoupení transplantace není možné udržet pacienta při životě – stadium CKD 5. Nižší stupně CKD se vyznačují změnami vnitřního prostředí, ale k udržení života není nutné, aby pacient podstoupil dialýzu. Etiologie stavů, které vedou k CKD se liší v dospělé a dětské populaci. V dospělé populaci patří mezi nejčastější příčiny CKD diabetická nefropatie, hypertenzní nefropatie, glomerulonefritidy a cystické onemocnění. V dětské populaci se mezi nejčastější příčiny řadí obstrukční uropatie, vrozené hypoplazie nebo dysplazie ledvin, refluxová nefropatie, fokálně segmentální glomeruloskleróza a cystické onemocnění ledvin. U dětí přibližně 60 % ze všech CKD 5 vzniká na podkladě vrozených anomálií ledvin a urogenitálního traktu (Seeman et al., 2021).

## 5.2 Změny provázející CKD

Změny, které vznikají při jako důsledek CKD se souhrnně označují jako uremický syndrom. Vzniká jako důsledek akumulace nízkomolekulárních produktů, které se u zdravého člověka

normálně vylučují močí. Dochází ke změnám ve vnitřním prostředí a ovlivnění jiných orgánových soustav (Nigam and Bush, 2019). Část změn bude podrobněji rozebrána.

### **5.2.1 Kardiovaskulární změny**

Ledviny a kardiovaskulární aparát jsou provázaný systém, kdy změny jednoho orgánu výrazně ovlivňují ten druhý. Mezi nejzávažnější kardiovaskulární komplikace CKD patří arteriální hypertenze, akcelerovaný rozvoj aterosklerózy a rozvoj myokardiální dysfunkce. Kardiovaskulární příhody jsou nejčastější příčinou smrti u pacientů s CKD.

#### **Arteriální hypertenze**

Při konečných stádiích CKD dochází k rozvoji hypertenze převážně z důvodu retence tekutin a zvýšení srdečního výdeje. Důsledkem expanze cirkulujícího objemu je utlumení osy RAAS. V srdci dochází na základě většího preloadu ke zvýšení srdečního výdeje, který má za následek hyperperfuzi tkání. Jako obranný mechanismus k hyperperfuzi se časem začíná uplatňovat zvýšená periferní rezistence, která pak přispívá k rozvoji hypertenze (VanDeVoorde and Mitsnefes, 2011).

#### **Myokardiální dysfunkce**

K rozvoji myokardiální dysfunkce u CKD přispívá jak nadměrné tlakové zatížení, tak nadměrné oběhové zatížení. Ke zvýšení preloadu dochází z důvodu retence tekutin, afterload zvyšuje větší systémová rezistence. Důsledkem je remodelace a hypertrofie myokardu, kterým se srdce adaptuje na změněné podmínky v cirkulaci. Hypertrofie svaloviny zvyšuje nároky myokardu na kyslík a časem může docházet ke snížení kontraktility myokardu a dilataci srdečních komor s vazivovou přestavbou. Důsledkem těchto změn je rozvoj srdečního selhávání a vyšší náchylnost na arytmie v poškozeném myokardu (Jankowski et al., 2021).

#### **Akcelerovaná ateroskleróza**

Pacienti s CKD trpí akcelerovanou aterosklerózou a poškozením endotelu cév. Při procesu aterosklerózy dochází k degenerativním změnám ve výstelce cév s hromaděním lipoproteinů v intimě. Mezi rizikové faktory aterosklerózy se řadí dyslipidemie/hyperlipoproteinemie, které jsou u pacientů s CKD velmi časté. Kromě poruch lipidů je potřeba u všech pacientů s CKD důsledně pátrat po všech ostatních ovlivnitelných rizikových faktorech aterosklerózy (Afshinnia and Pennathur, 2020).

### 5.2.2 Trombotické komplikace

Trombotické projevy spadají do spektra komplikací nefrotického syndromu. Přesné mechanismy spojené s touto asociací nejsou zcela známy, ale ukazuje se souvislost se změnami v průtoku krve, endotelovou dysfunkcí, poruchami krevních destiček a změněnou funkcí koagulačního systému (Cheung et al., 2021). Kromě toho jsou u pacientů s CKD častější další rizikové faktory pro trombofilii, jako je diabetes nebo hypertenze. Některé studie ukazují, že trombofilie může přispívat k progresi CKD. Krevní sraženiny mohou blokovat cévy v ledvinách, což vede ke snížení průtoku krve a potenciálnímu poškození ledvin. Trombotické události v ledvinové cévní soustavě také mohou vyvolat zánět a fibrózu, což dále narušuje funkci ledvin (Motta et al., 2018) Při onemocnění COVID-19 dochází ke změnám koagulačních parametrů a zvyšuje se riziko vzniku trombózy, která patří mezi časté komplikace (Gómez-Mesa et al., 2021).

