

На правах рукописи

Хрулева Юлия Викторовна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Батюшин Михаил Михайлович доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боровкова Наталья Юрьевна доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Моисеев Сергей Валентинович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева

Защита состоится «14» апреля 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» марта 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. После резкого скачка заболеваемости респираторными инфекциями, вызывающих ими дыхательную недостаточность, в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в декабре 2019 года исследователи идентифицировали новый коронавирус, позже названный Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) «тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом второго типа» (SARS-CoV-2). 11 марта 2020 года распространение вируса было признано ВОЗ пандемией. Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения, активные противоэпидемиологические меры, пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения.

Изначально COVID-19 рассматривалась как преимущественно респираторная инфекция, смертность от которой связана с прогрессированием дыхательной недостаточности (Guan W. J. et al., 2020). В настоящее время COVID-19 признается мультисистемным заболеванием с широким спектром проявлений (Thakur V. et al., 2021).

Одним из самых распространенных вариантов осложненного течения COVID-19 является острое повреждение почек (ОПП). Частота ОПП, по данным различных авторов, широко варьирует и требует дальнейшего изучения (Zahid U. et al., 2020, Robbins-Juarez S. Y. et al., 2020, Chan L. et al., 2021). Данные о распространенности тяжелого ОПП, в том числе с проведением заместительной почечной терапии (ЗПТ), среди пациентов с COVID-19 в российской популяции ограничены (Агранович Н.В. и др., 2021). Поскольку ОПП увеличивает затраты на лечение пациентов, эпидемиологические данные необходимы для планирования здравоохранения (Silver S. A. et al., 2017).

Данные о распространенности различных фенотипов ОПП их клинических особенностях, прогностической роли изменений осадка мочи, протеинурии, и маркеров почечного повреждения у пациентов с COVID-19 в российской популяции отсутствуют. В ретроспективных зарубежных исследованиях большинство пациентов с ОПП поступали с уже нарушенной функцией почек (Pelayo J. et al., 2020, Pitre T. et al., 2021). Однако прогностическая роль и предикторы развития различных фенотипов ОПП к настоящему времени остаются не определенными. Изучение предикторной роли изменений осадка мочи, протеинурии и биомаркеров в развитии ОПП и летальности в реальной клинической практике может стать основой для разработки улучшенного алгоритма ведения пациентов с COVID-19: стратификация больных по риску развития ОПП, выделение групп высокого риска, требующих частого контроля клинико-лабораторных показателей и коррекции проводимой медикаментозной терапии.

ОПП является общепризнанным фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 (Robbins-Juarez S. Y. et al., 2020, Chan L. et al., 2021). Данные по Российской Федерации ограничены (Chebotareva N. et al., 2021), но также подтверждают повышение риска внутрибольничной смертности у пациентов с ОПП, что подчеркивает несомненную актуальность проблемы. Несмотря на большое количество публикаций, не до конца ясна прогностическая роль ОПП среди предикторов летальности.

Долгосрочные исходы ОПП, перенесенного в острую фазу COVID-19, изучены недостаточно. Потенциальное влияние ОПП на риск повторных госпитализаций, смерти, развития или прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) после выписки из стационара в российской популяции не оценивалось. Высокая распространенность COVID-19 и ассоциированного с этой инфекцией ОПП подчеркивает необходимость изучения долгосрочных общих и почечных исходов для прогнозирования и планирования объема оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы. Данные о распространенности ОПП при COVID-19 противоречивы и варьируют в широком диапазоне (0,5 % - 80,3 %) в зависимости от тяжести течения заболевания (Zahid U. et al., 2020, Robbins-Juarez S. Y. et al., 2020).

Ранее было показано, что ОПП является предиктором неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с COVID-19 (Robbins-Juarez S. Y. et al., 2020, Chan L. et al., 2021). Высокая распространенность ОПП в группе тяжелого течения COVID-19 (Jewell P.D. et al., 2021, Procaccini F.L. et al., 2021) и увеличение риска летального исхода у пациентов с ОПП (Robbins-Juarez S. Y. et al., 2020, Procaccini F.L. et al., 2021) подчеркивают необходимость дальнейшего поиска предикторов повреждения почек в этой популяции. Кроме того, большинство исследований изучали прогноз вне зависимости от времени манифестации почечных нарушений.

В отечественной практике не изучались предикторы и ассоциации различных фенотипов ОПП при COVID-19, прогностическое значение изменений в анализах мочи и биомаркеров в отношении неблагоприятных исходов. Немногочисленность и противоречивость подобных работ, представленных в зарубежной литературе, подтверждает необходимость дальнейшего исследования этой проблемы (Chaudhri I. et al., 2020, Husain-Syed F. et al., 2020, Morell-Garcia D. et al., 2021, Menez S. et al., 2021).

Цель настоящего исследования: у госпитализированных пациентов с COVID-19-пневмонией изучить фенотипы острого повреждения почек и их прогностическое значение.

Задачи исследования:

У пациентов, госпитализированных с подтвержденной COVID-19 и поражением легких:

1. Изучить распространенность, тяжесть, фенотипы, факторы риска и предикторы ОПП.
2. Сравнить клинические особенности и прогноз внебольничного и госпитального ОПП.
3. Оценить прогностическое значение маркеров воспаления (С-РБ, интерлейкина 6 (ИЛ-6)), функционального состояния почек (креатинина и цистатина С сыворотки) и почечного повреждения (гематурия, протеинурия) в развитии ОПП и внутрибольничной смерти.

