

# Трябва ли COVID-19 да притеснява нефролозите? Защо и до каква степен? Затрудненото положение, свързано с ангиотензин-рецепторната блокада

*Превод: ©Мария Попова*

*Редактори: Цветелина Керански, Диана Стойкова*

**Източник:** <https://www.karger.com/Article/FullText/507305>

**Автори:** Лука Перико, Ариела Бенини, Джузепе Ремузи

**Ключови думи:** Тежък остър респираторен дистрес синдром коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, странични сърдечни и бъбречни ефекти, ангиотензин-рецепторни блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

## Абстракт

Тук ще прегледаме най-новите открития относно ефектите на SARS-CoV-2 инфекцията върху бъбречните заболявания, включително остро бъречно увреждане, и ще изучим потенциалните ефекти на ARB върху резултатите на пациентите с COVID-19. Последно ще обсъдим клиничния контрол на COVID-19 пациенти със съпътстващи хронични бъбречни заболявания, особено тези, които са на диализа и с бъбречна трансплантация.

© 2020 S. Karger AG, Basel

## Въведение

Коронавирусите са група от патогени, които ко-инфектират хора и други гръбначни. Тези вируси засягат дихателната, гастроинтестиналната и централната нервна система, както и черния дроб на хората, добитъка, птици, прилепи, мишки и много други диви животни [1]. Сред този клас вируси има два известни зоонотични коронавируса, които предизвикват тежък остър респираторен синдром (SARS) и блискоизточен респираторен синдром (MERS) през 2002 и 2012 година съответно [1].

Клъстер от необясними случаи на пневмония е докладван за първи път в град Ухан, столица на провинция Хубей в централен Китай през декември, 2019 г. През януари 2020 г., патогенът, причиняващ билатерална интерстициална пневмония, е идентифициран чрез високопропускателно секвениране на вирусния РНК геном. Световната здравна организация (СЗО) наименова този нов вирус Тежък остър респираторен синдром 2 (SARS-CoV-2), който принадлежи към  $\beta$ -коронавирусния клъстер, който също се състои от вирусите, причиняващи SARS и MERS. Последващото заболяване, свързано със SARS-CoV-2, е означено като коронавирусно заболяване 2019 (COVID-19)

Според най-ранните налични данни, повечето пациенти, диагностицирани с COVID-19 преди 1 януари 2020 г., са свързани с пазара на морски храни в Ухан [3]. В ранните етапи инкубационният период е бил 5.2 дни, като епидемичната големина се е удвоявала на всеки 7,4 дни [3], което предполага висока честота на предаването от човек на човек. Пътищата на предаването от човек на човек включват инхалиране на капчици, директно предаване чрез кихане и кашляне, както и контактен път, включително и контакт с устната, назалната и очна мукозна мембрана.

Много от най-честите симптоми са като тези на сезонния грип и настинка, и описаните от СЗО суха кашлица и температура са най-чести, засягащи почти 90% и 70% от инфектираните пациенти съответно. [4]. В допълнение 40% от COVID-19 пациентите страдат от отпадналост и 18,6% изпитват диспнея, докато назална конгестия, гадене и диария почти не са докладвани. [5,6].

### **Епидемиология и естествен ход на COVID-19**

Според СЗО до 15 март 2020г. SARS-CoV-2 инфекцията е достигнала пандемични пропорции, със 153,517 лабораторно потвърдени случаи на COVID-19 в 143 различни държави. [7]. Мнозинството от случаите е докладвано от Китай (81,048) с брутен коефициент за смъртност 4% (3,204 общо смъртни случая), въпреки че истинската смъртна честота може и да не е била отчетена коректно [8]. Дори и да се забавя и стабилизира епидемията в Китай, общият брой на новите инфектирани извън Китай се увеличава значително до 72,469 потвърдени случая, с обща смъртност, свързана с COVID-19, достигаща 3,5%, 2,531 смъртни случая [7]. В частност Европа се превръща в най-голямото огнище на зараза след Китай, като водеща е Италия с 24,747 заразени и 1,809 смъртни случая, следвана от Испания (7,844 случая), Германия (5,813 случая), и Франция (5,437 случая). Извън Европа към момента с най-много докладвани случаи са Иран (13,938 случая) и Южна Корея (8,162 случая) [7].

