

COMPLICAȚII EVOLUTIVE RENO-URINARE LA ETAPELE POST-COVID-19 ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

CZU: 616.61-06-053.2:616.98:578.834

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.3-66.04>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Jana BERNIC**E-mail: jana.bernic@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-9814>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Angela CIUNTU**E-mail: angela.ciuntu@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4249-3555>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Emil CEBAN**E-mail: emil.ceban@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1583-2884>Asistent universitar **Victor ROLLER**E-mail: victor.roller@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-6886>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național științifico-practic de chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

EVOLUTIONARY RENO-URINARY COMPLICATIONS AT THE POST-COVID-19 STAGES IN PEDIATRIC PRACTICE

Summary. The infection with SARS CoV-2 is characterized by complexity and heterogeneity, with multiorgan involvement, including the renal system. Acute kidney injury is a severe complication frequently encountered in patients with COVID-19, being a marker of severity and prognosis. Numerous studies demonstrate that the increased incidence of acute kidney injury in critically ill patients is associated with a more severe evolution of the disease and a reserved prognosis.

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

Rezumat. Infecția cu SARS CoV-2 se caracterizează prin complexitate și heterogenitate, fiind implicată afectarea multiorganică, inclusiv cea renală. Leziunea renală acută reprezintă o complicație severă frecvent întâlnită la pacienții cu COVID-19, fiind un marker de gravitate și prognostic. Numeroase studii demonstrează că incidența înaltă a leziunii renale acute la pacienții critici este asociată cu o evoluție mai severă a maladiei și un prognostic rezervat.

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

INTRODUCERE

Rinichii s-au dovedit a fi sunt unul dintre organele cele mai vulnerabile la pacienții cu COVID-19. Manifestările clinice ale implicării rinichilor în COVID-19 variază de la leziuni renale subclinice la leziuni renale acute (LRA) care necesită terapie de substituție renală [1; 2]. LRA este o complicație severă a COVID-19 și unul dintre cei mai importanți predictorii ai mortalității [3]. O demonstrează numeroase cercetări științifice efectuate în perioada pandemică în diferite țări ale lumii și care sunt analizate în acest articol.

Astfel, un șir de studii au raportat că 0,5-37 % dintre pacienții internați dezvoltă LRA, iar această rată a fost mai mare în rândul pacienților internați la unitatea de terapie intensivă (UTI). Deși boala la pacien-

ții pediatrici cu COVID-19 decurge mai ușor decât la pacienții adulți, LRA asociată cu COVID-19 a fost înregistrată la 29 % dintre copiii spitalizați, 44 % dintre aceștia din urmă fiind internați la UTI. Studiile recente arată că boala critică și internarea în UTI sunt principalii factori de risc pentru LRA [4; 5].

Studiul efectuat pe un lot de 2 546 de copii cu COVID-19 a determinat că 10,8 % dintre pacienți au prezentat LRA [6]. Aceste date coincid cu incidența raportată de K.R. Derespina și colab. într-un studiu efectuat la UTI din New York. Astfel, dintre 70 de copii internați, 12,9 % au dezvoltat LRA [7].

Autorii altui studiu efectuat pe un lot de 89 de copii a relevat că aproximativ 20 % au dezvoltat LRA și jumătate dintre aceștia au fost în stadiul I. Incidența LRA în rândul copiilor cu sindromul inflama-

tor multisistemic la copii (*Multisystem inflammatory syndrome in children* – MIS-C) a constituit 15 % și niciunul nu a necesitat terapie de substituție renală. Insuficiența renală reziduală la externare au prezentat 9 % dintre pacienți [8].

Studii separate efectuate în Arabia Saudită, Iran, Anglia și Franța au constatat o incidență mult mai mare de LRA – de 21 %, 22 %, 29 %, 19 % și, respectiv, de 70 % [8; 9; 10; 11]. Dimpotrivă, toate studiile efectuate în Italia, Spania și două din China au raportat incidența LRA semnificativ mai scăzută – de 1,2 %, 0,8 %, 1,3 % și, respectiv, 2,7 % [12; 13; 14; 15]. Un studiu recent efectuat de R.K. Basu et al. a raportat o incidență a LRA de 37,5 % în rândul a 311 pacienți pediatrici cu COVID-19 [16].

J.A. Kari și colab. a emis ipoteza că o anumită discrepanță între incidența LRA poate fi atribuită, de asemenea, diferențelor în definițiile LRA utilizate [8]. Unele studii au folosit definiția KDIGO pentru LRA; cu toate acestea, un studiu efectuat de D.J. Stewart et al. a analizat materialele Asociației Britanice de Nefrologie Pediatrică și a constatat o incidență mai mare de 29 % [5].