4. Изучить краткосрочные исходы, оценить роль ОПП в структуре факторов риска внутрибольничной смерти и выявить предикторы летальности у пациентов с ОПП.
5. Определить долгосрочное прогностическое значение ОПП.

Научная новизна. У госпитализированных пациентов с COVID-19 впервые в отечественной практике определены распространенность, ассоциации с клинико-лабораторными показателями и прогноз различных фенотипов ОПП.

Установлено, что большинство пациентов с COVID-19 госпитализируется с уже нарушенной функцией почек.

Продемонстрировано, что внебольничное и госпитальное ОПП ассоциированы с плохим прогнозом, однако неблагоприятные исходы чаще отмечались у пациентов с госпитальным ОПП. Впервые описаны ассоциации различных фенотипов ОПП с тяжестью поражения легких.

Впервые в российской популяции установлено негативное прогностическое влияние повышения цистатина С и ИЛ-6 в сыворотке на уровень внутрибольничной летальности даже после коррекции по полу, возрасту, частоте ожирения, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), повышению креатинина сыворотки более 101 мкмоль/л и С-реактивного белка (С-РБ) более 107 мг/л.

Впервые показаны тесные ассоциации повышения отношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) к аланинаминотрансферазе (АЛТ), индекса Чарльсона с краткосрочным прогнозом. Установлены предикторы внутрибольничной летальности для пациентов с ОПП.

Впервые в отечественной практике выявлена отрицательная прогностическая роль перенесенного ОПП в острую фазу COVID-19 в увеличении риска смерти от всех причин и прогрессировании ХБП в течение 180 дней после выписки из стационара. Описаны почечные исходы среди пациентов с ОПП в зависимости от восстановления функционального состояния почек до исходного уровня при выписке из стационара.

Практическая и теоретическая значимость. ОПП встречается часто среди госпитализированных пациентов с COVID-19. На основании анализа анамнестических и лабораторных данных установлена тяжесть, фенотипы ОПП, ассоциированного с COVID-19 и предикторы его развития.

Выявлены предикторы развития внебольничного и госпитального ОПП, что дает возможность выделить группу пациентов с высоким риском вовлечения почек в патологический процесс в ходе заболевания. Установлено, что у пациентов с госпитальным ОПП хуже прогноз, что подчеркивает необходимость частого мониторинга функции почек во время госпитализации.

Повышение цистатина С и ИЛ-6 в сыворотке крови независимо ассоциировано с внутрибольничной летальностью, что дает возможность рассматривать их в качестве предикторов неблагоприятного прогноза при COVID-19.

Было показано неблагоприятное влияние развития ОПП на внутрибольничную смертность. Выявленные предикторы летальности в общей популяции госпитализированных пациентов и среди пациентов с ОПП могут быть применены для выделения групп более активного наблюдения и терапии.

Прогностическое долгосрочное неблагоприятное влияние ОПП подчеркивает, что пациенты, перенесшие ОПП в острую фазу COVID-19, подвергаются более высокому риску неблагоприятных исходов, в том числе почечных, что необходимо учитывать в последующем наблюдении пациентов после выписки.

Положения, выносимые на защиту

1. ОПП наблюдается у 29,6 % госпитализированных пациентов с COVID-19. В 56 % случаев развивается первая стадия ОПП, в 61 % оно является внебольничным, переходит в острую болезнь почек (ОБП) у 35 % больных, исходная функция почек не восстанавливается у 55,7 % пациентов к концу госпитализации. Предикторами развития ОПП являются СД (отношение шансов (ОШ) 1,79, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,13-2,83), АГ (ОШ 1,98, 95 % ДИ 1,08-3,63), анамнез онкологии (ОШ 2,56, 95 % ДИ 1,27-5,14), индекс Чарльсона > 4 баллов (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,12-3,74), дыхательная недостаточность (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,34-3,13), лимфопения (ОШ 1,65, 95 % ДИ 1,04-2,60), АСТ/АЛТ > 1,6 (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,22-2,89) и гематурия (ОШ 2,17, 95 % ДИ 1,24-3,81) при поступлении.
2. С внебольничным ОПП ассоциировались ХБП (относительный риск (ОтР) 2,00, 95 % ДИ 1,12-3,58), повышение АСТ (ОтР 1,59, 95 % ДИ 1,02-2,49), АСТ/АЛТ > 1,6 (ОтР 1,71, 95 % ДИ 1,09-2,69) и гематурия (ОтР 2,37, 95 % ДИ 1,36-4,15). Независимыми предикторами госпитального ОПП являлись АГ (ОтР 4,28, 95 % ДИ 1,61-11,31), индекс Чарльсона > 4 баллов (ОтР 3,96, 95 % ДИ 1,81-8,61), дыхательная недостаточность (ОтР 1,68, 95 % ДИ 1,00-2,84), АСТ/АЛТ > 1,6 (ОтР 2,15, 95 % ДИ 1,26-3,67), повышение д-димера (ОтР 1,84, 95 % ДИ 1,01-3,35) и гематурия (ОтР 2,53, 95 % ДИ 1,30-4,91) при поступлении. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (59 % и 41 %, $p < 0,05$), инициация инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) (49 % и 33 %, $p < 0,05$) и внутрибольничная смертность (73 % и 36 %, $p < 0,001$), чаще встречались у пациентов с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами с внебольничным ОПП.
3. Среди маркеров воспаления, функционального состояния почек и почечного повреждения, только повышение ИЛ-6 более 46,9 пг/мл (ОШ 19,69, 95 % ДИ 1,27-306,67) и сывороточного цистатина С более 1,71 мг/л (ОШ 36,64, 95 % ДИ 1,68-800,05) являлись независимыми предикторами госпитальной летальности среди пациентов с COVID-19.
4. 24,8 % пациентов были госпитализированы в ОРИТ, 13,6 % проводилась ИВЛ, 8,9 % - вазопрессорная поддержка, тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 6 % пациентов, ЗПТ была проведена у 10, пациентов, 20,8 %

