MARCINIAK, Agnieszka, NEMECZEK, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, WALCZAK, Patrycja, MERKISZ, Konrad, GRZYBOWSKI, Jakub, GRZYWNA, Natalia, JASKUŁA, Karolina & ORŁOWSKI, Władysław. Nephrological complications in patients after COVID-19 infection. Quality in Sport. 2022;9(1):29-34. eISSN 2450-3118. DOI https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.003
https://apcz.umk.pl/QS/article/view/41710

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582.
Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398.
Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.01.2023. Revised: 15.01.2023. Accepted: 17.01.2023.

Nephrological complications in patients after COVID-19 infection

Powikłania nefrologiczne u pacjentów po zakażeniu COVID-19

Agnieszka Marciniak
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-3158-8842
Sylwia Nemeczek
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
https://orcid.org/0000-0003-2936-1822
Klaudia Walczak
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-5156-2260
Patrycja Walczak
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-4151-9170
Konrad Merkisz
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-3533-2967
Jakub Grzybowski
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-2110-7304
Natalia Grzywna
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Poliklinika SPZOZ w Lublinie
https://orcid.org/0000-0001-9132-5326
Karolina Jaskuła
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
https://orcid.org/0000-0002-0040-4545
Władysław Orłowski
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
https://orcid.org/0000-0002-8191-2102

Abstrakt

W niniejszej pracy przeglądowej szukaliśmy korelacji i konsekwencji zdrowotnych między zakażeniem COVID-19 a stanem nerek. Chociaż głównymi objawami COVID-19 są niewydolność oddechowa i hipoksemia, często dochodzi również do zajęcia nerek. Próbując rozszyfrować, w jaki sposób infekcja COVID-19 wpływa na nerki, niniejsza praca przeglądowa koncentruje się na patofizjologicznych i klinicznych powiązaniach między infekcją COVID-19 a nerkami. Celem tej pracy było znalezienie odległych konsekwencji zdrowotnych u pacjentów, którzy zostali wypisani ze szpitala i zbadanie czynników ryzyka. Choroba nerek związana z COVID-19 jest zgłaszana nie tylko u zakażonych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ale także u osób bez wcześniejszej historii choroby nerek.
Choroba wywołana przez koronawirusa (COVID-19), stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego. Przewlekła choroba nerek (CKD) okazała się czynnikiem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Chociaż wstępne doniesienia z Chin wykazały niską zapadalność (5%-10%) na ostre uszkodzenie nerek (AKI), kolejne artykuły dokumentowały znacznie większą częstość występowania AKI u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

Ogólnie rzecz biorąc, biopsje nerki wykazały zróżnicowaną histopatologię, w tym ostre zapalenie kłębuszków nerkowych i ostre uszkodzenie cewek nerkowych.
Uważa się, że patofizjologia AKI związanego z COVID-19 obejmuje miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje zapalne i immunologiczne, uszkodzenie śródbłonka oraz aktywację szlaków krzepnięcia i układu renina-angiotensyna. Wyniki badań histopatologicznych ujawniły zarówno podobieństwa, jak i różnice między AKI u pacjentów z COVID-19 a pacjentami z AKI w posocznicy niezwiązanej z COVID-19. Ostre uszkodzenie cewek nerkowych jest powszechne, chociaż często jest łagodne, pomimo znacznie zmniejszonej czynności nerek. Ogólnoustrojowa niestabilność hemodynamiczna najprawdopodobniej przyczynia się do uszkodzenia cewek nerkowych. Pomimo opisu COVID-19 jako zespołu burzy cytokin, poziomy krążących cytokin są często niższe u pacjentów z COVID-19 niż u pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej z przyczyn innych niż COVID-19. Również upośledzona odpowiedź na interferon typu I została wykryta u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19. W świetle tych obserwacji potencjalne mechanizmy patofizjologiczne AKI związanego z COVID-19 mogą dostarczyć wiedzy do skonstruowania strategii terapeutycznych.