În studiul de cohortă multicentric (studiul Critical Coronavirus and Kids Epidemiologic [CAKE]) al copiilor în stare critică cu COVID-19, a fost raportată o incidență de LRA de 18 % [17]. Într-un studiu multicentric în rândul copiilor grav bolnavi de COVID-19 pe un lot de 106 copii, LRA a fost raportată în 44 % dintre cazuri ($n = 47$) [18].

Analiza a 29 de studii eligibile care au cuprins 4 826 de copii cu infecție SARS-CoV-2, inclusiv MIS-C, a raportat că incidența LRA (22 de studii, 3 851 pacienți) a constituit 29 % (confidence interval (CI) 95 %: 23-34), iar la cei cu COVID-19 acut (10 studii, 1 010 pacienți) a constituit 21 % (CI 95 %: 11-31). LRA severă (stadiul KDIGO ≥ 2) a fost raportată la 19 % (11-30) în MIS-C și 11 % (4 până la 20) în COVID-19. Copii cu SARS-CoV-2 sau MIS-C care dezvoltă LRA au riscuri mai mari de mortalitate (odds ratio (OR): 4,1; 1,8 la 9,7) comparativ cu cei fără LRA [19]. Un studiu multicentric care evaluează LRA la 106 copii cu COVID-19 tratați în 32 de centre americane, a raportat incidența de LRA de 44 % [20].

Astfel, în studiile pediatrice incidența LRA este estimată de la 1,3 % la 44,0 %.

FACTORI POTENȚIALI DE RISC PENTRU LRA ÎN COVID-19

Factori de risc demografici

Vârsta mai înaintată, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, boala cardiovasculară sau insuficiența cardiacă congestivă, indicele de masă corporală ridi-

cat, boala cronică de rinichi, factori de risc genetici (de exemplu, genotipul APOL1; polimorfismele ACE2), stare imunodeprimată.

Factori de risc pentru LRA la internare

Severitatea COVID-19, gradul de viremie, stare respiratorie, implicarea organelor non-respiratorii (de ex. diaree), leucocitoza, limfopenia, markeri crescuți ai inflamației (ferritină, proteină C-reactivă, D-dimeri), hipovolemie/deshidratare, rabdomioliză, expunerea la medicamente (de ex. inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (BRA), statine, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene).

Factori de risc pentru LRA în timpul spitalizării

Nefrotoxine (medicamente, expunere de contrast), vasopresoare, ventilație, presiune finală de expirare pozitivă ridicată, dinamica fluidelor (supraîncărcare lichidă sau hipovolemie).

Printre pacienții cu COVID-19, atât boala renală cronică (BRC), cât și hipertensiunea arterială sunt factori de risc pentru o boală mai severă [21; 22; 23]. Într-o meta-analiză a patru studii care a inclus 1 389 de copii infectați (inclusiv 273 de pacienți cu boală severă), prevalența BRC subiacentă a fost mai frecventă în rândul celor cu boală severă (3,3 vs. 0,4 %; odds ratio 3,03, CI 95 % – 1,09-8,47) [24]. În aceeași cohortă de pacienți antecedentele de hipertensiune arterială au fost mai frecvente în rândul celor care au avut COVID-19 sever, comparativ cu non-sever (15 vs. 32 %) [24].

În mod similar, într-o cohortă separată de 1 590 de pacienți spitalizați în China, hipertensiunea subiacentă a fost asociată în mod independent cu COVID-19 sever (hazard ratio (HR) de 1,58, CI 95 % – 1,07-2,32) [21]. În timp ce unele studii efectuate în Statele Unite și Italia dezvăluie constatări consistente [25; 26], alte studii sugerează că hipertensiunea nu este un factor de risc independent pentru COVID-19 sever [27].

Patogenia bolii renale la copii este prezentată de A.C.S. Silva și colab. într-un studiu realizat în 2020, care a demonstrat interacțiunea SARS-CoV-2 cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și rolul RAAS în bolile renale, inclusiv hipertensiunea arterială, bolile glomerulare, BCR etc. [28].

S-a dovedit deja că rinichii sunt foarte vulnerabili la infecția cu coronavirus: virusul SARS-CoV-2 pătrunde în celulele gazdă folosind enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) [29]. Astfel, virusul infectează gazda legându-se de receptorii ACE2 din cauza prezenței acestora în rinichi și în tractul digestiv. Ca urmare, pot apărea simultan afecțiuni acute la rinichi și probleme digestive. Există o dereglare a echilibrului hidro-electrolitic, în special la copii, care trebuie luată în considerare în controlul terapiei pacientului [30].

Virusul SARS-CoV-2 poate avea un efect citopatic direct asupra rinichilor [31]. Acest lucru a fost dovedit prin detectarea fragmentelor de coronavirus prin PCR în urina pacienților cu COVID-19 [32]. Recent au fost emise ipoteze privind multiple mecanisme ce pot fi implicate în apariția leziunilor renale.