пациентов умерло в стационаре. Смертность была значимо выше в группе ОПП (50 % и 8,5 %, $p < 0,001$). Возраст более 75 лет (отношение рисков (ОР) 2,27, 95 % ДИ 1,58-3,27), индекс Чарльсона > 5 баллов (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,17-2,72), госпитализация в ОРИТ (ОР 3,92, 95 % ДИ 2,68-5,76), ОПП (ОР 1,65, 95 % ДИ 1,11-2,46), лейкоцитоз (ОР 2,69, 95 % ДИ 1,80-4,01), лимфопения (ОР 2,44, 95 % ДИ 1,03-5,79), повышение С-РБ > 100 мг/л (ОР 2,08, 95 % ДИ 1,27-3,42) и АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОР 2,68, 95 % ДИ 1,89-3,78) за период госпитализации являлись независимыми предикторами летальности. У пациентов с ОПП возраст > 75 лет (ОР 1,93, 95 % ДИ 1,33-2,79), ХБП (ОР 1,67, 95 % ДИ 1,12-2,49), госпитализация в ОРИТ (ОР 3,34, 95 % ДИ 2,06-5,41), лейкоциты крови $> 10 \times 10^9$ (ОР 2,09, 95 % ДИ 1,32-3,30) и АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОР 2,21, 95 % ДИ 1,54-3,17) за время стационарного лечения являлись независимыми предикторами летальности.

- У пациентов, перенесших ОПП в острую фазу COVID-19, чаще долгосрочные неблагоприятные исходы: смерть от любой причины (11,8 % и 4,5 %, $p = 0,001$), формирование или прогрессирование ХБП (35 % и 15 %, $p < 0,001$) в течение 180 дней после выписки, наблюдались среди пациентов, перенесших ОПП в острую фазу COVID-19. Перенесенное ОПП в острую фазу COVID-19 являлось независимым предиктором смерти (ОР 2,83, 95 % ДИ 1,28-6,26) и формирования или прогрессирования ХБП (2,54, 95 % ДИ 1,46-4,43) в течение 180 дней после выписки.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней, с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу терапевтического отделения, в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 27 января 2022 г. Основные положения диссертации доложены на Конгрессе Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (2021), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2021), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (2021), Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH (2021), Международной парижской конференции по гепатологии (2021), XVI Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (2021), XXVII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2021), XXX Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе (2021).

Степень достоверности результатов. Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные методы и

инструментальные методы логично дополнены клиническим исследованием, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы для анализа полученных данных.

Результаты доложены четко и корректно, всесторонне обсуждены. Выводы логически вытекают из материалов исследований, отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе. Все данные, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичным материалам.

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 публикации, в изданиях, индексируемых в Международной базе данных Web of Science.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 163 источника. В работе имеются 56 таблиц и 34 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа состоит из двух частей. Первая часть представляет собой ретроспективное исследование, в которое включались госпитализированные взрослые пациенты с подтвержденной COVID-19 и поражением легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Критериями исключения являлись: повторная госпитализация, госпитализация менее 48 часов, острая хирургическая патология, перевод в другой стационар, однократное измерение креатинина сыворотки за время госпитализации.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 1000)

| Параметр | Значение |
|--|------------|
| Мужчины, (%) | 48,9 % |
| Возраст, годы, Me (IQR) | 67 (55;78) |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD у 828 человек | 30±6 |
| Ожирение, n (%) | 400 (48) |
| Избыточная масса тела, n (%) | 284 (33) |
| СД, n (%) | 261 (26) |
| Из них 2 типа, n (%) | 255 (98) |
| АГ, n (%) | 714 (71,4) |
| из них контролируемая АГ, n (%) | 594 (83) |
| Анамнез онкологического заболеваний, n (%) | 97 (10) |
| из них рецидив на момент госпитализации, n (%) | 46 (47) |
| ФП, n (%) | 151 (15,1) |
| ХБП, n (%) | 131 (13) |
| ИБС, n (%) | 176 (17,6) |

| | |
|-----------------------------------|----------|
| ХОБЛ, n (%) | 66 (6,6) |
| Цирроз печени, n (%) | 11 (1,1) |
| Индекс Чарльсона, баллы, Me (IQR) | 3 (2;5) |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, М – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах.

Вторая часть работы – проспективное изучение прогностического значения маркеров воспаления (С-РБ, ИЛ-6), функционального состояния почек (креатинина и цистатина С сыворотки) и почечного повреждения (гематурия, протеинурия) в развитии ОПП и внутрибольничной смерти, общих и почечных долгосрочных последствий перенесенного ОПП в острую фазу COVID-19.

У всех пациентов были оценены данные физического обследования при поступлении (сатурация O₂ (SaO₂), артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений) и данные о терапии на амбулаторном и стационарных этапах.