Abstract
In this review, we looked for correlations and health consequences between COVID-19 infection and kidney health. Although the main symptoms of COVID-19 are respiratory failure and hypoxemia, kidney involvement is also common. In an attempt to decipher how COVID-19 infection affects the kidneys, this review focuses on the pathophysiological and clinical links between COVID-19 infection and the kidneys. The aim of this work was to find long-term health consequences in patients who were discharged from the hospital and to investigate risk factors. COVID-19-related kidney disease is reported not only in infected patients with chronic kidney disease, but also in people with no previous history of kidney disease.
The disease caused by the coronavirus (COVID-19) is a threat to public health. Chronic kidney disease (CKD) has been shown to be a risk factor for side effects.
Although initial reports from China showed a low incidence (5%-10%) of acute kidney injury (AKI), subsequent articles documented a much higher incidence of AKI in hospitalized COVID-19 patients. Overall, renal biopsies showed a variety of histopathology, including acute glomerulonephritis and acute tubular injury.
The pathophysiology of COVID-19-associated AKI is believed to include local and systemic inflammatory and immunological reactions, endothelial damage, and activation of coagulation pathways and the renin-angiotensin system. Histopathology results revealed both similarities and differences between AKI in COVID-19 patients and AKI patients in non-COVID-19 sepsis. Acute tubular injury is common, although it is often mild despite greatly reduced kidney function. Systemic haemodynamic instability most likely contributes to renal tubular damage. Despite the description of COVID-19 as a cytokine storm syndrome, circulating cytokine levels are often lower in patients with COVID-19 than in patients with acute respiratory distress syndrome from causes other than COVID-19. Also, an impaired response to type I interferon has been detected in patients with severe COVID-19. In the light of these observations, the potential pathophysiological mechanisms of COVID-19-associated AKI may provide knowledge to construct therapeutic strategies.

Keywords: COVID-19, acute kidney injury, kidney failure, SARS-COV-2
Słowa kluczowe: COVID-19, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, SARS-COV-2

Wstęp

SARS-CoV-2, wywołujący zespół ostrej niewydolności oddechowej, został po raz pierwszy opisany w grudniu 2019 roku i jest odpowiedzialny za chorobę koronawirusową (COVID-19) i obecną globalną pandemię. Objawy płucne COVID-19 są najbardziej widoczne, ale ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest obecnie uznawane za powszechne powikłanie choroby.
Śmiertelność wśród hospitalizowanych pacjentów z AKI związanym z COVID-19 (COVID-19 AKI) jest wyższa niż wśród pacjentów bez zajęcia nerek [3].
Długoterminowe skutki zakażenia nie są jeszcze w pełni poznane, ponieważ komplikują je przedłużające się przyjęcia do szpitala i niezgłaszanie obserwacji.
Wiek, historia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy były wielokrotnie łączone z wyższym ryzykiem AKI u pacjentów z COVID-19. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest dobrze zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka AKI u hospitalizowanych pacjentów i została wskazana jako najistotniejszy czynnik ryzyka AKI [4].
Wysoka śmiertelność obserwowana u pacjentów ze współistniejącymi chorobami i w podeszłym wieku może być związana ze zmniejszeniem rezerwy czynnościowej nerek (RFR), upośledzoną zdolnością nerki do zwiększania GFR w odpowiedzi na stres oraz zmniejszoną masą funkcjonujących nefronów [5].
Obniżone poziomy GFR i RFR mogą również sprzyjać rozwojowi AKI, jak sugerują badania epidemiologiczne. W badaniu obejmującym 4020 kolejno hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w Wuhan w Chinach u 285 (7,09%)

zidentyfikowano AKI. Zarówno wczesna, jak i późna postać AKI wiązała się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Ponadto przewlekła choroba nerek, starszy wiek i poziomy biomarkerów stanu zapalnego wiązały się ze zwiększonym ryzykiem późnego AKI [6].
W innym badaniu obejmującym 1603 pacjentów kolejno przyjmowanych do uniwersyteckiego szpitala referencyjnego w Hiszpanii u 21,0% pacjentów wykazano podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy przy przyjęciu, z czego 43,5% miało wcześniej przewlekłą chorobę nerek; u 11,4% pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy przy przyjęciu rozwinęło się AKI [7].
W jeszcze innym badaniu obejmującym 777 pacjentów hospitalizowanych w Genui we Włoszech, u 176 (22,6%) wystąpiło AKI; spośród nich 79 (45%) wykazało zaostrzenie wcześniej istniejącej CKD, a 21 (12%) wymagało KRT. Niezależnymi zmiennymi rozwoju AKI były obecność CKD, poziom białka C-reaktywnego oraz konieczność wspomagania wentylacji [8].
Oczywiste jest, że patofizjologia jest wieloczynnikowa i istnieją różne podfenotypy COVID-19 AKI. W tym przeglądzie omawiamy obecne rozumienie patofizjologii COVID-19 AKI, badając potencjalne mechanizmy, za pomocą których infekcja SARS-CoV-2 może wywoływać bezpośredni i pośredni wpływ na nerki oraz czynniki, które nie są specyficzne dla COVID-19, ale mogą wpływać na czynność nerek poprzez zmiany hemodynamiczne.