Tropismul viral. Rezultatele analizei imunohistochemiei arată că expresia proteinei ACE2 este destul de mare în celulele tubulare renale [33]. Analiza localizării genelor ACE2 și serin protează 2 transmembranară denotă concentrarea lor în podocite și în celulele tubulare proximale, astfel celulele gazdă fiind candidate pentru infecția cu COVID-19 [34].

Studiul post-mortem care a inclus 26 de pacienți cu COVID-19 și LRA a demonstrat la microscopia optică prezența leziunilor tubulare proeminente [35].

Prezența materialului viral atât în interiorul căptușelii epiteliale a tubilor, cât și al podocitelor la microscopia electronică a fost demonstrată prin implicarea citoplasmatică directă a rinichilor de către SARS-CoV-2 [5; 36].

Studiul retrospectiv pe un lot de 85 de pacienți cu COVID-19 a raportat că 27 % dintre pacienți au prezentat insuficiență renală acută. Colorația cu hematoxilină și eozină a evidențiat necroză tubulară acută severă, iar studiul imunohistochimic a demonstrat acumularea de antigen viral în tubii renali [37].

Deshidratare și infecție gastrointestinală. Deshidratarea, vărsături, diaree și, uneori, suprasolicitare a diureticelor la copii (cei cu afectare pulmonară severă), poate predispune copilul la LRA. Studiul recent efectuat pe un lot de 52 de copii și adolescenți cu COVID-19 a conchis că 46 % dintre cazuri au prezentat niveluri mai mari ale creatininei serice, iar 29 % au îndeplinit criteriile pentru LRA. Cele mai multe cazuri au apărut la copiii cu MIS-C și la cei internați în secțiile de terapie intensivă. După cum au arătat studiile recente, copiii care au dezvoltat LRA au avut mai mult de suferit de diaree și vărsături, ceea ce sugerează o componentă prerenală a cauzei LRA [5].

Furtuna de citokine și discuțiile încrucișate de organe. Studii recente au dedus niveluri crescute de interleukină-6 la copiii cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Furtuna de citokine provoacă inflamație renală, disfuncții vasculare, pierderi de lichid în spațiul al treilea, hipovolemie, creșterea presiunii în abdomen și dezvoltarea ulterioară a șocului, toate acestea conducând la agravarea leziunilor renale [38].

Poate provoca insuficiență renală și ventilația agresivă. Posibila etiologie ipotetică este toxicitatea oxigenului și afectarea endoteliului capilar cu presiune ridicată continuă în plămâni din cauza ventilației mecanice, care a declanșat o cascadă inflamatorie și o

stare trombotică ce duce la hipotensiune arterială, sepsis și LRA ulterioară [39]. Presiunea de expirare pozitivă ridicată în timpul ventilației cauzează o presiune venoasă sistemică ridicată și o reducere consecutivă a perfuziei rinichilor, urmând scăderea filtrării glomerulare.

Genetica. Există o predispoziție genetică probabilă care crește susceptibilitatea la LRA la copiii cu SARS-CoV-2. Polimorfismele din ACE2 ar putea modifica capacitatea virusului de a intra în celule. După cum au demonstrat Y. Wan și colab. [40], capacitatea de legare a receptorului prezent pe SARS-CoV-2 este structural similară cu SARS-CoV.

Cu toate acestea, o singură mutație ameliorează afinitatea de legare a SARS-CoV-2 la ACE2, ceea ce îmbunătățește capacitatea de replicare și transmitere între gazde. Alelele APOL1 cu risc înalt au fost de asemenea descrise ca un factor de risc genetic pentru glomerulopatia tip colaptoid [41].

Disfuncția endotelială. Mecanismele disfuncției endoteliale includ: activarea directă și indirectă a celulelor endoteliale de către citokinele proinflamatorii, molecule de adeziune (ICAM-1, VEGF etc) și chemokine, care pot provoca o furtună de citokine, inflamație locală și disfuncții vasculare. De asemenea, un endoteliu disfuncțional conduce la un dezechilibru al homeostaziei, impulsionând creșterea D-dimerilor, a fibrinogenului și activarea trombocitelor, în special în cazurile severe. Studiile raportează deficiențe de oxid nitric în COVID-19 ce contribuie la contracția mușchilor neted vascular și reduc, de asemenea, capacitatea de a neutraliza speciile reactive de oxigen (ROS) [42].

Un șir de rapoarte de caz au demonstrat că infecțiile cu COVID-19 pot duce la recidivarea purperei trombotice trombocitopenice și a sindromului hemolitic uremic [43].

Studii histologice recente au demonstrat că nivelul ACE2 este extrem de exprimat în celulele tubulare a „marginii în perie”, iar unele particule de tip coronavirus au fost detectate în epiteliul tubular proximal renal, astfel susținând mecanismele citopatologice ale leziunilor renale. Tropismul selectiv pentru rinichi a fost raportat la pacienții fără antecedente de boli renale cronice sau la cei care nu au prezentat stări severe relaționate cu infecția SARS-CoV-2 [44].