Всем пациентам проведено исследование клинического анализа крови (с подсчетом количества эритроцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), биохимический анализ крови с определением уровня СРБ, показателей функции почек (креатинина, электролитов, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕПИ) 2012 года), печени (АЛТ, АСТ, общего билирубина, альбумина), у части пациентов определялся уровень прокальцитонина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, мочевой кислоты, коагулограмма с определением уровня д-димера и фибриногена и клинического анализа разовой порции мочи. Данные лабораторного обследования пациентов представлены в таблице 2. Все лабораторные параметры исследовались в локальной лаборатории. Протеинурия определялась как наличие более 0,3 г/л белка. Гематурия определялась как наличие более трех эритроцитов в поле зрения, лейкоцитурия – более четырех лейкоцитов в поле зрения.

Таблица 2 - Лабораторные данные госпитализированных пациентов с COVID-19 при поступлении (n = 1000)

| Параметр | Значение |
|---|------------------|
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (IQR) | 91 (78;115) |
| СКФ СКД-ЕПИ, мл/мин, Me (IQR) | 65 (48;82) |
| Натрий сыворотки, ммоль/л, Me (IQR) | 138 (135;141) |
| Калий сыворотки, ммоль/л, Me (IQR) | 4,13 (3,76;4,57) |
| С-РБ, мг/л, Me (IQR) | 73 (29;125) |
| АСТ, Е/л, Me (IQR) | 34 (25;51) |
| АЛТ, Е/л, Me (IQR) | 24 (16;41) |
| АСТ/АЛТ, Me (IQR) | 1,38 (1,03;1,86) |
| Общий билирубин, ммоль/л, Me (IQR) | 10,2 (7,5;14) |
| Альбумин сыворотки, г/л, Me (IQR) | 34 (30,8;37) |

| | |
|--|---------------|
| Лейкоциты крови, 10^9 , Ме (IQR) | 6,1 (4,5;8,3) |
| Лимфоциты, 10^9 , Ме (IQR) | 1 (0,7;1,4) |
| Гемоглобин, г/л, Ме (IQR) | 130 (118;143) |
| Тромбоциты, 10^9 , Ме (IQR) | 194 (152;255) |
| Д-димер, нг/мл, Ме (IQR), доступно у 814 пациентов | 311 (164;597) |
| Гематурия, n (%) | 144 (15,5) |
| Лейкоцитурия, n (%) | 212 (22,8) |
| Протеинурия, n (%) | 279 (30) |

Оценка функции почек

Для выявления и оценки тяжести ОПП использовались данные об изменении уровней креатинина сыворотки крови согласно критериям KDIGO 2012. Исходный уровень сывороточного креатинина определялся как минимальное значение креатинина сыворотки во время госпитализации или, при наличии, последнее значение креатинина сыворотки за предыдущие 6 месяцев до госпитализации. Под фенотипами ОПП мы понимали внебольничное и госпитальное ОПП. Пациенты, поступившие в больницу с ОПП или те, у кого развилось ОПП в течение первых 48 часов, расценивались как имеющие внебольничное ОПП. Госпитальное ОПП определялось как любое ОПП, зарегистрированное после 48 часов пребывания в стационаре. Восстановлением исходной функции почек считалась положительная динамика сывороточного креатинина ($\pm 2,5\%$ к нормальным или исходным значениям) к концу госпитализации (выписка из стационара или летальный исход). Транзиторным ОПП считалось при разрешении ОПП в течение 48 часов, персистирующим – при разрешении в период от 48 часов до семи дней от его начала. Острой болезнью почек (ОБП) считалось ОПП, не разрешившееся в течение семи суток. Под тенденцией к восстановлению исходной функции почек понималось снижение сывороточного креатинина на 25 % от максимального его значения, но отсутствие критериев восстановления почечной функции.

Оценка степени поражения легких по КТ ОГК

В соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ, оценивалась степень поражения легких по КТ ОГК: КТ-1 поражение от 1 до 25 % легких, КТ-2 - 26-50 %, КТ-3 - 51-75 % и КТ-4 более 75 % объема поражения легких.

Оценка прогностической роли биомаркеров

Исследование биомаркеров проводилось у 66 госпитализированных пациентов с COVID-19. Дополнительно к базовому лабораторному исследованию у этих пациентов определялись цистатин С и ИЛ-6 в сыворотке крови. Забор исследуемого материала (сыворотка) производился в течение 24 часов с момента госпитализации. Уровень цистатина С в сыворотке крови и ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа.

Оценка долгосрочных исходов

При телефонных контактах оценивали общие долгосрочные исходы (смерть от всех причин в течение 180 дней, повторную госпитализацию в стационар в течение 30 дней), данные были доступны у 691 (87 %) из выписанных пациентов.

Почечные долгосрочные исходы оценивались при анализе данных о среднем уровне креатинина сыворотки в течение 180 дней после выписки, которые были доступны у 446 (56 %) выписанных пациентов. Под прогрессированием ХБП понималось изменение от исходной стадии ХБП к более тяжелой стадии согласно действующим рекомендациям (Смирнов А. В. и др., 2012).