### 5.2.3 Poruchy acidobazické a iontové rovnováhy, kostní nemoc

Ledviny se podílejí na udržování acidobazické rovnováhy. Netěkavé kyseliny vznikající v metabolismu aminokyselin a proteinů jsou ve formě fosfátů a sulfátů vylučovány do moče. Dále v tubulech dochází k reabsorpci bikarbonátů. Denně se resorbuje přibližně 4 500 mmol  $\text{HCO}_3^-$ . Při CKD dochází k rozvoji metabolické acidózy na podkladě snížené sekrece amonných a  $\text{H}^+$  iontů do moče. To má za následek zadržování protonů ve vnitřním prostředí a nedostatečnou novotvorbu bikarbonátů. Na rozvoji změn acidobazické rovnováhy se rovněž podílí snížené vylučování fosfátů na podkladě nízké glomerulární filtrace. To vede spolu s deplecí vápníku na podkladě snížené zpětné resorpce k rozvoji sekundárního hyperparathyroidismu. Dochází ke zvýšenému vyplavování vápníku z kostí. K rozvoji kostní nemoci rovněž přispívá zhoršená mineralizace kostí při sníženém pH a nedostatek vitamínu 1,25-dihydroxy- $\text{D}_3$  (Hamm et al., 2015).

Při snížené hodnotě glomerulární filtrace dochází k nedostatečnému vylučování draslíku do primární moče. Tubulární sekrece může až 2x převýšit množství draslíku, které se do moče dostane pomocí glomerulární filtrace. K hyperkalémii dochází obvykle až při pokročilém CKD, kdy selhává tento kompenzační mechanismus (Palmer and Clegg, 2016). Homeostáza natria je ovlivněna zvyšující se natriurézou a zvýšením exkreční frakce sodíku. Při pokročilém CKD může docházet k rozsáhlé tvorbě otoků. Výjimku mohou tvořit tzv. salt-losing nefropatie, kde není tendence k tvorbě otoků, a naopak převažuje polyurie s rizikem rozvoje izotonické dehydratace

při sníženém příjmu soli. Typicky dochází k rozvoji salt-losing nefropatie při tubulointersticiálních nefropatiích (Seay, Lehrich and Greenberg, 2020).

#### **5.2.4 Endokrinní změny**

Mezi endokrinní změny lze zařadit vznik sekundární hyperparathyreózy nebo nedostatečnou tvorbu erythropoetinu, který působí jako hlavní růstový faktor pro erytrocytární krevní řadu (Haase, 2013).

#### **5.2.5 Vliv na ostatní orgánové systémy**

CKD se projevuje změnami rovněž na kardiovaskulárním aparátu (hypertenze, remodelace svaloviny, akcelerovaná ateroskleróza), nervovém systému (insomnie, podrážděnost, anorexie), kůži (svědění) (Nečas, Šulc and Vokurka, 2022). Podrobný výčet změn není pro naši práci nutný.

### **5.3 COVID-19 u pacientů s CKD**

Infekce virem SARS CoV-2 u pacientů trpících CKD je vážný medicínský problém z důvodu snížené obranyschopnosti organismu v důsledku CKD, případně imunosupresivní terapie, která je součástí léčby mnoha nefropatií. Na zhoršené obranyschopnosti organismu se také podílí dysregulace imunitního systému, která byla pozorována u pacientů s CKD a terminálním selháním ledvin (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019). Z toho důvodu byla u populace s CKD pozorována signifikantně vyšší mortalita na COVID-19 než je tomu ve zdravé populaci. Z metaanalýzy (Wang et al., 2021) vyplývá, že šance zemřít pro pacienty s diagnostikovaným COVID-19 a CKD je v porovnání s pacienty bez CKD signifikantně vyšší (OR = 5,11; 95 % CI 3,36–7,77;  $p < 0,001$ ).

### **5.4 COVID-19 a glomerulopatie**

Infekce virem SARS-CoV-2 může být příčinou de novo vzniklého postižení ledvin. Metanalýza (Klompit et al., 2023) zkoumala bioptické nálezy v 511 nativních ledvinách a 85 transplantovaných ledvinách. V nativních ledvinách se z 511 případů zjistilo ve 410 biopsiích (80,2 %) postižení glomerulů, 99 biopsií (19,4 %) mělo prokázanou tubulointersticiální lézi a 2 biopsie (0,4 %) byly bez signifikantních změn. Histopatologicky se nejčastěji jednalo o kolabující glomerulopatii (36,1 %), nekolabující podocytopatie (11 %), diabetickou nefropatii (9,0 %), pauciimunní srpkovitou glomerulonefritidu (7,6 %), membranózní nefropatii (5,6 %), a IgA nefropatii (5,6 %). V biopsiích z 85 transplantovaných ledvin se našlo postižení v 21 ledvinách. Nejčastější bioptický nálezy byly kolabující glomerulopatie (47 %), následován nefrosklerózou (19 %), změnami po užívání kalcineurinu (9 %). V 5 % byly zastoupeny IgA