Въпреки малкото налична епидемиологична информация до момента, ранните усилия са насочени към описване на клиничното протичане на заболяването и най-тежките случаи. Според Европейския център по контрол и превенция на заболяването (ECDC), резултатите от анализите на случаите до момента, COVID-19 инфекцията причинява лека болест, без пневмония или с лека пневмония, в 80% от пациентите, повечето от които са се излекували спонтанно [6]. От друга страна, 14% от инфектираните пациенти изпитват по-тежка форма на заболяването и 6% стават критично болни [6]. Множеството от тежките и смъртни случаи се проявяват сред възрастните хора и хора със съпътстващи хронични заболявания [6]. Въпреки това, млади пациенти също могат да проявят тежки симптоми на заболяването, изискващи интензивно лечение. Вземайки под внимание, че всички възрастови групи са еднакво уязвими към инфектиране със SARS-CoV-2, от изключително значение е най-младите, които проявяват от по-леки до никакви симптоми, да се придържат към самоизолацията, за да предотвратят разпространението на вируса. В този контекст оценено е, че 86% от всички инфекциите са документирани, подчертаващо важноста на идентификацията на инфектираните

хора и проследяване на всички близки контакти, за да се изпълни процедурата по карантиниране и да се лимитира разпространяването на вируса [9].

Вземайки предвид еволюиращата природа на епидемията, все още е недостатъчна сигурната епидемиологична информация. Ли и др. определят 59 години като средната възраст на SARS-CoV-2 инфектираните пациенти, 56% от които са мъже, а средният инкубационен период е бил 5.2 дни. Допълнително проучване открива, че средната възраст на починалите е била 75 години, като средното време от първия симптом до смъртта е било 14 дни [10]. Средното време от ранните симптоми до смъртта при 70-годишните и по-възрастните е били по-кратко (11,5 дни) от останалите хора под 70 години (20 дни), което предполага по-бърза прогресия при възрастните [10].

В малка група от пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2 (n=41), Хуанг и др. [3] потвърждават по-голяма заболяемост сред мъжете, (73%), въпреки ниската средна възраст от 49 години. Те също установяват, че 32% от COVID-19 пациентите са имали придружаващи заболявания, включващи диабет, хипертония и сърдечносъдови заболявания, като честотата на смъртност при тези COVID-19 инфектирани пациенти е 15%. Тези данни в последствие са допълнени от най-голямото китайско проучване, проведено до момента сред общо 40 000 потвърдени случая на COVID-19 общата честота на смъртност е изчислена на 2,3%, като от тях диабет (7,3%), сърдечносъдови заболявания (10,5%), хипертония (6,0%) и възраст под 70 години (10,2%) са най-често докладваните придружаващи заболявания.[5]

Въпреки че горепосочените данни предоставят насоки относно епидемиологията на COVID-19, проучванията на такива малко на брой лабораторно-потвърдени случаи могат да бъдат подвеждащи, тъй като само тежките случаи могат да са включени, вероятно изкривявайки разбирането ни за действителния обхват и въздействие на COVID-19 епидемията. Докато епидемията се развива, ще се наложи да бъдат проведени дейности на публичното здраве и същевременно наблюдателни проучвания, за да се обясни епидемиологията на COVID-19 и да се предвиди потенциалното клинично въздействие.

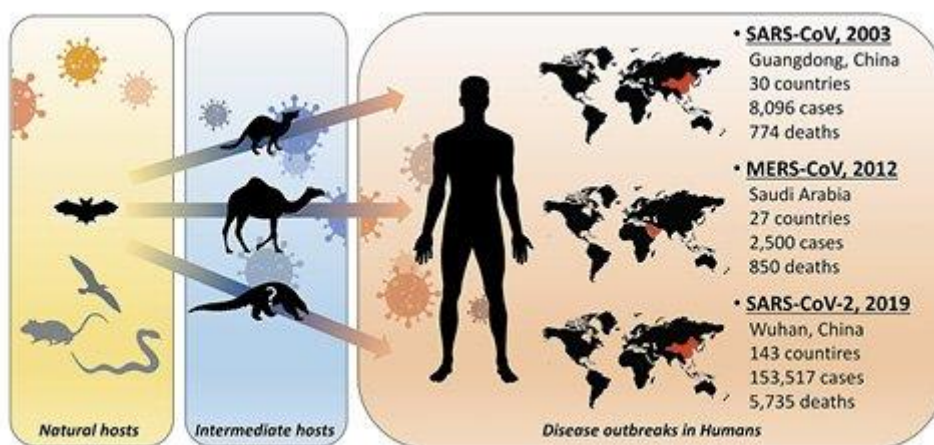
Относно зооантропонозния произход на SARS-CoV-2