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Mac. Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали как M и SD (при нормальном распределении) или как Me и IQR (при асимметричном распределении). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии определялось ОШ и 95 % ДИ. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсека. Балл отсека был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). При анализе выбирались оптимальные пороговые значения для максимальной суммы чувствительности и специфичности. Используя пороговые значения, рассчитывали чувствительность, специфичность, негативную прогностическую ценность. Для изучения потенциальных предикторов внебольничного и госпитального ОПП была проведена мультиномиальная логистическая регрессия. Были рассчитаны коэффициенты относительного риска (OR) с 95 % ДИ. Оценку предикторов летальности проводили с помощью многофакторной регрессии Кокса, рассчитывали OR и 95 % ДИ.

Результаты исследования. *Изучение распространенности, тяжести, фенотипов, факторов риска и предикторов ОПП*

У пациентов, госпитализированных с COVID-19 и поражением легких, ОПП наблюдалось в 296 (29,6 %) случаев. 56 % имели первую, 26 % - вторую и 18 % - третью

стадию ОПП согласно критериям KDIGO 2012. 61 % (n = 182) пациентов с ОПП поступали в стационар с уже нарушенной функцией почек или развивали ее в первые 48 часов госпитализации. В 36 % имело место транзиторное, в 29 % - персистирующее ОПП, острая болезнь почек (ОБП) была зарегистрирована у 35% пациентов с развитием ОПП. Установлено, что 55,7 % больных с ОПП и ОБП не восстановили исходную функцию почек к концу госпитализации, среди пациентов без восстановления исходной функции почек менее 20 % пациентов имели тенденцию к восстановлению.

В результате изучения факторов риска ОПП установлено, что пациенты с развитием ОПП в отличие от пациентов без ОПП были старше (74 (54;82) vs 63 (52;73) лет, соответственно, $p < 0,0001$), чаще имели сопутствующие заболевания: АГ (86 % vs 65 %, $p < 0,001$), СД (33 % vs 23 %, $p = 0,001$), ИБС (26% vs 14%, $p < 0,001$), ХБП (23 % vs 9 %, $p < 0,001$), анамнез онкологии (17 % vs 7 %, $p < 0,001$) и выше индекс Чарльсона (5 (3;6) vs 3 (1;4), баллы, $p < 0,0001$), чаще принимали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдестероновой системы (иРААС) (41 % vs 32 %, $p = 0,02$), петлевые диуретики (10 % vs 4 %, $p < 0,001$), статины (14 % vs 10 %, $p = 0,006$). Среди пациентов с ОПП чаще наблюдалась дыхательная недостаточность при поступлении (56 % vs 39 %, $p < 0,001$), более тяжелое максимальное поражение легких в динамике за время госпитализации (КТ-3 39 % vs 27 %, $p < 0,001$; КТ-4 11 % vs 3,6 %, $p < 0,001$). Данные лабораторных обследований пациентов с ОПП и без представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Лабораторные данные при поступлении в зависимости от наличия ОПП

| Параметр | Без ОПП (n = 704) | С ОПП (n = 296) | P |
|------------------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Лейкоциты крови, 10^9 , Ме (IQR) | 5,9 (4,5;7,8) | 7 (4,9;9,8) | < 0,0001 |
| Лимфоциты, 10^9 , Ме (IQR) | 1,1 (0,8;1,4) | 0,8 (0,6;1,2) | < 0,0001 |
| Гемоглобин, г/л, Ме (IQR) | 132 (121;144) | 125 (111;140) | < 0,0001 |
| Тромбоциты, 10^9 , Ме (IQR) | 196 (154;259) | 190 (142;241) | 0,02 |
| Креатинин, мкмоль/л | 86 (74;101) | 126 (95;166) | < 0,0001 |
| Калий, ммоль/л | 4,12 (3,8;4,5) | 4,2 (3,7;4,7) | 0,3 |
| С-РБ, мг/л | 64 (23;112) | 101 (54;157) | < 0,0001 |
| АСТ, Е/л | 33 (24;47) | 38 (26;55) | 0,002 |
| АСТ/АЛТ | 1,29 (0,98;1,72) | 1,64 (1,24;2,27) | < 0,0001 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10 (7,3;13) | 11 (7,8;15) | 0,04 |
| Альбумин, г/л | 35 (32;38) | 32 (28;36) | < 0,0001 |
| ЛДГ, Е/л* | 325 (248;451) | 442 (306;603) | < 0,0001 |
| Ферритин, нг/мл** | 459 (209;657) | 604 (389;703) | 0,002 |
| Д-димер, нг/мл [#] | 262 (144;477) | 480 (250;1016) | < 0,0001 |
| Гематурия, n (%) | 68 (10) | 76 (26) | < 0,001 |
| Лейкоцитурия, n (%) | 126 (18) | 86 (29) | < 0,001 |
| Протеинурия, n (%) | 171 (24) | 108 (36) | < 0,001 |

Примечание: * доступно у 378 пациентов, ** доступно у 340 пациентов, # доступно у 814 пациентов.

По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами развития ОПП являются СД (ОШ 1,79, 95 % ДИ 1,13-2,83), АГ (ОШ 1,98, 95 % ДИ 1,08-3,63), анамнез онкологии (ОШ 2,56, 95 % ДИ 1,27-5,14), индекс Чарльсона > 4 баллов (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,12-3,74), дыхательная недостаточность (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,34-3,13), лимфопения (ОШ 1,65, 95 % ДИ 1,04-2,60), АСТ/АЛТ > 1,6 (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,22-2,89) и гематурия (ОШ 2,17, 95 % ДИ 1,24-3,81) при поступлении.