nefropatie, diabetická nefropatie, lupusová nefritida, trombotická mikroangiopatie a proliferativní glomerulonefritida s depozity monoklonálního imunoglobulinu. Lze předpokládat, že v části případů se mohlo jednat o již probíhající onemocnění, které nebylo před COVID-19 u pacientů zachyceno. Mezi nosologické jednotky, které s velikou pravděpodobností vznikají jako následek COVID-19 jsou řazené: kolabující glomerulopatie, nekolabující podocytopatie, nemoc minimálních změn, membranózní nefropatie, IgA nefropatie, pauciimunní srpkovitá glomerulonefritida, trombotická mikroangiopatie. Jako nepravděpodobné postižení ledvin v souvislosti s COVID-19 se jeví diabetická nefropatie, amyloidóza, nefropatie lehkých řetězců nebo nemoc tenkých membrán. Nelze však vyloučit zhoršení funkce ledvin po překonání COVID-19 u pacientů s těmito nosologickými jednotkami (Klomjit et al., 2023). Kolabující glomerulopatie a nekolabující budou rozebrány podrobněji.

#### **5.4.1 Kolabující glomerulopatie**

Kolabující nefropatie je dominantně se vyskytující nemoc, která postihuje ledviny u pacientů s COVID-19. Prvně byla popsána u afroamerických pacientů s homozygotní high-risk variantou genu pro APOL1 (Larsen et al., 2020). V literatuře je onemocnění známo i jako COVAN pro klinickou a histopatologickou podobnost s HIV-asociovanou nefropatií (HIVAN). Jedná se o de novo vzniklé glomerulární onemocnění, které vzniká jako důsledek infekce virem SARS-CoV-2. Histopatologicky se nejčastěji jedná o kolabující glomerulopatii s reaktivní reakcí epitelových buněk v Bowmanově pouzdře. Tubuly jeví známky distenze a tvorby mikrocyst. Může být přítomný intersticiální zánětlivý infiltrát (Velez, Caza and Larsen, 2020). V klinickém obraze dominuje AKI s rozvinutým nefrotickým syndromem s proteinurií dosahující hodnot až 10 g/den. Přibližně polovina pacientů se manifestovala hematurií. V symptomatické terapii se uplatňuje hemodialýza, kterou vyžaduje přibližně 70 % pacientů a podávání imunosupresivních léčiv (Laurin et al., 2016).

#### **5.4.2 Nekolabující podocytopatie s FSGS**

Nekolabující podocytopatie s FSGS je nemoc, která vzniká jako následek poškození podocytů. Jedná se o druhou nejčastější nemoc ledvin, která vzniká jako následek infekce virem SARS-CoV-2. Při rozvoji podocytopatie dochází k procesu přestavby výběžků podocytů, jehož důsledkem je porušení funkce glomerulární membrány. Tato přestavba pravděpodobně vzniká jako důsledek upregulace interferonů než přímým virovým poškozením. Histopatologický obraz ve světelné mikroskopii obvykle neprokáže významné změny na glomerulech, bývá však přítomný obraz poškození tubulů. V elektronové mikroskopii je přítomný obraz přestavby výběžků podocytů. V klinickém obraze dominuje proteinurie s mediánem vylučování proteinu

do moče 12 g/den. U 2/3 pacientů se vyskytuje hematurie a rovněž u 2/3 pacientů nemoc vede k AKI, ale podíl pacientů vyžadující dialýzu je nižší než u kolabující glomerulopatie. V léčbě se uplatňuje imunosuprese (Kudose et al., 2021).

## **6 Vztah mezi AKI, CKD a rizikem infekcí – sekundární imunodeficit ve vztahu k nemocem ledvin**

Infekční onemocnění jsou po kardiovaskulárních příhodách druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s onemocněním ledvin. Příčinou vysoké úmrtnosti pacientů s nefrologickým onemocněním na infekční choroby je jednak sekundární imunodeficitní stav spojovaný s CKD a rovněž pak poznatek, že infekční onemocnění u pacientů s nemocemi ledvin sekundárně zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody s nutností hospitalizace (Powe et al., 1999). Epidemiologická data prokazují, že riziko rozvoje sepse je u hemodialyzovaných pacientů až 250x vyšší, než je tomu v porovnání se zdravou populací (Sarnak & Jaber, 2000). AKI asociovaná imunodeficiencí je stav, který byl popsán u pacientů s probíhajícím selháním ledvin. (Tagawa et al., 2019). Rovněž v populaci pacientů s CKD je obecně vyšší riziko spojené s těžkým průběhem infekce, který může vést až ke smrti (Sarnak and Jaber, 2000). Patofyziologické změny u pacientů s CKD ovlivňují jak nespecifickou, tak specifickou složku imunity.