Disfuncția endotelială este caracterizată prin niveluri ridicate ale D-dimerilor și leziuni microvasculare – aceasta reprezintă un factor cheie de risc pentru coagulopatia asociată COVID-19. Alte afecțiuni pro-trombotice moștenite sau dobândite, cum ar fi purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic uremic atipic, pot accentua, de asemenea, disfuncția

endotelială și coagulopatia la pacienții cu COVID-19. Studii recente raportează că activarea complementului și microangiopatia trombotică sunt mecanisme importante ale leziunilor renale în infecția COVID-19 [45].

Studiile recente au demonstrat că trombocitopenia și anemia la sugari, în asociere cu creșterea nivelului de lactat dehidrogenaza, sugerează că microangiopatia poate fi o altă cauză subiacentă a LRA, care a fost descrisă în microangiopatia trombotică legată de activarea necontrolată a complementului [46].

Axa cord-rinichi sau sindromul cardiorenal pot stimula, de asemenea, dezvoltarea LRA la pacienții cu COVID-19 care prezintă cardiomiopatie și/sau miocardită virală acută. Studii recente au raportat că LRA s-a dezvoltat, în medie, la 9 zile de la internare, în asociere cu infecții secundare și leziuni cardiace acute.

Cardiomiopatia și miocardita virală acută pot provoca congestia venelor renale, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală, reducând rata de filtrare glomerulară (RFG) [47].

Nefrotoxicitate. În cele din urmă, administrarea medicamentelor nefrotoxice, cum ar fi antiviralele folosite pentru tratamentul COVID-19, utilizarea necontrolată a antibioticelor, antifungicelor și imunomodulatorilor poate duce la LRA la unii pacienți.

Instabilitate hemodinamică. Expresia crescută a ACE2 în mușchiul neted miocardic poate predispute la leziuni cardiace. Pentru a aborda hemodinamica, se poate recurge la înlocuirea agresivă a volumului care duce la un echilibru pozitiv al fluidelor și, prin urmare, la agravarea LRA [48]. La unii pacienți, infecția super-adăugată cu agenți patogeni bacterieni care provoacă șoc septic poate implica rinichii sub formă de nefrită tubulointerstițială acută septică.

Studii recente au dedus că SARS-CoV-2 infectează direct celulele renale și este asociat cu fibroza renală interstițială tubulară crescută în studii histopatologice. Pentru a cerceta efectele directe ale virusului în rinichi, independent de efectele sistemice ale COVID-19, au fost infectați organoizi renali derivați din celule stem pluripotente induse de om cu SARS-CoV-2. Secvențierea ARN-ului unicelular a indicat vătămarea și diferențierea celulelor infectate cu activarea căilor de semnalizare profibrotică. Important este că infecția cu SARS-CoV-2 a dus, de asemenea, la creșterea expresiei proteinei colagenului 1 în organoizi. Un inhibitor al proteazei SARS-CoV-2 a fost capabil să amelioreze starea celulelor renale infectate. Rezultatele studiului arată că SARS-CoV-2 poate duce direct la infectarea celulelor renale și induce ulterior leziuni celulare cu fibroză renală. Studiile date ar putea explica rolul leziunilor acute ale rinichiului la pacienții cu COVID-19 și dezvoltarea bolii cronice de rinichi în long-COVID [49].

MANIFESTĂRI CLINICE

Studii recente au demonstrat că afectarea renală se manifestă prin:

- disfuncție renală (creșterea ureei, creatininei serice);
- anormalități ale sumarului urinei (proteinurie și hematurie);
- modificări radiologice ale rinichilor.

Studii prin meta-analiză la copii au raportat că 5 % (22/139) au prezentat creșterea ureei și 4 % (48/184) creșterea creatininei serice [50].

Un alt studiu a constatat o creștere a creatininei serice la aproximativ 50 % și că doar o treime dintre pacienții internați au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru LRA. Dintre aceștia, 93 % au fost internați în unitatea de terapie intensivă pediatrică și ¾ au fost asociate cu MIS-C. LRA în sine poate fi cauza internărilor în unitatea de terapie intensivă în majoritatea cazurilor pediatrice [5].

Cea mai frecventă modificare este proteinuria, care este prezentă la mai mult de jumătate dintre pacienți, urmată de hematurie, ureea, creatinina serică crescută (33,7 %, 14,3 % și respectiv 10,7 %).

O meta-analiza a relevat că pacienții au prezentat diferite grade de albuminurie (+ la 38,8 % pacienți și ++ sau +++ la 10,6 % pacienți) [2; 52; 53; 54].