За да разберем междувидовото разпространение на новия коронавирус, няколко проучвания са направили опит да установят вероятните резервоари на SARS-CoV-2 при животните. До момента междинните гостоприемници на SARS-CoV-2 трудно могат да бъдат установени, като възможностите включват змии, норки и други [12]. Въпреки това, Лу и др. документират, че SARS-CoV-2 демонстрира 88% еднаквост с два подобни на SARS коронавируси, които произлизат от прилепи. Същевременно проучването на Джи и др. [13] показва, че SARS-CoV-2 е химерен вирус, считан за коронавирус при прилепите, и за коронавирус с неизвестен произход. По подобен начин, Джоу и др. [14] докладват, че последователното сходство между SARS-CoV-2 вируса и коронавируса, изолиран от *Rhinolophus affinis* е 96%. Общо тези данни предполагат, че прилепите могат да бъдат източник на SARS-CoV-2, което е в

съответствие с други предишни открития, които показват, че прилепите са гостоприемници на няколко вида коронавируси. [15]

Наскоро мистерията около животинските източници на зараза се задълбочи, когато анализ на 1,000 метагеномни проби показва, че панголините могат да бъдат междинен гостоприемник на SARS-CoV-2. (фиг.1). Именно 70% от панголините са позитивни за коронавирус, което споделя 99% сходност на секвенцията с вида на SARS-CoV-2, инфектиращ хората в момента. От друга страна, този резултат не се отнася до пълния вирусен геном, но е свързан със специфично място, познато като рецептор-свързващ домейн [16]. Това откритие е било оспорено от следващи проучвания, които показват, че SARS-CoV-2 споделя само 85.5% и 92.4% от коронавируса при панголините. [17] В допълнение коронавирусът, пренасян от панголините, не проявява същите структурни особености като на SARS-CoV-2, което подчертава възможността, че COVID-19 епидемията може да произлиза директно от панголините. [18]

*Фиг. 1. Животинският произход на коронавируса. В природата няколко животински вида са естествени резервоари на вирусите. Често коронавируса се откриват в различни видове прилепи. Въпреки това, междинните гостоприемници са нужни на коронавируса, за да се придвижат от първичния резервоар до хората. Коронавирусите, предизвикали епидемията от тежък остър респираторен синдром (SARS-CoV), и блискоизточен респираторен синдром (MERS – CoV), са вируси на прилепите, които се разпространяват чрез междинен гостоприемник (цивета и камила респективно), които експозират вирусите на хората. Генетичен анализ на коронавируса, причиняващ новата COVID-19 епидемия (SARS-CoV-2) последно показва, че техните най-близки генетични сродници са коронавируса при прилепите, с панголините, имащи ролята на междинни гостоприемници, въпреки някои противоречиви резултати. Последните проучвания показват, че някои коронавируси при прилепите могат да засегнат човешки клетки без преминаване през междинен гостоприемник. Общият брой на COVID-19 заразени и смъртни случаи се отнася до наличните данни към 15 март 2020г.*



## Патогенетични механизми на SARS-CoV2 инфекцията

Въпреки че животинският резервоар на SARS-CoV2 може да остане неуточнен дълго време, това, което знаем до момента е, че геномната характеристика на SARS-CoV2 разкри значима филогенетична дистанция от предходно идентифицирани коронавируси, които причиняват заболявания при хората, като споделя само 79 и 50% идентичност със SARS-CoV и MERS-CoV съответно. [19,20]

Въпреки тези разлики, няколко проучвания докладват, че SARS-CoV-2 използва същия мембранно свързан ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) като SARS-CoV, за да има достъп до човешките клетки. [21-23], въпреки че има по-висок афинитет [24] на свързване. ACE2 е карбоксипептидаза, която преференциално премахва карбокси-терминалните хидрофобни или основни аминокиселини [25]. ACE2 отрязва единичен остатък от ангиотензин I, генериращо ангиотензин 1-9, и единичен остатък от ангиотензин II, за да генерира ангиотензин 1-7, чиито вазодилаторен, анти-пролиферативен и анти-фиброзен ефект са противоположни на ефектите на ангиотензин II, генериран от ангиотензин конвертиращ ензим (ACE). [25].