Сравнение клинических особенностей и прогноза при внебольничном и госпитальном ОПП

При сравнении демографических показателей не обнаружено значимых различий между группами по полу, частоте ожирения, СД, АГ, ФП, ИБС и онкологических заболеваний. Пациенты с госпитальным ОПП были старше (78 (67;83) vs 72 (62;80), лет, $p = 0,002$), хотя относились к одной возрастной группе, имели выше индекс Чарльсона (5 (4;6) vs 4 (3;6), баллы, $p = 0,02$). При сравнении анамнестических данных о функции почек не было выявлено различий в частоте ХБП и среднем уровне креатинина сыворотки до госпитализации. При анализе различий между группами по проводимой терапии до поступления не было выявлено значимых различий. При сравнении клинических данных при поступлении не обнаружено статистически значимых различий по частоте дыхательной недостаточности и гемодинамическим нарушениям. При изучении различий в лабораторных данных при поступлении, пациенты с внебольничным и госпитальным ОПП не отличались по частоте изменений в общем клиническом анализе крови, уровням маркеров воспаления, печеночной дисфункции и нарушениям коагуляции, частоты изменений в общем анализе разовой порции мочи.

Средние пиковые лабораторные показатели при внебольничном и госпитальном ОПП за время госпитализации представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Средние пиковые лабораторные показатели при внебольничном и госпитальном ОПП за время госпитализации

| Параметр, Ме (IQR) | Внебольничное ОПП (n = 182) | Госпитальное ОПП (n = 114) | P |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Лейкоциты > 10×10^9 , n (%) | 99 (54) | 86 (75) | < 0,001 |
| Лимфоциты min, 10^9 | 0,6 (0,4;0,9) | 0,4 (0,3;0,7) | 0,0002 |
| Лимфоциты < $1,2 \times 10^9$, n (%) | 157 (86) | 108 (95) | 0,02 |
| Креатинин max, мкмоль/л | 163 (130;245) | 198 (128;294) | 0,1 |
| Калий max, ммоль/л | 5 (4,4;5,8) | 5,1 (4,42;5,9) | 0,4 |
| С-РБ max, мг/л | 151 (96;234) | 206 (146;270) | 0,002 |
| АСТ max, Е/л | 53 (33;94) | 62 (42;120) | 0,04 |
| Общий билирубин max > 21 мкмоль/л, n (%) | 39 (21) | 40 (35) | 0,01 |
| Д-димер max, нг/мл | 1317 (417;3396) | 2079 (780;5150) | 0,009 |

Примечание: min – минимальные значения за время госпитализации, max – максимальные значения за время госпитализации.

Максимальная степень поражения легких (8 % vs 7 %, $p < 0,05$) и прогрессирование объема поражения легких (39 % vs 26 %, $p = 0,03$) чаще отмечалось у пациентов с госпитальным ОПП по сравнению с внебольничным.

В многофакторной мультиномиальной логистической регрессии установлены независимые ассоциации внебольничного ОПП и предикторы госпитального ОПП: с внебольничным ОПП ассоциировались ХБП (ОтР 2,00, 95 % ДИ 1,12-3,58), повышение АСТ (ОтР 1,59, 95 % ДИ 1,02-2,49), АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОтР 1,71, 95 % ДИ 1,09-2,69) и гематурия (ОтР 2,37, 95 % ДИ 1,36-4,15). Независимыми предикторами госпитального ОПП являлись АГ (ОтР 4,28, 95 % ДИ 1,61-11,31), индекс Чарльсона > 4 баллов (ОтР 3,96, 95 % ДИ 1,81-8,61), дыхательная недостаточность (ОтР 1,68, 95 % ДИ 1,00-2,84), АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОтР 2,15, 95 % ДИ 1,26-3,67), повышение д-димера (ОтР 1,84, 95 % ДИ 1,01-3,35) и гематурия (ОтР 2,53, 95 % ДИ 1,30-4,91) при поступлении.

Госпитализация в ОРИТ (59 % и 41 %, $p < 0,05$), инициация ИВЛ (49 % и 33 %, $p < 0,05$) и внутрибольничная смертность (73 % и 36 %, $p < 0,001$), чаще встречались у пациентов с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами с внебольничным ОПП.

Оценка прогностического значения маркеров воспаления, функционального состояния почек и почечного повреждения в развитии ОПП и внутрибольничной смерти

Частота ОПП в группе составила 24 %, у 56 % была первая стадия ОПП, у 25 % - вторая и у 19 % третья. Установлено, что пациенты с ОПП по сравнению с группой без ОПП имели более высокие уровни цистатина С сыворотки (1,8 (1,2;2,2) vs 1,0 (0,8;1,2) мг/л, $p = 0,0002$), ИЛ-6 (58 (35;152) vs 22 (10;50), $p = 0,0002$), С-РБ (114 (66;194) vs 68 (35;105), мг/л, $p = 0,01$), креатинин сыворотки (143 (107;173) vs 85 (76;100), мкмоль/л, $p < 0,0001$), эритроцитов мочи (3,5 (0;10) vs 0 (0;1), в п/з, $p = 0,04$) и белка мочи (0,3 (0,2;0,5) vs 0 (0;0,15), г/л, $p = 0,0003$). После выполнения регрессионного анализа с использованием 7 отдельных моделей, протеинурия ($p = 0,02$), цистатин С в сыворотке ($p < 0,001$), ИЛ-6 ($p = 0,02$), С-РБ ($p = 0,03$) и креатинин сыворотки ($p = 0,001$) продемонстрировали значимые ассоциации с наличием ОПП, в то время как гематурия не имела статистической значимости. По результатам ROC-регрессионного анализа большей предсказательной способностью в отношении развития ОПП обладал цистатин С в сыворотке крови - АUC: 0,87 (95 % ДИ 0,76-0,98), однако разница не была достоверной ($p = 0,06$). При многофакторном анализе ни один маркер не показал статистической достоверности.