## **7 Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) a ledviny**

### **7.4 Charakteristika a definice PIMS-TS**

PIMS-TS je multisystémové zánětlivé onemocnění, které se manifestuje 2-6 týdnů po prodělání infekce virem SARS-CoV-2. Při onemocnění dochází k rozvoji zánětu s dominantním postižením kardiovaskulárního aparátu, který může progredovat do multiorgánového selhání. Mezi diagnostická kritéria PIMS-TS patří podle České pediatrické společnosti patří (Fencl et al. 2020):

- věk 0-19 let, febrilie  $\geq 3$  dny;

- a zároveň alespoň 2 z následujících:

- vyrážka nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida nebo kožní/ slizniční projevy (dutina ústní, ruce nebo nohy),
- hypotenze nebo šok,

- známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit (podle echokardiografického nálezu nebo zvýšeného troponinu/ NT-proBNP),
- koagulopatie (prodloužení PT, PTT, elevace D-dimerů),
- akutní gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení nebo bolest břicha);

- a zároveň:

- elevace zánětlivých parametrů (FW, CRP, prokalcitonin);

- a zároveň:

- absence zjevné infekční příčiny;

- a zároveň:

- průkaz COVID-19 v anamnéze nebo kontakt s COVID-19

Klinické příznaky PIMS-TS jsou hemodynamická nestabilita s tachykardií, hypotenzí s možnou progresí do šokového stavu, kašel, tachydyspnoe, rozvoj bolestí břicha, polymorfní exantém, oligurie až anurie, bolesti kloubů a svalů, celková schvácenost. Vzácnou komplikací je rozvoj syndromu aktivovaných makrofágů (MAS). MAS je život ohrožující stav, který vzniká jako komplikace imunopatologických stavů. Řadí se mezi sekundární hemofagocytující lymfocytózy. Aktivované makrofágy začnou pohlcovat a ničit zdravé krvinky, včetně červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (Henderson and Cron, 2020).

V laboratoři při PIMS-TS je typický nález neutrofilie s lymfopenií, elevace FW, CRP, prokalcitoninu, D-dimerů, troponinu, NT-proBNP a známky renálního poškození s elevací urei a kreatininu. V terapii se uplatňuje podávání intravenózních imunoglobulinů, kortikosteroidů, kyseliny acetylsalicylové (jedna z mála pediatrických indikací), nízkomolekulární hepariny. V případě nutnosti se zahajuje intenzivní terapie s inotropní podporou. V diferenciální diagnostice je potřeba zvažovat jiné systémové zánětlivé onemocnění dětského věku, jako je Kawasakiho nemoc, syndrom toxického šoku anebo rozvinutý syndrom aktivace makrofágů (MAS) (Fencl et al.,2020).

### **PIMS-TS a ledviny**

Jednou se závažných komplikací PIMS-TS může být rozvoj AKI. K rozvoji postižení ledvin při PIMS přispívá primární postižení kardiovaskulárního aparátu s rozvojem systémové hypotenze, která má za následek hypoperfuzi ledvin a vznik prerenálního AKI. Rovněž se v patofyziologii

mohou uplatňovat i přímé virové poškození nebo sekundární příčiny plynoucí z infekce (Hoste, Van Paemel and Haerynck, 2021). Britská studie (Stewart et al., 2022) zkoumala vliv PIMS-TS na vznik AKI a následnou progresi do CKD. Výsledky ukazují na to, že ze 110 dětí bylo AKI diagnostikováno u 33. Jednalo se převážně o lehčí stadia AKI a žádné dítě nepotřebovalo dialýzu. U dětí s PIMS-TS byl rozvoj AKI častější ve skupině s rozvojem respirační nedostatečnosti, u pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče, a u dětí vyžadujících inotropní podporu. Studie popsala dobrou prognózu s rychlou obnovou funkce ledvin a u žádného sledovaného pacienta nedošlo k progresi do CKD.

## **8 COVID-19 a pacienti po transplantaci ledvin**

COVID-19 měl zásadní vliv na pacienty, kteří podstoupili transplantaci ledviny. Na začátku pandemie dosahovala smrtnost COVID-19 v této skupině až 30 % (Akalin et al., 2020). Rizikové faktory pro těžký průběh COVID-19 jsou stejné jako v běžné populaci. Vzhledem k imunosupresivním režimům, které se používají po transplantaci ledviny, lze očekávat u této skupiny pacientů nižší imunitní odpověď na vakcinaci. Slabá protilátková odpověď po vakcinaci u pacientů na imunosupresivní terapii může zvyšovat riziko těžkého průběhu onemocnění (Brogan and Ross, 2023). Metaanalýza prokázala zlepšenou imunitní odpověď po podání 4. dávky vakcíny u imunosuprimovaných osob (Kuniduzi et al., 2023).

Úprava imunosuprese u pacientů po transplantaci se liší dle jednotlivých protokolů transplantačních center a není jednoznačný konsenzus. Obvykle dochází k redukci antimetabolitů a redukci eventuelně k vysazení kalcineurinových inhibitorů nebo inhibitorů mTOR. Glukokortikoidy, které jsou jedním ze základních léků používaných při infekci COVID-19 se podávají ve stejných dávkách jako u běžné populace (Devresse et al., 2022).