Скорошно проучване показва, че ACE2 е високо експресиран в устата и езика, създаващо възможност на вируса да навлезе в гостоприемника. Нормално в белите дробове на човека ACE2 е експресиран в долните части върху тип 1 и тип 2 алвеоларни епителни клетки. След инфектиране, навлизането на SARS-CoV-2 започва със свързване с повърхностния S гликопротеин, експресиран върху вирусната обвивка, с ACE2 върху алвеоларната повърхност. Свързването на SARS-CoV-2 и ACE2 стимулира кларитин-зависима ендоцитоза на целия SARS-CoV-2 и ACE2 комплекс, индуциращо фузия на клетъчната мембрана. Ендозомното клетъчно навлизане се осъществява при ниско рН и рН-зависими ендозомни цистеинови катепсини. [26]. Веднъж навлязъл в клетките, SARS-CoV-2 използва ендогенната транскрипционна машинария на алвеоларните клетки, за да се реплицира и да се разпространи из целия бял дроб [26]. Вземайки предвид важната роля на ендозомната кисела рН за интернализацията на SARS-CoV-2, се предполага, че антималярийният агент хлорокин може да постигне потенциален антивирусен ефект заради способността си да повиши ендозомалната рН [27]. В клетките хлорокинът бързо се протонира и се концентрира в ендозомите [27]. Позитивният заряд на хлорокина повишава рН на органелите, което прекъсва вирусната ендозомална фузия, което в края на краищата инхибира инфектирането [27]. В допълнение на хлорокина, хидроксихлорокинът се счита за вероятен кандидат при краткосрочно проучване на лечението [27]. Още повече, амиодаронът също е предложен като вероятен инхибитор на разпространението на SARS коронавируса чрез способността си да се намесва в пътя на ендоцитозата [28].

Когато SARS-CoV-2 инфектира цилиарните клетки в алвеолите, тези клетки прекратяват тяхната нормална активност, състояща се в пречистване на дихателните пътища, с последващо прогресивно натрупване на дебрис и флуиди в дробовете и остър респираторен дистрес синдром (ARDS).

Тъй като афинитетът на свързване с ACE2 е определящ за инфектирането на SARS-CoV-2, са проведени експерименти на атомно ниво с вирусния рецептор, които са

идентифицирали точния рецептор-свързващ домейн на повърхностния S гликопротеин върху вирусната обвивка, който е включен във взаимодействието на SARS-CoV-2 с ACE2 [29]. В това проучване авторът открива, че последователността в рецептор-свързващия домейн на SARS-CoV-2 е сходна с тази на SARS-CoV, което допълнително потвърждава хипотезата, че ACE2 е входния рецептор за SARS-CoV-2 [29]. Най-важното е, че също е установено, че рецептор-свързващият домейн на SARS-CoV-2 притежава единична мутация, която значително усилва афинитета към ACE2, което предполага, че SARS-CoV-2 може да е еволюирал с увеличена способност на инфектиране и разпространение сред хората. [29]. Идентифицирането на специфичния рецептор-свързващ домейн на SARS-CoV-2 може да ни предостави уникалната възможност да създадем таргетирани терапии, които да прекъснат взаимодействието между SARS-CoV-2 и ACE2, което внимателно е обяснено до тук. [30].

Въпреки че е в началото си, скорошно проучване изучава разликите в генната експресия на ACE2 между индивидите в зависимост от раса, пол, възраст и статус на пушене, за да установи възможните разлики между пациентите, които в крайна сметка увеличават уязвимостта към COVID-19.[31]. За да стане възможно това, бяха изследвани пет големи общи транскриптомни набори от данни транскриптомни набори от данни от нормална белодробна тъкан и две едноклетъчни набори от данни, които показват, че расата (азиатска/кавказка), възрастта (над 60 и под 60), и полът (мъжки/женски) не съответстват със значимите разлики в генната експресия на ACE2.[31]. Въпреки това, по-висока генна експресия на ACE2 е открита в белите дробове на пушачи, отколкото в тези на непушачи, което предполага, че пушенето може да бъде рисков фактор за уязвимостта към COVID-19.[31].

### **Приносът на органите, експресиращи ACE2 към репликацията и инфектирането на SARS-CoV-2**

В допълнение към алвеоларните клетки в белите дробове, експресията на ACE2 е докладвана и в други органи, включващи бъбреците, сърцето и червата. [25] Дали нормалната ACE2 експресия в тези органи се отразява на способността на SARS-CoV-2 да инфектира, остава недобре обяснена. Откриването, че острата бъбречна увреда, сърдечната увреда и абдоминалната болка са най-честите докладвани ко-морбидитети на COVID-19 [31,43] показва, че SARS-CoV-2 може да има тропизъм към тези органи. Но дали репликацията SARS-CoV-2 се осъществява в тези органи, вероятно засягаща и тяхната функционална хомеостаза и допринасяща за вирусното разпространение в тялото, остава въпрос на усилен дебат.