При сравнении выживших и умерших пациентов, при поступлении у умерших пациентов статистически выше был уровень протеинурии (0,2 (0,15;0,5) vs 0,12 (0;0,25), г/л, $p = 0,03$), цистатина С (1,98 (0,97;2,66) vs 1,05 (0,9;1,3), мг/л, $p = 0,008$) и креатинина сыворотки (136 (86;167) vs 86 (79;107), мкмоль/л, $p = 0,05$), ИЛ-6 (101 (37;194) vs 23 (11;50), пг/мл, $p = 0,0005$) и С-РБ (147 (99;149) vs 65 (35;105), мг/л, $p = 0,0009$). После выполнения регрессионного анализа с использованием 5 отдельных моделей для каждого предиктора, цистатин С в сыворотке, ИЛ-6, С-РБ и креатинин сыворотки продемонстрировали значимые ассоциации с летальностью, в то время как протеинурия

не имела статистической значимости. По результатам ROC-регрессионного анализа большей предсказательной способностью обладал ИЛ-6 AUC - 0,82 (95 % ДИ 0,69-0,94), однако разница между маркерами не была достоверной ($p = 0,8$). Были определены оптимальные пороговые значения для вышеупомянутых биомаркеров для прогноза госпитальной летальности на основе соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения. По данным многофакторного логистического анализа значения цистатина С в сыворотке более 1,71 мг/л (ОШ 36,64, 95 % ДИ 1,68-800,05) и ИЛ-6 более 46,9 пг/мл (ОШ 19,69, 95 % ДИ 1,27-306,67) являлись независимыми предикторами госпитальной летальности среди пациентов с COVID-19.

Изучение краткосрочных исходов, предикторов летальности у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Средняя длительность госпитализации составила 11 (9;15) дней. 248 (24,8 %) пациентов провели хотя бы один день в ОРИТ, 136 (13,6 %) пациентам проводилась ИВЛ, 89 (8,9 %) - вазопрессорная поддержка. Тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 6 % пациентов. ЗПТ была проведена 10 (1 %) пациентам.

208 (20,8 %) пациентов умерло в стационаре. Летальность в ОРИТ была выше по сравнению с отделением общего профиля (56 % vs 9 %, $p < < 0,001$). Смертность была значимо выше в группе ОПП (50 % и 8,5 %, $p < 0,001$).

Установлено, что умершие в стационаре пациенты были старше (79 (67;85) vs 64 (52;73), лет, $p < 0,0001$), чаще имели сопутствующие заболевания, поступали с дыхательной недостаточностью (58 % vs 41 %, $p < 0,001$), госпитализировались в ОРИТ (67 % vs 14 %, $p < 0,001$) и имели ОПП (71 % vs 19 %, $p < 0,001$). Выявлено, что за время госпитализации умершие пациенты по сравнению с выжившими чаще имели лейкоцитоз (80 % vs 23 %, $p < 0,001$), лимфопению (96 % vs 69 %, $p < 0,001$), снижение гемоглобина ниже 120 г/л (41 % vs 24 %, $p < 0,001$), тромбоцитов ниже 150×10^9 (48 % vs 28 %, $p < 0,001$), гипоальбуминению (97 % vs 66 %, $p < 0,001$), гематурию (27 % vs 11 %, $p < 0,001$), лейкоцитурию (33 % vs 18 %, $p < 0,001$) и протеинурию (37 % vs 26 %, $p < 0,001$), имели выше максимальные уровни С-РБ (210 (146;285) vs 97 (50;151), мг/л, $p < 0,0001$), креатинина сыворотки (174 (112;276) vs 93 (80;115), $p < 0,0001$), АСТ (70 (41;122) vs 41 (28;65), Е/л, $p < 0,0001$), АСТ/АЛТ (1,91 (1,28;2,57) vs 1,14 (0,84;1,57), $p < 0,0001$), общего билирубина (16,5 (11;27) vs 12 (9;16), мкмоль/л, $p < 0,0001$), д-димера (2664 (907;7047) vs 271 (187;780), нг/мл, $p < 0,0001$). Возраст более 75 лет (ОР 2,27, 95 % ДИ 1,58-3,27), индекс Чарльсона > 5 баллов (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,17-2,72), госпитализация в ОРИТ (ОР 3,92, 95 % ДИ 2,68-5,76), ОПП (ОР 1,65, 95 % ДИ 1,11-2,46), лейкоцитоз (ОР 2,69, 95 % ДИ 1,80-4,01), лимфопения (ОР 2,44, 95 % ДИ 1,03-5,79), повышение С-РБ > 100 мг/л (ОР 2,08, 95 % ДИ 1,27-3,42) и АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОР 2,68, 95 % ДИ 1,89-3,78) за период госпитализации являлись независимыми предикторами летальности по данным многофакторной регрессии Кокса.