## **9 Přehled vybraných farmak pro léčbu COVID-19**

### **9.4 Nirmatrelvir/ritonavir**

Nirmatrelvir/ritonavir je léčivo, které se podává perorálně ve formě tablet, určené k léčbě dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 bez nutnosti oxygenoterapie. Mechanismem účinku nirmatrelviru je inhibice hlavní virové proteázy 3CLpro. Ritonavir zpomaluje metabolismus nirmatrelviru. Nirmatrelvir se z větší části eliminuje v intaktní formě ledvinami (přibližně 50 %) a z menší části stolicí (přibližně 35 %). U pacientů s eGFR mezi 60–90 ml/min není potřeba úprava dávek. Při eGFR v rozmezí 30-60 ml/min se snižuje dávka léčiva. U pacientů s eGFR pod 30 ml/min je léčivo kontraindikováno (Wen et al., 2022).



### **9.5 Molnupiravir**

Molnupiravir je indikován k léčbě mírného až středně těžkého onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů. Jedná se o proléčivo, které po vstupu do buněk podléhá metabolizaci na cytidinový analog, který následně podléhá fosforylaci. Poté se léčivo inkorporuje do virové RNA, kde způsobuje akumulaci chyb ve virovém genomu, což vede k inhibici replikace virové RNA. Molnupiravir se neeliminuje ledvinami. Renální clearance tvoří jen zanedbatelnou část eliminace léčiva z organismu, proto není zapotřebí úprava dávkování u pacientů s poruchami ledvin (Wen et al., 2022).

### **9.6 Dexamethason**

Uplatňuje se v potlačování přehnané imunitní reakce u hospitalizovaných pacientů nad 12 let vyžadujících jakoukoliv formu oxygenoterapie. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkovacího schématu (Li et al., 2023).

## **Závěr**

Ledviny patří mezi orgány, které mohou být zasažené infekcí virem SARS-CoV-2. V patogenezi postižení ledvin u onemocnění COVID-19 se podílejí jak prerenální faktory, které jsou následkem hemodynamické nestability z důvodu celkové deteriorace stavu pacienta při systémové infekci (např. srdeční selhání), tak faktory, které působí přímo na ledviny (např. přímé cytotoxické působení viru nebo rhabdomyolýza s následnou tubulární obstrukcí). Pacienti s CKD mají výrazně horší prognózu než zdravá populace při infekci virem SARS-CoV-2. Jako důsledek CKD se rozvíjí četné změny v metabolismu a na orgánových systémech. COVID-19 není onemocnění pouze dospělého věku. V pediatrické věkové kategorii patří mezi obávané následky infekce rozvoj PIMS-TS, který může vyústit do oběhového a multiorgánového selhání. Zvláštní pozornost vyžaduje management pacientů po prodělané transplantaci ledvin, u kterých z důvodu imunosuprese lze očekávat horší průběh onemocnění. V terapii COVID-19 se kromě nespecifické terapie uplatňují antivirotika a glukokortikoidy. Do budoucna je potřeba být připravený na možnou další pandemii, při které lze předpokládat, že pacienti s onemocněními ledvin budou jednou z nejohroženějších kategorií v populaci.

## Seznam použité literatury

Abrahamson, D.R. (1987) 'Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 253(5), pp. F783–F794. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1987.253.5.F783>.

Afshinnia, F. and Pennathur, S. (2020) 'Lipids and Cardiovascular Risk with CKD', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(1), pp. 5–7. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.13531119>.

Ahmadian, E. *et al.* (2021) 'Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms', *Reviews in Medical Virology*, 31(3). Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>.

Ahn, W. and Bomback, A.S. (2020) 'Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(6), pp. 955–964. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.019>.

Akalin, E. *et al.* (2020) 'Covid-19 and Kidney Transplantation', *New England Journal of Medicine*, 382(25), pp. 2475–2477. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>.

Bailey, O.T. *et al.* (1949) 'A MURINE VIRUS (JHM) CAUSING DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS WITH EXTENSIVE DESTRUCTION OF MYELIN', *Journal of Experimental Medicine*, 90(3), pp. 195–212. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.90.3.195>.

Blaine, J., Chonchol, M. and Levi, M. (2015) 'Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), pp. 1257–1272. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>.

Bosch, B.J., Bartelink, W. and Rottier, P.J.M. (2008) 'Cathepsin L Functionally Cleaves the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Class I Fusion Protein Upstream of Rather than Adjacent to the Fusion Peptide', *Journal of Virology*, 82(17), pp. 8887–8890. Available at: <https://doi.org/10.1128/JVI.00415-08>.

Bowe, B. *et al.* (2021) 'Kidney Outcomes in Long COVID', *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(11), pp. 2851–2862. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060734>.