Докладвано е, че ACE2 е високо експресиран в бъбреците в четковидната повърхност на проксималните тубуларни клетки и в по-малка степен в подоцитите, но не и в гломерулните ендотелиални и мезанглиални клетки. [25]. В по-ранните проучвания по време на SARS епидемията през 2003 г. е установено, че само 6% от инфектираните пациенти със SARS-CoV, са развили остро бъбречно увреждане. [32]. Въпреки че е относително рядка характеристика на болестта, острата бъбречна увреда е идентифицирана като фатално усложнение на SARS, тъй като 92% от SARS пациентите

с остра бъбречна увреда са починали [32]. За да се установи дали острата бъбречна увреда е индуцирана от активната репликация на SARS-CoV в тубулните клетки, които експресират високи нива на ACE2, Лай и др. [32] изследват наличието на вирусни частици на SARS-CoV в бъбречни проби от SARS пациенти с остра бъбречна увреда постмортално, използвайки трансмисионен електронен микроскоп. Те откриват, че SARS-CoV не е установен в нито един от анализирания пациенти, което предполага, че реналната увреда е по-скоро свързана с многоорганна недостатъчност [32]. По нататък те установяват, че острата бъбречна увреда при SARS пациенти може да е по-скоро резултат на специфични патологични състояния, включващи синдром на цитокиновото освобождаване [33], от колкото на активната вирусна репликация в бъбрека. Действително увеличаващата се вирусна инфекция в алвеоларните клетки води до масивна активация на имунните клетки, които продуцират големи количества цитокини, причиняващи многоорганна недостатъчност. Последващо проучване показва, че гама-интерферон-свързана цитокинова буря е била индуцирана след SARS-CoV инфекция, водеща до тежка органна увреда в SARS пациентите.[34] Възможно е това би могло да бъде случаят при SARS-CoV инфекцията според проучването. Този процес не е нов за нефролозите, тъй като цитокин-медираното възпалително остро бъбречно увреждане е било докладвано в няколко клинични състояния като лечение с имунни чекпойнт инхибитори и химерни антиген-рецепторни Т-клетки при онкоболни пациенти [35], както и лечение с тимоглобулин при бъбречно трансплантирани пациенти[36].

Колкото до новия коронавирус, ново проучване докладва, че човешкият бъбрек е специфичен таргет за SARS-CoV-2 инфекцията [37]. Диао и колеги [37,38] са изследват вирусния нуклеокапсиден протеин *in situ* в бъбреците постмортално и откриват, че има акумулиране на SARS-CoV-2 антигени в бъбречните тубули, предполагащо, че SARS-CoV-2 инфектира директно човешкия бъбрек, което предизвиква остра бъбречна увреда и допринася за вирусното разпространение в тялото. Разликата между по-високият тропизъм към бъбреците на SARS-CoV2 от този на SARS-CoV може да бъде обяснена чрез увеличаване на афинитета на SARS-CoV-2 към ACE2, позволяващ по-голяма инфекция на бъбреците, които могат да бъдат вирусен резервоар [29].

Допълнителни изследвания в малки групи от COVID-19 пациенти разкриват, че протеинурията и хематурията са чести и се откриват при почти 40% при приемането на пациентите в болница. Компютърната томография на бъбреците показва понижена плътност, предполагащо възпаление и едем [40]. Още повече, инфектираните пациенти със SARS-CoV-2 изглежда са засегнати по-често от остра бъбречна увреда, от колкото пациентите, инфектирани със SARS-CoV [39]. Съвсем ново проучване от Яо и др. [69] (публикувано онлайн преди печат) потвърждава, че SARS-CoV-2 инфекцията освен белите дробове, уврежда още и съдовете, бъбреците и други органи. Хиалинни тромби се откриват в малките съдове в различни органи. Това би могло да бъде от най-голямо значение за изследване в дълбочина на патологичните промени в аутопсионния материал.

Дали синдромът на цитокиновото освобождаване е също белег на SARS-CoV-2 инфекцията, водещ до остра бъбречна увреда като при SARS, не е установено. Това, което е показано до момента е, че специфичният инхибитор на интерлевкин 6 (IL 6), главният водач на синдромът на цитокиновото освобождаване, изглежда може да бъде от полза при тежките случаи на COVID-19 [41]. Тоцилизумаб (Tocilizumab) е одобрен от Американската агенция за контрол на храните и лекарствата (FDA) за лечение на ревматоиден артрит и в момента се изследва в контролирано рандомизирано проучване (ChiCTR2000029765) в Китай, включващо 188 пациента с COVID-19 [41]. Резултатите от това проучване се очакват с нетърпение, като надеждата е те да дадат пълна яснота за терапевтичния потенциал на Тоцилизумаб (Tocilizumab), въпреки че все още има притеснения относно безопасността за сърдечносъдовата система и канцерогенния риск, свързани с това лекарство.[42]