Epidemiologia

U ponad 30–50% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 rozwija się jakaś postać AKI [9, 10, 11, 12, 13]. W przeprowadzonym na dużą skalę retrospektywnym badaniu kohortowym w Nowym Jorku u 46% z 3993 pacjentów hospitalizowanych rozwinęło się AKI, przy czym odpowiednio 39%, 19% i 42% miało AKI w stadium 1., 2. i 3 według KDIGO [14].

Cechy kliniczne

We wczesnych doniesieniach o COVID-19 AKI odnotowano obecność krwiomoczu i białkomoczu [15,16,17]. Białkomocz wykryty u pacjentów z AKI COVID-19 ma raczej niższą masę cząsteczkową niż w przypadku albuminurii, co sugeruje raczej pochodzenie cewkowe niż uszkodzenie kłębuszków nerkowych i może być wykorzystany do identyfikacji pacjentów z AKI we wczesnym stadium [18].
Dane uzyskane z biopsji 47 pacjentów we Francji wykazały, że uszkodzenie nerek obserwowane w przypadku najcięższych chorób układu oddechowego na OIOM ma głównie charakter cewkowy (66,7%); natomiast ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych nie obserwowano u pacjentów w stanie krytycznym, ale obserwowano je w 70,6% przypadków poza oddziałami intensywnej terapii [19].

Patofizjologia COVID-19 AKI

Uważa się, że patofizjologia COVID-19 AKI obejmuje miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje zapalne i immunologiczne, uszkodzenie śródbłonka oraz aktywację szlaków krzepnięcia i układu renina-angiotensyna [20,21]. Niespecyficzne czynniki, które często występują u pacjentów w stanie krytycznym, takie jak wentylacja mechaniczna, niedotlenienie, niedociśnienie, niski rzut serca i czynniki nefrotoksyczne, mogą również przyczyniać się do uszkodzenia nerek.

Histologia nerki pacjenta z COVID

Badania autopsyjne wykazują, że ostre uszkodzenie cewek nerkowych jest zdecydowanie najczęstszym obrazem w nerkach pacjentów z COVID-19 AKI[22,23]. Ostre uszkodzenie kanalików (n = 14; 82%), zapadnięcie się kłębuszków nerkowych (n = 7; 41%) oraz uszkodzenie śródbłonka lub mikroangiopatia zakrzepowa (n = 6; 35%) były najczęstszymi objawami histologicznymi w analizie próbek biopsji nerki u 17 pacjentów z SARS-CoV-2 [24]

Oprócz zmian specyficznych dla wirusa, patogeneza AKI w kontekście COVID-19 najprawdopodobniej obejmuje również czynniki, które nie są swoiste dla wirusa, ale są częścią ogólnej odpowiedzi na ciężką chorobę lub jej leczenie, w tym czynniki hemodynamiczne, toksyczność leków i podtrzymywanie pracy narządów.

Glomerulopatia u pacjentów po zakażeniu COVID-19

Obraz zapadniętych kłębuszków został opisany jako nefropatia związana z COVID-19 (COVAN) i wydaje się, że występuje głównie u pacjentów z łagodnymi objawami ze strony układu oddechowego COVID-19 i izolowanym AKI lub u pacjentów z białkomoczem kłębuszkowym [27, 28,29]. Chociaż dokładna patofizjologia COVAN pozostaje nieznana, może mieć wspólne mechanizmy z nefropatią związaną z HIV, z uszkodzeniem podocytów poprzez zaburzenie autofagii i homeostazy mitochondriów [30].

Dysfunkcja śródbłonka i koagulacja

Biomarkery aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy wielokrotnie wiązano ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z COVID-19. Badania autopsyjne wykazały dziewięciokrotnie wyższą częstość występowania zakrzepicy mikronaczyniowej i makronaczyniowej w płucach pacjentów z COVID-19 w porównaniu do pacjentów z influenza pneumonia [31]. Aktywacja dopełniacza — o czym świadczy zwiększony poziom krążących rozpuszczalnych składników dopełniacza C5b–9 i C5a oraz odkładanie się C5b–9 i C4d w tkankach płuc i nerek [32,33] — może dodatkowo wpływać na stany zapalne i szlaki krzepnięcia w COVID-19. Ponadto wykazano, że SARS-CoV-2 wiąże się z płytkami krwi za pośrednictwem ACE2, prowadząc do aktywacji płytek krwi i immunozakrzepicy [34,35]. Dodatkowo autoprzeciwciała prozakrzepowe napędzają aktywację komórek śródbłonka, potencjalnie przyczyniając się do efektów zakrzepowo-zapalnych obserwowanych w ciężkim przebiegu COVID-19 [36]. U pacjentów z ciężkim przbiegiem COVID-19 często występują powikłania związane z przewlekłą dysfunkcją śródbłonka, takie jak nadciśnienie lub cukrzyca, które same są związane ze zmniejszoną aktywnością śródbłonkowej syntazy tlenku azotu i biodostępnością tlenku azotu — głównego czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne i czynnika przeciwzakrzepowego [37].