Brogan, M. and Ross, M.J. (2023) 'COVID-19 and Kidney Disease', *Annual Review of Medicine*, 74(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042420-104753>.

Von Bülow, C. *et al.* (2001) 'Endothelial capillaries chemotactically attract tumour cells', *Journal of Pathology*, 193(3), pp. 367–376. Available at: [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999).

- Burkard, C. *et al.* (2014) ‘Coronavirus Cell Entry Occurs through the Endo-/Lysosomal Pathway in a Proteolysis-Dependent Manner’, *PLoS Pathogens*, 10(11), p. e1004502. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004502>.
- Büyükkaragöz, B. and Bakkaloğlu, S.A. (2023) ‘Serum osmolality and hyperosmolar states’, *Pediatric Nephrology*, 38(4), pp. 1013–1025. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1>.
- Carlström, M., Wilcox, C.S. and Arendshorst, W.J. (2015) ‘Renal Autoregulation in Health and Disease’, *Physiological Reviews*, 95(2), pp. 405–511. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012>.
- Cheung, C.Y.S. *et al.* (2021) ‘Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes’, *Annals of Pharmacotherapy*, 55(6), pp. 711–722. Available at: <https://doi.org/10.1177/1060028020967635>.
- Creel-Bulos, C. *et al.* (2020) ‘Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19’, *New England Journal of Medicine*, 382(21), p. e70. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>.
- Desai, T.R. *et al.* (2002) ‘Interleukin-6 Causes Endothelial Barrier Dysfunction via the Protein Kinase C Pathway’, *Journal of Surgical Research*, 104(2), pp. 118–123. Available at: <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415>.
- Devresse, A. *et al.* (2022) ‘Immunosuppression and SARS-CoV-2 Infection in Kidney Transplant Recipients’, *Transplantation Direct*, 8(3), p. e1292. Available at: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001292>.
- Ejaz, P., Bhojani, K. and Joshi, V.R. (2004) ‘NSAIDs and kidney.’, *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52, pp. 632–40.
- Fehr, A.R. and Perlman, S. (2015) ‘Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis’, in, pp. 1–23. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1).
- Flynn, T.G., de Bold, M.L. and de Bold, A.J. (1983) ‘The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 117(3), pp. 859–865. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)91675-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)91675-3).
- Fu, Y., Cheng, Y. and Wu, Y. (2020) ‘Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools’, *Virologica Sinica*, 35(3), pp. 266–271. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- Gómez-Mesa, J.E. *et al.* (2021) ‘Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19’, *Current Problems in Cardiology*, 46(3), p. 100742. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>.

- Haase, V.H. (2013) 'Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors', *Blood Reviews*, 27(1), pp. 41–53. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>.
- Hamm, L.L., Nakhoul, N. and Hering-Smith, K.S. (2015a) 'Acid-Base Homeostasis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), pp. 2232–2242. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.07400715>.
- Hamm, L.L., Nakhoul, N. and Hering-Smith, K.S. (2015b) 'Acid-Base Homeostasis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), pp. 2232–2242. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.07400715>.
- Hamm, L.L. and Simon, E.E. (1987) 'Roles and mechanisms of urinary buffer excretion', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 253(4), pp. F595–F605. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1987.253.4.F595>.
- Henderson, L.A. and Cron, R.Q. (2020) 'Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management', *Pediatric Drugs*, 22(1), pp. 29–44. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>.
- Hinchliffe, S.A. *et al.* (1992) 'The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 99(4), pp. 296–301. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x>.
- Hoffert, J.D. *et al.* (2005) 'Calmodulin Is Required for Vasopressin-stimulated Increase in Cyclic AMP Production in Inner Medullary Collecting Duct', *Journal of Biological Chemistry*, 280(14), pp. 13624–13630. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M500040200>.
- Horster, M. (1977) 'Nephron function and perinatal homeostasis.', *Annales de recherches veterinaires. Annals of veterinary research*, 8(4), pp. 468–82.
- Hoste, E.A.J. *et al.* (2015) 'Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study', *Intensive Care Medicine*, 41(8), pp. 1411–1423. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>.
- Hoste, L., Van Paemel, R. and Haerynck, F. (2021) 'Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review', *European Journal of Pediatrics*, 180(7), pp. 2019–2034. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>.
- Hoste, L., Paemel, R. Van and Haerynck, F. (no date) 'Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review'. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5/Published>.
- Hoy, W.E. *et al.* (2003) 'A stereological study of glomerular number and volume: Preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy', *Kidney International*, 63, pp. S31–S37. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s83.8.x>.