В сърцето ACE2 се локализира в сърдечните ендотелиални клетки, в гладкомускулните клетки на съдовете на миокарда и в сърдечните миоцити [43]. Докладвано е, че вирусната РНК на SARS-CoV е установена в 35% от аутопсираните проби от човешки сърца от пациенти със SARS [44]. В допълнение, SARS-CoV има способността да медира миокардно възпаление и увреда, свързани с регулацията надолу на миокардната ACE2 система, което може да бъде отговорно за миокардната дисфункция и вредните сърдечни последствия при пациенти със SARS [44]. Към днешна дата няма достатъчно данни, за да се оцени ролята на сърцето в репликацията на SARS-CoV-2. Въпреки това, имайки в предвид, че SARS-CoV-2 използва човешкия ACE2 по-ефикасно от SARS-CoV, е възможно сърдечната репликация на SARS-CoV-2 да е важна особеност за прогнозата на COVID-19 [45], както беше описано за бъбреците.

На последно място, ACE2 е локализиран също и в ентероцитите на червата, където осъществява нормалната клетъчна функция чрез регулация на възпалението [46,47]. Клиничната връзка на възможната репликация на SARS-CoV-2 в ентероцитите е установена от изследване, което предлага, че заедно с другите коронавируси, SARS – CoV-2 може да бъде намерен във фекални екскреции, с очевидни изводи за човешката трансмисия [47].

### **Парадоксалният ефект на модулацията на ACE2 в развитието на коронавирусните инфекции**

От това, което сме научили от епидемиологичните данни, над 2/3 от пациентите, починали от COVID-19, са имали диабет или сърдечносъдово заболяване [48]. Повечето пациенти, засегнати от тези заболявания, са лекувани с ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs) като първа линия на терапия. Няколко проучвания показват, че ARBs могат да увеличат до голяма степен експресията на ACE2 в бъбреците и сърцето (2 до 5 пъти) [49-52]. Въпреки че няма директно доказателство за белите дробове, най-вероятно ARBs могат да увеличат ACE и в алвеоларните клетки. Би трябвало да се замислим дали използването на тези лекарства може да предразположи пациентите към увеличена SARS-CoV-2 инфекция и по-тежко заболяване [53].



Отговорът на този въпрос не е толкова прост, колкото изглежда, базирано на сегашните знания. Предклинични проучвания са документирали, че ACE2 е претърпял сигнификантна регулация надолу в различни животински модели на тежка белодробна увреда [54,55]. В допълнение, оказва се, че фармакологичното инхибиране на ангиотензин-1- рецептора (AT1R) от Лосартан (Losartan) отслабва тежката белодробна увреда в мишки, които са инжектирани с повърхностния S гликопротеин на SARS-CoV [56]. Това неочаквано откритие е силно подкрепено от проучване на експериментални модели, показващо, че ACE2 блокадата или генетичната манипулация за делеция на *Ace2* води до усилен белодробна увреда и редуцирана преживяемост при животните след респираторна синцитиална вирусна инфекция.[57] Събрани заедно, горепосочените допълнителни подходи предполагат, че ACE2 има протективна роля в белодробната увреда по време на коронавирусната инфекция. Предполагайки, че тези факти са верни, как можем да обясним, че ACE2 регулацията нагоре от ARBs има протективна роля по време на SARS-CoV-2 Инфекцията?

На първо място, навлизането на SARS-CoV-2 в таргетните клетки е строго регулирано от многостепенен процес, в който свързването с ACE2 е просто първата стъпка. Наистина, TMPRSS2 е есенциална серинова протеаза, нужна за подготовката на повърхностния S гликопротеин след свързването с ACE2 [20,45,46]. Увеличената експресия на ACE2 от ARBs може да индуцира секвестрация на SARS-CoV-2 върху клетъчната мембрана, което може да не се случва едновременно с увеличаването на TMPRSS2, което в края на краищата ще лимитира вирусната инфекция. Независимо дали това е случаят, камостат мезилат, инхибитор на TMPRSS2, който е одобрен за някои форма на рак и хепатит, може да бъде важна опция за лечение за блокирането на няколкото пътища на навлизане на SARS-CoV-2 [21]. В допълнение, мембранно-свързаният ACE2 се обработва от металопротеиназата ADAM17, която отцепва ACE2-ектодомейна, за да бъде освободен в разтворима форма. Въпреки че ARBs могат да увеличат ACE2 експресията в белите дробове, не знаем дали това също така води до увеличена честота на продукция на ACE2, с последващо увеличение на разтворимия ACE2, който може да бъде лъжлив рецептор, буфериращ циркулирането на SARS-CoV-2 и лимитиращо вирусното навлизане в таргетните клетки. Това, което е показано до момента е, че приемането на рекомбинантен ACE2 има полезни ефекти относно инфекцията с респираторния синцитиален вирус при мишките [57]. Дали това би могло да бъде полезно средство за COVID-19 пациентите, ще стане ясно от отворено контролирано рандомизирано пилотно клинично проучване (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04287686) което е в ход, за да оцени специфичното терапевтично значение на приема на рекомбинантния човшки ACE2 при COVID-19 пациенти.