Studiul de cohortă pe un lot de 701 pacienți cu COVID-19 a relatat următoarele: proteinurie – 43,9 %, hematurie – 26,7 %, creatinina serică crescută – 14,4 %, uree serică crescută – 13,1 %, eRFG < 60 ml/min / 1,73 m² – 13,1 %, prezența proteinuriei – risc crescut de 4-11 ori de spitalizare și deces comparativ cu pacienții fără leziuni renale, prezența hematuriei – risc de 12 ori crescut de deces [2].

Proteinuria reprezintă disfuncția permeabilității barierei glomerulare a membranei bazale glomerulare sau a reabsorbției afectate de către celulele epiteliale ale tubilor proximali [2; 55]. Proteinuria la pacienții cu COVID-19 este atribuită în primul rând LRA și necrozei tubulare acute în hipoxie, sepsis și instabilitate hemodinamică, confirmată la biopsia renală [55]. Studiul recent efectuat pe un lot de 701 pacienți cu COVID-19 a demonstrat proteinurie + 128/389 (33 %) la pacienți fără LRA și 21/53 (40 %) pacienți cu LRA, proteinurie +2; proteinurie +3 detectată la 29/389 (8 %) pacienți fără LRA și 16/53 (30 %) la pacienți cu LRA [2].

Un alt studiu care a inclus 3 345 de pacienți cu COVID-19, demonstrează că raportul proteină/creatinină (UPCR) < 30 mg/g a fost detectat la 5/1903 (0,2 %) pacienți cu LRA comparativ cu 7/1442 fără LRA (0,4 %); 30-500 mg/g în 59 % cu LRA și 44 % fără LRA; > 500 mg/g în 3 % cu LRA și 0,6 % fără LRA [57].

Aceste studii arată că proteinuria de grad minimal poate fi detectată în timpul infecției COVID-19, indiferent de prezența LRA, în timp ce proteinuria evidentă este mai frecventă în COVID-19 cu LRA vs. COVID-19 fără LRA [56].

Studii limitate la adulți au descris prevalența manifestărilor precum hematuria (27-53 %), proteinuria (36-66 %) și oliguria (10 %). A. Alvarado și colab. a descris debutul sindromului nefrotic împreună cu simptomele respiratorii la un pacient pediatric care s-a rezolvat cu tratamentul cu steroizi [58].

Glomeruloscleroza focal-segmentară de tip colapsoid (GSFS) a fost specificată în câteva rapoarte de caz la adulți. Hematuria macroscopică a fost descrisă într-un raport de caz la un copil cu tulburări respiratorii care nu a fost asociată cu funcții renale dereglate [59].

Un alt raport a descris glomerulonefrita acută la doi băieți adolescenți cu insuficiență renală cu progresie rapidă care a necesitat suport pentru hemodializă și puls terapie cu metilprednisolon, dintre care unul și-a recuperat complet funcțiile renale cu normalizarea analizei de urină, iar celălalt se afla la dializă cronică. Studiul histologic a evidențiat glomerulonefrita acută necrozantă la copiii cu leziuni tubulare, iar mai târziu glomeruloscleroză difuză [60].

Studii limitate au demonstrat că adulții prezintă LRA și proteinurie în sindromul nefrotic, biopsia renală a evidențiat un spectru de modificări, cum ar fi boala cu modificări minime, GSFS tip colapsoid, glomerulopatia membranoasă, nefrită lupică, nefrită anti-MBG și leziuni tubulare izolate. Cei trei pacienți cu glomerulopatie tip colapsoid și un pacient cu boală cu modificări minime glomerulare au prezentat și varianta genei cu risc ridicat APOL1 [61].

DIAGNOSTIC

Grupul de lucru *Acute Disease Quality Initiative* recomandă utilizarea definiției consensuale *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* pentru diagnosticul LRA în practica clinică, inclusiv nivelul creatininei serice (SCr) și debitul de urină (nivel de evidență 1A). Ei sugerează, de asemenea, utilizarea testelor specifice rinichilor împreună cu determinarea funcției renale pentru a caracteriza manifestările clinice, evoluția și prognosticul LRA [51; 62]. Unii pacienți cu leziuni renale prezintă, de asemenea, niveluri ridicate de markeri inflamatori, cum ar fi feritina, proteina C reactivă, procalcitonina și lactat dehidrogenaza [63].

Histologie. Infecția cu SARS-CoV-2 induce necroza tubulară acută prin citotoxicitate directă și leziuni mediate imune.

Microscopie optică: leziuni acute ale tubilor proximali renali.

Imunohistochimie: proteină nucleocapsidă virală în celulele tubulare renale ale țesuturilor infectate.

Microscopie electronică: incluziuni virale în spațiul peritubular și particule virale în celulele endoteliale ale anselor capilare glomerulare [64].