Odpowiedź immunologiczna i zapalna

Po zakażeniu SARS-CoV-2 zgłoszono kilka zmian zarówno we wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Może to częściowo wyjaśniać wyższą śmiertelność wśród osób starszych i osób z chorobami współistniejącymi [38].
Zwiększone uwalnianie mediatorów stanu zapalnego przez komórki odpornościowe i nerki prawdopodobnie będzie kluczowym mechanizmem uszkodzenia tkanek u pacjentów z COVID-19.
Badania wykazały kluczową rolę odpowiedzi interferonu typu I w hamowaniu replikacji wirusa i regulowaniu odpowiedzi immunologicznej w kontekście COVID-19. Dostępne dowody sugerują, że infekcja SARS-CoV-2 może prowadzić do zahamowania uwalniania interferonu [39].
Zespół burzy cytokin (CSS), występujący w przebiegu zakażenia COVID-19, jest postrzegany jako stan zagrażający życiu, charakteryzujący się niewydolnością narządów oraz szybką proliferacją i nadmierną aktywnością wszystkich składników układu odpornościowego, w tym limfocytów T, makrofagów, komórek NK oraz zwiększoną produkcją i uwalnianiem licznych chemicznych mediatorów i cytokin zapalnych.

Występuje zależność między stanem układu oddechowego a pracą nerek. Ostra hipoksemia może zmienić czynność nerek i zwiększyć nerkowy opór naczyniowy, co może przyczynić się do hipoperfuzji nerek i ostrego uszkodzenia kanalików [40,41,42].

Możliwości terapeutyczne

Model choroby, który koncentruje się na regionalnym zapaleniu, zakrzepicy immunologicznej, patologii naczyniowej i potencjalnej bezpośredniej wirusowej toksyczności dla nerek, ma ważne implikacje dla trwających poszukiwań środków terapeutycznych. Terapia interferonem jest jednym z najbardziej obiecujących sposobów poprawy klirensu wirusa we wczesnych stadiach COVID-19. [25, 26]. Specyficzna interakcja między SARS-CoV-2 i ACE2 zasługuje na szczegółowe zbadanie. Jeśli uszkodzenie nerek jest spowodowane bezpośrednim wejściem wirusa do komórek nerki, zablokowanie ACE2 może ograniczyć infekcję tkanek i późniejsze uszkodzenia. Zgodnie z tą propozycją podawanie rekombinowanego ludzkiego sACE2 hamowało infekcję SARS-CoV-2. Jego zastosowanie jest obecnie badane w warunkach klinicznych. [43,44].

Wnioski

Ostre uszkodzenie cewek nerkowych wydaje się być częstym zjawiskiem u pacjentów z AKI COVID-19, ale często jest łagodne, pomimo poważnie zmienionej czynności nerek. Po 6 miesiącach od ostrej infekcji osoby, które przeżyły COVID-19, miały głównie problemy ze zmęczeniem lub osłabieniem mięśni, trudności ze snem oraz lękiem lub depresją. Pacjenci, którzy byli ciężej chorzy podczas pobytu w szpitalu, mieli cięższe upośledzenie dyfuzji płucnej i nieprawidłowe badania obrazowe klatki piersiowej i są główną populacją docelową interwencji w celu długoterminowego powrotu do zdrowia. Warto zauważyć, że zgłaszano upośledzoną odpowiedź na interferon typu I u ciężko chorych pacjentów z COVID-19, co może przyczyniać się do nieskutecznego usuwania wirusa z komórek nerki. Pomimo postępów w zrozumieniu procesów leżących u podstaw uszkodzenia nerek w COVID-19, brakuje terapii ukierunkowanych konkretnie na nerki.

Przypisy

[1] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
[2] Chan L, Hindi J, Nadkarni GN. COVID-19: The Kidneys Tell a Tale. Am J Kidney Dis. 2021 Feb;77(2):175-177. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.001. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33342610; PMCID: PMC7834848.