На второ място, ARBs позволяват да се увеличи наличността на ангиотензин II чрез конкуриране за същия AT1R. Увеличените нива на ангиотензин II се превръщат в свободни субстрати за ACE2. Включването на каталитичния домейн на ACE2 от своите субстрати може да индуцира голяма промяна в конформацията на триизмерната структура на този рецептор [58]. Въпреки, че повърхостният S гликопротеин на SARS-CoV2 разпознава част от ACE2, която е различна от каталитичния домейн, може да се

счита, че увеличеното свързване на ангиотензин II за каталитичния домейн може да индуцира структурна промяна в ACE2, която е неблагоприятна за свързването и интернализацията на SARS-CoV-2. В допълнение, натрупването на ангиотензин 1-7 от ангиотензин II чрез ACE2 може да създаде цитопротективна среда в белите дробове, което да противодейства на вазоконстрикцията и профибротичните процеси, ключов протективен механизъм по време на коронавирусната инфекция [56], съвместим с протективната роля на ACE2 в острата белодробна увреда [59,60]

Всички тези сценарии са склонни да предположат, че ACE2 в белите дробове може да играе протективна роля в SARS-CoV-2 Инфекцията. Тези съображения трябва да лимитират голямата загриженост, която се появи сред нефрологичната общност, относно дали да се преустанови приема на ARBs в COVID-19 пациенти с диабет или хипертония. В допълнение, официалните изявления на Европейската асоциация по хипертония (ESH) и Европейската асоциация по кардиология (ESC) препоръчват лечението с ARBs да бъде колкото може по-консервативно при пациенти в риск за COVID-19 или при тези, които са вече диагностицирани с COVID-19 [61,62].

От предходни проучвания по време на епидемията от Ебола в Сиера Леоне е докладвано, че лечението с ARBs в голяма степен е подобрило преживяемостта на приблизително 100 инфектирани пациенти [63]. В допълнение, ARBs са асоциирани с намалена смъртност при пациенти с пневмония [60]. В този контекст, има друго много важно скорошно наблюдение, че ACE2-рецепторното изобилие намалява при възрастните във всички тъкани, което неочаквано ги поставя в по-висок риск от тежко заболяване. Основавайки се на тези проучвания, мащабни проспективни проучвания ще бъдат изискани, за да се оцени дали етините и широко разпространени ARBs могат да имат терапевтичен потенциал и при COVID-19 пациентите [64]

### **Какво трябва да предприемем за пациентите с краен стадий бъбречно увреждане и трансплантация?**

Въпреки че наличните епидемиологични данни потвърждават, че острата бъбречна увреда е един от главните рискови фактори за прогнозата на COVID-19 и че диабетът е главната ренална коморбидност, потенциалното въздействие на COVID-19 върху пациентите, засегнати от други бъбречни състояния като краен стадий бъбречно заболяване и трансплантация, е все още неясно в тази фаза на пандемията.

Имайки в предвид високата честота на SARS-CoV-2 инфекцията в хоспитализирани пациенти, COVID-19 представя особени предизвикателства за пациентите на диализа. Това, което знаем до момента за хемодиализните пациенти, е от наблюдение от проучване, което преглежда протичането на епидемията в хемодиализен център в болница Ренмин в университета Ухан. От 14 февруари 2020г. до 17 февруари 2020г. е имало общо 37 случая на COVID-19 сред 230 хемодиализни пациента и 4 случая в персонала от 33. При повечето пациенти, COVID-19 симптомите са леки, без приети пациенти в отделенията за интензивно лечение. По време на епидемията, 7 хемодиализни пациенти са починали, включващи 6 с COVID-19 и 1 без COVID-19. Тези смъртни случаи явно не са свързани с пневмония. Анализ на проби периферна кръв от