- Huang, C. *et al.* (2021) ‘6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study’, *The Lancet*, 397(10270), pp. 220–232. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- Jamison, R. (1970) ‘Micropuncture study of superficial and juxtamedullary nephrons in the rat’, *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 218(1), pp. 46–55. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1970.218.1.46>.
- Jankowski, J. *et al.* (2021) ‘Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease’, *Circulation*, 143(11), pp. 1157–1172. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
- Jin, M. and Tong, Q. (2020) ‘Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19’, *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), pp. 1618–1620. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>.
- Kant, S. *et al.* (2020) ‘The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation’, *BMC Nephrology*, 21(1), p. 449. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02112-0>.
- Kittnar, O. *et al.* (2020) *Lékařská fyziologie*. Edited by O. Kittnar. Praha: Grada Publishing, a.s.
- Klomjit, N. *et al.* (2023) ‘COVID-19 and Glomerular Diseases’, *Kidney International Reports*, 8(6), pp. 1137–1150. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.03.016>.
- Kračmarová, R. and Plíšek, S. (2011) *Virové gastroenteritidy v denní pediatrické praxi*. Available at: [www.pediatriepropraxi.cz](http://www.pediatriepropraxi.cz).
- Kudose, S. *et al.* (2021) ‘Longitudinal Outcomes of COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy and Other Podocytopathies’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(11), pp. 2958–2969. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021070931>.
- Kuniduzi, Y. *et al.* (2023) ‘Efficacy and safety of a fourth dose of the COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis’, *Transplant Immunology*, 79, p. 101864. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101864>.
- Laboux, T. *et al.* (2021) ‘COVID-19-related collapsing glomerulopathy revealing a rare risk variant of APOL1: lessons for the clinical nephrologist’, *Journal of Nephrology*, 34(2), pp. 373–378. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00935-6>.
- Larsen, C.P. *et al.* (2020a) ‘Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19’, *Kidney International Reports*, 5(6), pp. 935–939. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>.
- Larsen, C.P. *et al.* (2020b) ‘Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19’, *Kidney International Reports*, 5(6), pp. 935–939. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>.

Laurin, L.-P. *et al.* (2016) ‘Renal Survival in Patients with Collapsing Compared with Not Otherwise Specified FSGS’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(10), pp. 1752–1759. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.13091215>.

Levey, A.S. and James, M.T. (2017) ‘Acute Kidney Injury’, *Annals of Internal Medicine*, 167(9), p. ITC66. Available at: <https://doi.org/10.7326/AITC201711070>.

Levin, A., Stevens, P. and Bilous, R. (2013) *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Available at: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (Accessed: 27 June 2022).

Li, G. *et al.* (2023) ‘Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned’, *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(6), pp. 449–475. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00672-y>.

Liakopoulos, V. *et al.* (2022) ‘COVID-19 and the kidney: time to take a closer look’, *International Urology and Nephrology*, 54(5), pp. 1053–1057. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02976-7>.

Lucas, G.N.C. *et al.* (2019) ‘Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs’, *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(1), pp. 124–130. Available at: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107>.

Meinders, A.-J. and Meinders, A.E. (2010) ‘[How much water do we really need to drink?].’, *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 154, p. A1757.

Meng, X.-M., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2014) ‘Inflammatory processes in renal fibrosis’, *Nature Reviews Nephrology*, 10(9), pp. 493–503. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.114>.

Moledina, D.G. *et al.* (2021) ‘The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study’, *American Journal of Kidney Diseases*, 77(4), pp. 490-499.e1. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.007>.

Motta, D. *et al.* (2018) ‘[Renal Infarction: multicentric cases in Piedmont].’, *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*, 35(3).

MUDr Filip Fencl, *doc et al.* (no date) *Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (PIMS-TS, Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2) Doporučený postup České pediatrické společnosti ČLS JEP*.

Nakagawa, Y., Nishikimi, T. and Kuwahara, K. (2019) ‘Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart’, *Peptides*, 111, pp. 18–25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>.

Nečas, E., Šulc, K. and Vokurka, M. (2022) *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Edited by E. Nečas. Praha: KArolinum.

- Neuman, B.W. *et al.* (2006) ‘Supramolecular Architecture of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Revealed by Electron Cryomicroscopy’, *Journal of Virology*, 80(16), pp. 7918–7928. Available at: <https://doi.org/10.1128/JVI.00645-06>.
- Nigam, S.K. and Bush, K.T. (2019) ‘Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling’, *Nature Reviews Nephrology*, 15(5), pp. 301–316. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0111-1>.
- Palmer, B.F. and Clegg, D.J. (2016) ‘Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis’, *Advances in Physiology Education*, 40(4), pp. 480–490. Available at: <https://doi.org/10.1152/advan.00121.2016>.
- Perico, L., Benigni, A. and Remuzzi, G. (2020) ‘Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade’, *Nephron*, 144(5), pp. 213–221. Available at: <https://doi.org/10.1159/000507305>.
- Pourfridoni, M. *et al.* (2021) ‘Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications’, *BioMed Research International*, 2021, pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6667047>.
- Powe, N.R. *et al.* (1999) ‘Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors, and prognosis’, *Kidney International*, 55(3), pp. 1081–1090. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.0550031081.x>.
- Puelles, V.G. *et al.* (2020) ‘Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2’, *New England Journal of Medicine*, 383(6), pp. 590–592. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
- Rector, F.C. (1983) ‘Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule’, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 244(5), pp. F461–F471. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.244.5.F461>.
- Renkin, E.M. and Robinson, R.R. (1974) ‘Glomerular Filtration’, *New England Journal of Medicine*, 290(14), pp. 785–792. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM197404042901408>.
- Rey, J.R. *et al.* (2020) ‘Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications’, *European Journal of Heart Failure*, 22(12), pp. 2205–2215. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1990>.
- Rocha, A.S. and Kokko, J.P. (1973) ‘Sodium Chloride and Water Transport in the Medullary Thick Ascending Limb of Henle. EVIDENCE FOR ACTIVE CHLORIDE TRANSPORT’, *Journal of Clinical Investigation*, 52(3), pp. 612–623. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI107223>.
- Sampaio, F.J.B. (2000) ‘RENAL ANATOMY’, *Urologic Clinics of North America*, 27(4), pp. 585–607. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70109-9](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70109-9).