[3] Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021 Nov;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226718; PMCID: PMC8256398.
[4] Gupta S, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. J. Am. Soc. Nephrol. 2021;32:161–176. doi: 10.1681/ASN.2020060897.
[5] Cantaluppi V, et al. A call to action to evaluate renal functional reserve in patients with COVID-19. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2020;319:F792–F795. doi: 10.1152/ajprenal.00245.2020.
[6] Peng S, et al. Early versus late acute kidney injury among patients with COVID-19 — a multicenter study from Wuhan, China. Nephrol. Dial. Transpl. 2020;35:2095–2102. doi: 10.1093/ndt/gfaa288.
[7] Portolés J, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. Nephrol. Dial. Transpl. 2020;35:1353–1361. doi: 10.1093/ndt/gfaa189.
[8] Russo E, et al. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. J. Nephrol. 2021;34:173–183. doi: 10.1007/s40620-020-00875-1.
[9] Cheng Y, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97:829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
[10] Cummings MJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395:1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
[11] Gupta S, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. J. Am. Soc. Nephrol. 2021;32:161–176. doi: 10.1681/ASN.2020060897.
[12] Cantaluppi V, et al. A call to action to evaluate renal functional reserve in patients with COVID-19. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2020;319:F792–F795. doi: 10.1152/ajprenal.00245.2020.
[13] Peng S, et al. Early versus late acute kidney injury among patients with COVID-19 — a multicenter study from Wuhan, China. Nephrol. Dial. Transpl. 2020;35:2095–2102. doi: 10.1093/ndt/gfaa288.
[14] Chan L, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. J. Am. Soc. Nephrol. 2021;32:151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615
[15] Guan W-J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
[16] Pei G, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
[17] Batlle D, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1380–1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
[18] Werion A, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney Int. 2020;98:1296–1307. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.019.
[19] Ferlicot S, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. Nephrol. Dial. Transplant. 2021 doi: 10.1093/ndt/gfab042.
[20] Sharma P, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1948–1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
[21] Golmai P, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1944–1947. doi: 10.1681/ASN.2020050683.
[22] Sharma P, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1948–1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
[23] Remmelink M, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. Crit. Care. 2020;24:495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
[24] Akilesh S, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. Am. J. Kidney Dis. 2020;77:82–93.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.001.
[25] Rahmani H, et al. Interferon β-1b in treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial. Int. Immunopharmacol. 2020;88:106903. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106903.
[26] Davoudi-Monfared E, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β-1a in treatment of severe COVID-19. Antimicrob. Agents Chemother. 2020;64:e01061–20. doi: 10.1128/AAC.01061-20.
[27] Kudose S, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802.
[28] Wu H, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1688–1695. doi: 10.1681/ASN.2020050558.
[29] Ferlicot S, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. Nephrol. Dial. Transplant. 2021 doi: 10.1093/ndt/gfab042.
[30] Sharma P, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;31:1948–1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
[31] Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020;383:120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
[32] Pfister F, et al. Complement activation in kidneys of patients with COVID-19. Front. Immunol. 2020;11:594849. doi: 10.3389/fimmu.2020.594849.
[33] Cugno M, et al. Complement activation in patients with COVID-19: a novel therapeutic target. J. Allergy Clin.

Immunol. 2020;146:215–217. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.006.
[34] Zhang S, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J. Hematol. Oncol. 2020;13:120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
[35] Hottz ED, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood. 2020;136:1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252.
[36]Shi H, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. Preprint at. medRxiv. 2021 doi: 10.1101/2021.01.18.21250041.
[37] Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. Mol. Med. 2008;14:502–516. doi: 10.2119/2008-00006.Legrand.
[38] Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, Cravedi P, Riella LV. Remodeling of the immune response with aging: immunosenescence and its potential impact on COVID-19 immune response. Front. Immunol. 2020;11:1748. doi: 10.3389/fimmu.2020.01748.
[39] Buszko M, et al. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. Nat. Immunol. 2020;21:1146–1151. doi: 10.1038/s41590-020-0779-1.
[40] Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. Mol. Med. 2008;14:502–516. doi: 10.2119/2008-00006.Legrand.
[41] Fogagnolo A, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study. J. Clin. Monit. Comput. 2021 doi: 10.1007/s10877-020-00633-5.
[42] Vasquez-Bonilla WO, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. Hum. Pathol. 2020;105:74–83. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.023.
[43] Zoufaly A, et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. Lancet Respir. Med. 2020;8:1154–1158. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30418-5.
[44] Jiang S, Zhang X, Yang Y, Hotez PJ, Du L. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. Nat. Biomed. Eng. 2020;4:1134–1139. doi: 10.1038/s41551-020-00660-2.