TRATAMENT

Principiile de bază includ: evaluarea fluidelor; evaluarea hemodinamicii; revizuirea sau modificarea medicației nefrotoxice; instituirea timpurie a nutriției enterale; gestionarea dereglărilor electroliților și a anomaliilor acido-bazice conform ghidurilor KDIGO și ghidurilor de septicemie [51; 65; 66; 67].

Strategiile bazate pe ghidul KDIGO și alte linii directe relevante sunt adecvate pentru prevenirea și gestionarea fundamentală a LRA în COVID-19. În acest scop sunt elaborate următoarele recomandări:

2. Monitorizarea funcției rinichilor (nivel de evidență: 1B)

3. Managementul individualizat al fluidelor și al hemodinamicii pe baza evaluării dinamice a stării cardiovasculare (nivel de evidență: 1B)

4. Utilizarea cristaloizidelor echilibrate ca management inițial pentru extinderea volumului intravascular la pacienții cu risc de LRA și COVID-19, cu excepția cazurilor în care există o indicație pentru alte fluide (nivel de evidență: 1A).

5. Monitorizarea hiperglicemiei și utilizarea unor strategii intensive de reducere a glucozei la pacienții cu risc crescut (nivel de evidență: 2C).

6. Limitarea expunerii la medicamente nefrotoxice în cazurile unde este posibil și o monitorizare atentă atunci când sunt necesare preparate nefrotoxice (nivel de evidență: 1B).

7. Optimizarea volumului intravascular ca singura intervenție specifică pentru a preveni LRA asociată cu substanțe de contrast (nivel de evidență: 1A).

Modalitatea terapiei de substituție renală la copii include:

- hemofiltrare venovenoză continuă;
- hemodializă venovenoză continuă;
- hemodiafiltrare venovenoză continuă.

Dializa peritoneală reprezintă o alternativă fezabilă la copiii cu LRA, mai ales când anticoagularea circuitelor extracorporale constituie o provocare.

Hemoperfuzia, hemoabsorbția teoretic pot fi benefice la pacienții LRA în infecția COVID-19 deoarece elimină citokinele și alți mediatorii inflamatori din sânge, oferind sprijin hemodinamic și organelor [67; 68].

Mecanisme de recuperare. Deși nu este cunoscut dacă fibroza renală apare la pacienții care se recuperează după LRA relaționată cu COVID-19, dezvoltarea fibrozei și progresia spre BCR la pacienții care se recuperează după alte forme de LRA sugerează că acest scenariu este probabil. Pierderea nefronilor funcționali după leziuni renale acute ar putea spori dezvoltarea fibrozei renale [66].

Evoluție. Se recomandă ca pacienții cu LRA să fie monitorizați pe tot parcursul spitalizării și să fie supravegheați pentru recuperare după externare în funcție de severitatea bolii. Analiza histopatologică a rinichilor, în special în cazurile cu proteinuria severă, ajută la diferențierea cauzelor LRA.

CONCLUZII

1. Afectarea renală în infecția cu SARS-CoV-2 este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificativă, iar LRA reprezintă un marker important de severitate și prognostic.

2. Creșterea creatininei serice, a ureei, hematuria, proteinuria și LRA reprezintă manifestări clinice frecvente la pacienții cu COVID-19 sever.

3. Tehnicile pentru terapia de substituție renală la copiii cu LRA în infecția COVID-19 includ: hemofiltrare venovenoză continuă, hemodializă venovenoză continuă, hemodiafiltrare venovenoză continuă și dializa peritoneală.

BIBLIOGRAFIE

1. Gupta A., et al. Extrapulmonary manifestations of Covid-19, in: *Nat. Med.* 2020; 26, 1017-1032.
2. Cheng Y.C., et al. Kidney disease is associated with in hospital death of patients with Covid-19, in: *Kidney Int.* 2020; 97, 829-838.
3. Sun D.Q. et al. Subclinical acute kidney injury in Covid-19 patients: a retrospective cohort study, in: *Nephron* 2020; 144, 347-350.
4. Bjornstad E.C. et al. Preliminary assessment of acute kidney injury in critically ill children associated with Sars-Cov-2 infection: a multicenter cross-sectional analysis, in: *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 16: 446-448.
5. Stewart D.J., et al. Renal dysfunction in hospitalised children with Covid-19, in: *Lancet Child Adolesc. Health* 2020; 4, e28-e29.
6. Rupesh Raina, et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data, in: *PLoS One.* 2022; 17(4): e0266737, doi: 10.1371/journal.pone.0266737
7. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, Nadkarni VM, Agus MSD, Medar SS et al. (2020) Clinical manifestations and outcomes of critically ill children and adolescents with

coronavirus disease 2019 in New York City, in: *J Pediatr* 226:55-63.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.039

8. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study, in: *BMC Nephrol.* 2021; 22(1):202, doi: 10.1186/s12882-021-02389-9

9. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children, in: *Ann Intensive Care* 2020; 10:69-68, doi: 10.1186/s13613-020-00690-8

10. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran, in: *Epidemiol Infect.* 2020; 148:e196, doi: 10.1017/S095026882000196X

11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, in: *JAMA* 2020; 324:259-269, doi: 10.1001/jama.2020.10369

12. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy, in: *JAMA.* 2020; 323(14):1335, doi: 10.1001/jama.2020.4344

13. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain, in: *JAMA Pediatr.* Published online April 08, 2020, doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346

14. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China, in: *Pediatrics*, 2020, pii: e20200702, doi: 10.1542/peds.2020-0702

15. Wang X, Chen X, Tang F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19, in: *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(1):163-169, doi: 10.1007/s00467-020-04715-z

16. Basu RK, Bjornstad EC, Gist KM, et al. Acute kidney injury in critically ill children and young adults with suspected SARS-CoV2 infection, in: *Pediatr Res.* 2021; 1-10, doi: 10.1038/s41390-021-01667-4

17. González-Dambruskas S, Vásquez-Hoyos P, Cam-poresi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento, J et al. Pediatric critical care and COVID-19, in: *Pediatrics* 2020; 146:e20201766, <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1766>

18. Bjornstad EC, Krallman KA, Askenazi D, Zappitelli M, Goldstein SL, Basu RK et al. Preliminary assessment of acute kidney injury in critically ill children associated with SARS-CoV-2 infection: a multicenter cross-sectional analysis, in: *Clin J Am Soc* 2020; *Nephrol* 16:446-448, <https://doi.org/10.2215/CJN.11470720>

19. Jitendra Meena, et al. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized with SARS CoV 2 Infection, in: *Indian Journal of Pediatrics* 2022 Aug;89(8):816, doi: 10.1007/s12098-022-04277-y

20. Baradaran A., Malek A., Moazzen N., Shaye Z.A. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndro-

me: A Systematic Review and Metaanalysis, in: Iran J Allergy Asthma Immunol. 2020; 19(6):570-588.

21. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis, in: Eur Respir J. 2020 May; 55(5): 2000547.

22. Pan W, Zhang J, Wang M, et al. Clinical Features of COVID-19 in Patients With Essential Hypertension and the Impacts of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors on the Prognosis of COVID-19 Patients, in: Hypertension 2020; 76:732.

23. Yang D, Xiao Y, Chen J, et al. COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis, in: QJM 2020; 113:799.

24. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection, in: Int Urol Nephrol 2020; 52:1193.

25. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19, in: N Engl J Med 2020; 382:2441.

26. Mancía G, Rea F, Ludernani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19, in: N Engl J Med 2020; 382:2431.

27. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension, in: Hypertension 2020; 76:366.

28. Silva A.C.S., Lanza K., Palmeira V.A., Costa L.B., Flynn J.T. 2020 update on the renin-angiotensin-aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus, in: Pediatr Nephrol. 2021;36(6):1407-1426.

29. Sparks M.A., South A.M., Badley A.D., Baker-Smith C.M., Battle D., Bozkurt B., et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, COVID-19, and the Renin-Angiotensin System. Pressing Needs and Best Research Practices, in: Hypertension. 2020; 76(5):1350-1367.

30. Pourfridoni M., Abbasnia S.M., Shafaei F., Razaviyan J., Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications, in: Biomed Res Int. 2021; 2021:6667047.

31. Kul'chenko N.G. Epidemiologiya bolezney pochek u patsientov s COVID-19, in: Research'n Practical Medicine Journal. 2020; 7(3):74-82.

32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patents infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, in: Lancet. 2020;395(10223):497-506.

33. Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients, in: Front Med (Lausanne). 2021 Jan 13;7:563893, doi: 10.3389/fmed.2020.563893

34. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak:A study based on single-cell transcriptome analysis, in: Intensive Care Med. 2020; 46(6): 1114–1116, doi: 10.1007/s00134-020-06026-1

35. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings

of patients with COVID-19 in China, in: Kidney Int. 2020 Jul;98(1):219-227, doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003

36. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2, in: J Am Soc Nephrol. 2020 Aug;31(8):1683-1687, doi: 10.1681/ASN.2020040432

37. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, in: Nat Commun. 2021; 12: 2506.

38. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19, in: Nat Rev Nephrol. 2021 Jan;17(1):46-64, doi: 10.1038/s41581-020-00357-4

39. Durdevic M, Durdevic D, Riera MB, Nimkar A, Stan AC, Hasan A, et al. Progressive renal failure in patients with covid-19 after initiating mechanical ventilation: A case series, in: Chest, 2020 Oct; 158(4): A2629, doi: 10.1016/j.chest.2020.09.216

40. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan:An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus, in: J Virol. 2020 Mar 17; 94(7):e00127-20, doi: 10.1128/JVI.00127-20

41. Chang J-H, Husain SA, Santoriello D, Stokes MB, Miles CD, Foster KW, et al Donor's APOL1 risk genotype and "Second Hits" associated with de novo collapsing glomerulopathy in deceased donor kidney transplant recipients, in: Am J Kidney Dis. 2019; 73: 134-9.

42. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G Endothelial activation and dysfunction in COVID-19:From basic mechanisms to potential therapeutic approaches, in: Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 24;5(1):293, doi: 10.1038/s41392-020-00454-7

43. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK COVID-19 and thrombotic microangiopathies, in: Thromb Res. 2021 Jun; 202:191-198, doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.012

44. Delanghe JR, Speckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections, in: Clin Chim Acta. 2020; 505: 192-93.

45. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact, in: Kidney Int. 2020 Aug; 98(2): 314-322.

46. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases, in: Transl Res. 2020 Jun;220:1-13, doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007

47. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies, in: Nat Rev Nephrol. 2020 Jun;16(6):308-310, doi: 10.1038/s41581-020-0284-7

48. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al Lung-kidney interactions in critically ill patients: Consensus report of the Acute Disease

Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup, in: Intensive Care Med. 2020; 46: 654-72

49. Jansen J., Reimer K.C. et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids, in: Cell Stem Cell. 2022 Feb 3;29(2):217-231.e8, doi: 10.1016/j.stem.2021.12.010

50. Zhang L, Peres TG, Silva MVE, Camargos P What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases, in: Pediatr Pulmonol 2020; 55: 2115-27

51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, in: Kidney Int. Suppl. 2012;2:1-138

52. Li Z, Wu M, Yao JW, Guo J, Liao X, Song SJ, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. medRxiv. 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>

53. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia, in: J Am Soc Nephrol. 2020; 31(6): 1157-65.

54. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis, in: Crit Care. 2020 Jun 18;24(1):356, doi: 10.1186/s13054-020-03065-4

55. Chaudhri I, Moffitt R. et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19, in: Kidney Blood Press Res. 2020; 45(6):1018-1032.

56. Muner M B Mohamed, Juan Carlos Q Velez. Proteinuria in COVID-19, in: Clin Kidney J. 2021 Mar; 14(Suppl 1): i40-i47, doi: 10.1093/cjkj/sfab036

57. Fisher M, Neugarten J, Bellin E. et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study, in: J Am Soc Nephrol. 2020 Sep; 31(9):2145-2157, doi: 10.1681/ASN.2020040509.31: 2145-2157

58. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, Sumba J, Orta N COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: Coincidence or related conditions?, in: Pediatr Nephrol. 2021 Jan;36(1):205-207, doi: 10.1007/s00467-020-04724-y

59. Almeida FJ, Olmos RD, Oliveira DBL, Monteiro CO, Thomazelli LM, Durigon EL, et al Hematuria associated With SARS-CoV-2 infection in a child, in: J Pediatr Infect Dis J. 2020 Jul;39(7):e161, doi: 10.1097/INF.0000000000002737.2020 39 e161

60. Basiratnia M, Derakhshan D, Yeganeh BS, Derakhshan A Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: Report of two pediatric cases, in: Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):1019-1023, doi: 10.1007/s00467-021-04944-w

61. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al Kidney biopsy findings in patients with COVID-19, in: J Am Soc Nephrol. 2020 Sep; 31(9):1959-1968, doi: 10.1681/ASN.2020060802

62. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al COVID-19-associated acute kidney

injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup, in: Nat Rev Nephrol. 2020 Dec; 16(12):747-764, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.

63. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19, in: Kidney Int. 2020 Jul; 98(1): 209-218.

64. Hua Su 5, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, in: Kidney International (2020) 98, 219-227

65. Akash Deep, Mehak Bansal, Zaccaria Ricci. Acute Kidney Injury and Special Considerations during Renal Replacement Therapy in Children with Coronavirus Disease-19: Perspective from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, in: Blood Purif. 2021; 50(2):150-160, doi: 10.1159/000509677

66. Kashani K., et al. Quality improvement goals for acute kidney injury, in: Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jun 7;14(6):941-953, doi: 10.2215/CJN.01250119

67. Abdullah Alabbas, et. al. Canadian Association of Paediatric Nephrologists COVID-19 Rapid Response: Guidelines for Management of Acute Kidney Injury in Children, in: Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2021. Volume 8: 1-17.

68. Shimonov D, Srivatana V. Peritoneal dialysis for acute kidney injury during the COVID-19 pandemic, in: Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:1829-31 injury during the COVID-19 pandemic, in: Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:1829-31



Andrei Negură. *Pergament moldovenesc*, 2022, din seria *Pergamente*, tehnică mixtă, 120 × 100 cm.