Sands, J.M. and Layton, H.E. (2009) 'The Physiology of Urinary Concentration: An Update', *Seminars in Nephrology*, 29(3), pp. 178–195. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.008>.

Sarnak, M.J. and Jaber, B.L. (2000a) 'Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population', *Kidney International*, 58(4), pp. 1758–1764. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x>.

Sarnak, M.J. and Jaber, B.L. (2000b) 'Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population', *Kidney International*, 58(4), pp. 1758–1764. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x>.

Schreuder, M.F. (2012) 'Safety in glomerular numbers', *Pediatric Nephrology*, 27(10), pp. 1881–1887. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2169-x>.

Seay, N.W., Lehigh, R.W. and Greenberg, A. (2020) 'Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(2), pp. 272–286. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014>.

Seeman, T. *et al.* (2021) *Dětská nefrologie*. 2. vydání. Edited by T. Seeman and J. Janda. Praha: Grada Publishing, a.s.

Starling, E.H. (1896) 'On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces', *The Journal of Physiology*, 19(4), pp. 312–326. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1896.sp000596>.

Stewart, D.J. *et al.* (2022) 'Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is not associated with progression to chronic kidney disease', *Archives of Disease in Childhood*, 107(3), pp. e21–e21. Available at: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322866>.

'Summary of Recommendation Statements' (2012) *Kidney International Supplements*, 2(1), pp. 8–12. Available at: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.7>.

Syed-Ahmed, M. and Narayanan, M. (2019) 'Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1), pp. 8–15. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.004>.

Tagawa, M. *et al.* (2019) 'Acute kidney injury as an independent predictor of infection and malignancy: the NARA-AKI cohort study', *Journal of Nephrology*, 32(6), pp. 967–975. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00662-7>.

VanDeVoorde, R.G. and Mitsnefes, M.M. (2011) 'Hypertension and CKD', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 18(5), pp. 355–361. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.03.003>.



- Velez, J.C.Q., Caza, T. and Larsen, C.P. (2020) ‘COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19’, *Nature Reviews Nephrology*, 16(10), pp. 565–567. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>.
- Vivas, L., Chiaraviglio, E. and Carrer, H.F. (1990) ‘Rat organum vasculosum laminae terminalis in vitro: Responses to changes in sodium concentration’, *Brain Research*, 519(1–2), pp. 294–300. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90091-O](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90091-O).
- Wang, B. *et al.* (2021) ‘The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis’, *Kidney and Blood Pressure Research*, 46(1), pp. 17–30. Available at: <https://doi.org/10.1159/000512211>.
- Weiss, S.R. and Navas-Martin, S. (2005) ‘Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus’, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 69(4), pp. 635–664. Available at: <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.
- Wen, W. *et al.* (2022) ‘Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis’, *Annals of Medicine*, 54(1), pp. 516–523. Available at: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>.
- Wesson, L. (1969) ‘Physiology of the Human Kidney’, in: Grune & Stratton, pp. 96–108.
- Wilson, J.L.L., Miranda, C.A. and Knepper, M.A. (2013) ‘Vasopressin and the regulation of aquaporin-2’, *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(6), pp. 751–764. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0789-5>.
- Woo, P.C.Y. *et al.* (2010) ‘Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis’, *Viruses*, 2(8), pp. 1804–1820. Available at: <https://doi.org/10.3390/v2081803>.
- Yatabe, J. *et al.* (2011) ‘Angiotensin III Stimulates Aldosterone Secretion from Adrenal Gland Partially via Angiotensin II Type 2 Receptor But Not Angiotensin II Type 1 Receptor’, *Endocrinology*, 152(4), pp. 1582–1588. Available at: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1070>.
- Ye, M. *et al.* (2006) ‘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*, 17(11), pp. 3067–3075. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>.
- Yin, W. and Zhang, P.L. (2020) ‘Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue’, *Journal of Nephropathology*, 9(4), pp. e37–e37. Available at: <https://doi.org/10.34172/jnp.2020.37>.
- Zima, T. *et al.* (2021) *Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)*.