хемодиализни пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2 показва значителна редуция в числеността на Т-клетките, Т-хелперните клетки, Т-клетки убийци и НК-клетки в периферните мононуклеари, както и понижено серумно ниво на инфламаторните цитокини, сравнено с не-хемодиализни пациенти с COVID-19. В общия случай, това проучване докладва, че хемодиализните пациенти с COVID-19 е вероятно да претърпят леко заболяване, което не преминава към напълно оформена пневмония, вероятно поради редуцираната функция на имунната система и понижените цитокинови бури. Обаче, проучването показва, че хемодиализните пациенти са във висок риск от инфектиране със SARS-CoV-2 и допълнителните превантивни мерки са есенциални за контролирането на епидемията в хемодиализните центрове. В съответствие с това обсъждане, Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC) наскоро публикува временно ръководство за извънболничните хемодиализни сгради. [66]. За изпълнителя на диализните процедури, разпознаването и изолацията на индивиди с респираторна инфекция, настаняването на пациентите и използването на лични предпазни средства са от първостепенно значение. В допълнение, както във всички здравни заведения, използването на N95 респиратори и други респираторни протективни устройства по време на високорискови процедури е с най-висок приоритет, докато същевременно се предпазва здравния персонал с маски за лице и защитни очила по време на други рутинни процедури в обстановката на временен недостиг на респиратори. По-детайлни ръководства за контролиране на COVID-19 епидемиите при диализни отделения са също наскоро създадени от Китайската асоциация по нефрология и Тайванската асоциация по нефрология [67].

В момента няма специфични данни за влиянието на SARS-CoV-2 инфекцията върху пациенти с генерализирана имunosупресия и трансплантация. Поради тази причина все още се преценява правилният контрол на пациентите с бъбречна трансплантация, диагностицирани с COVID-19. За пациенти в домашна карантина, терапията по-скоро с Левофлоксацин (Levofloxacin), отколкото с Азитромицин (Azithromycin), е препоръчана след внимателна преценка от лекаря. В този случай трябва да се предприеме емпирична редуция на Циклоспорин (Cyclosporine). Адекватна хидратация и употребата на парацетамол са препоръчани в случай на температура. За хоспитализирани пациенти, употребата на стероиди е противоречива. По време на SARS-CoV инфекцията през 2003г., СЗО препоръчва избягване на употребата им поради потенциалното инхибиране на вирусния клиърънс и пролонгиране на продължителността на вiremията. Въпреки това, дали това се отнася и за SARS-CoV-2 в момента не се знае. Поради тази причина предлагаме предприемането на възможно най-консервативни мерки относно употребата на стероиди.

В някои случаи се предлага да се прекрати приемът на Циклоспорин, Такролимус, Еверолимус и Сирулимус и да се заменят с протеазните инхибитори Лопинавир/Ритонавир (Lopinavir)/Ritonavir). Това лекарство е предложено като поддържащо, не по предназначение лечение в COVID-19 пациенти, но не може да се взема в комбинация с имunosупресанти поради силните лекарствени взаимодействия. Въпреки това, терапевтичната ефикасност на Лопинавир/Ритонавир не е потвърдена и

все още се изследва терапевтичният му потенциал в протичащото китайско клинично проучване (ChiCTR2000029308), Това лекарство е протеазен инхибитор, което специфично блокира ретровирусната аспартил протеаза (ретропепсин), който е ензим, включен в хидролизата на пептидните връзки в ретровирусите и е есенциален за обработването на gag и gag-pol полипротеините по време на узряването на HIV вириона. [68]. Имайки в предвид високата специфичност на Лопинавир/Ритонавир срещу вирусната HIV протеаза, точният механизъм, по който тези лекарства могат да окажат протективна функция в COVID-19 не е докладван. Поради недостига на солидни доказателства за ефикасността на Лопинавир/Ритонавир, силно предотвратяваме приема на Лопинавир/Ритонавир вместо имуносупресанти, тъй като лимитираният добър ефект от този протеазен инхибитор не оправдава риска от отхвърляне на алоприсадката.

В заключение, рискът от заразяване с COVID-19 от донорни органи е нисък. Има данни обаче че SARS-CoV-2 има висок тропизъм към бъбреците, където е установено да се реплицира в почти 30% от COVID-19 пациентите [37,38]. Поради тази причина е важен скринингът за COVID-19 в донорските бъбреци. В допълнение, живите донори, които имат симптоми или са пътували във високорискови райони, трябва да бъдат помолени да отложат донорството за 14-28 дена. Информацията относно скорошни пътувания и възможна експозиция трябва да бъде взимана в предвид при заболелите донори, за да се определи безопасността за донорството на органи.

**Постижения:** Лука Перико е носител на наградата за кариерно развитие от Fondazione Aiuti per la Ricerca sulle Malattie Rare (ARMR), Бергамо, Италия

**Декларация за разкриване на информация:**

Авторите не декларират конфликт на интереси.

**Източници:** *Вижте пълния списък с източници [тук](#)*