У умерших пациентов с ОПП чаще отмечалось транзиторное ОПП (50,5 % vs 22 %, $p < 0,001$), более тяжелое почечное повреждение (первая стадия 37 % vs 76 %, $p < 0,001$,

вторая – 35 % vs 21 %, $p = 0,03$, третья – 28 % vs 3 %, $p < 0,001$) и реже регистрировалось восстановление исходной функции почек к концу госпитализации (14 % vs 74 %, $p < 0,001$).

При сравнении выписанных из стационара и умерших пациентов с ОПП, пациенты из второй группы были старше (79 (68;85) vs 70 (61;78) лет, $p < 0,0001$), чаще имели АГ (91 % vs 82 %, $p = 0,02$) и ХБП (28 % vs 18 %, $p = 0,04$), они чаще поступали с дыхательной недостаточностью (62 % vs 50 %, $p = 0,04$) и госпитализировались в ОРИТ (73 % vs 23 %, $p < 0,001$). Были проанализированы пиковые лабораторные значения за время госпитализации в зависимости от внутрибольничной летальности среди пациентов с ОПП, данные представлены в таблице 5. Умершие и выжившие пациенты с ОПП не отличались по частоте изменений мочевого осадка, протеинурии при поступлении.

Таблица 5 - Средние пиковые лабораторные значения за время госпитализации у пациентов с ОПП в зависимости от летальности

| Параметр, Ме (IQR) | Выжившие с ОПП (n = 148) | Умершие с ОПП (n = 148) | P |
|--|-----------------------------|----------------------------|------------|
| Лейкоциты $> 10 \times 10^9$, n (%) | 62 (46) | 123 (83) | $< 0,001$ |
| Лимфоциты $< 1,2 \times 10^9$, n (%) | 123 (83) | 142 (96) | $< 0,001$ |
| Гемоглобин < 120 г/л, n (%) | 77 (52) | 93 (63) | 0,06 |
| Тромбоциты $< 150 \times 10^9$, n (%) | 53 (36) | 74 (50) | 0,01 |
| Креатинин max, мкмоль/л | 147 (119;189) | 243 (158;307) | $< 0,0001$ |
| Натрий min, ммоль/л | 135 (131;138) | 136 (131;140) | 0,04 |
| Калий max $> 5,1$ ммоль/л, n (%) | 49 (33) | 80 (54) | 0,001 |
| С-РБ max, мг/л | 124 (84;187) | 227 (152;296) | $< 0,0001$ |
| АСТ max, Е/л | 48 (30;73) | 76 (43;182) | $< 0,0001$ |
| АСТ/АЛТ max | 1,45 (1,04;1,93) | 1,98 (1,42;2,69) | $< 0,0001$ |
| Общий билирубин max, мкмоль/л | 13 (10;21) | 16 (11;28) | 0,006 |
| Альбумин min, г/л | 29 (24;33) | 23 (19;27) | $< 0,0001$ |
| Прокальцитонин max, нг/мл* | 0,24 (0,09;0,7) | 1,4 (0,4;6,8) | 0,0002 |
| ЛДГ max, Е/л** | 404 (273;571) | 660 (440;967) | $< 0,0001$ |
| Д-димер max, нг/мл | 717 (323;2521) | 2711 (1247;6085) | $< 0,0001$ |
| Фибриноген max, г/л | 6,9 (5,4;7,6) | 7 (5,5;7,9) | 0,5 |

Примечание: * доступно у 96 пациентов, ** доступно у 160 пациентов.

По данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с ОПП возраст > 75 лет (ОР 1,93, 95 % ДИ 1,33-2,79), ХБП (ОР 1,67, 95 % ДИ 1,12-2,49), госпитализация в ОРИТ (ОР 3,34, 95 % ДИ 2,06-5,41), лейкоциты крови $> 10 \times 10^9$ (ОР 2,09, 95 % ДИ 1,32-3,30) и АСТ/АЛТ $> 1,6$ (ОР 2,21, 95 % ДИ 1,54-3,17) за время стационарного лечения являлись независимыми предикторами летальности.

Определение прогностического значения ОПП в отношении отдаленных исходов

Среди пациентов, включенных в анализ общих отдаленных исходов, 554 (80 %) пациентов были без ОПП во время острого периода COVID-19 и 137 (20 %) с ОПП.

Пациенты, перенесшие ОПП и выписанные, были старше (71 (62;78) vs 64 (52;73) лет, $p < 0,0001$), чаще имели АГ (82,5 % vs 66 %, $p < 0,001$), ИБС (25 % vs 12 %, $p < 0,001$), ФП (18 % vs 9 %, $p = 0,008$), онкологические заболевания (17,5 % vs 6,7 %, $p < 0,001$) и ХБП (18 % vs 9 %, $p = 0,002$), более высокий индекс Чарльсона (4 (3;5) vs 3 (1;4) балл, $p < 0,0001$), чаще в острый период COVID-19 госпитализировались в ОРИТ (23 % vs 10 %, $p < 0,001$) и имели КТ-3 и КТ-4 (38 % vs 25 %, $p < 0,05$). По данным многофакторном регрессии Кокса только индекс Чарльсона (ОР 1,46, 95 % ДИ 1,19-1,79) и ОПП в острый период COVID-19 (ОР 2,83, 95 % ДИ 1,28-6,26) являлись независимыми предикторами смерти от любой причины в течение 180 дней после выписки.

Среди 792 выживших пациентов у 446 (56 %) пациентов был исследован уровень креатинина сыворотки в течение 180 дней после выписки. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Клинико-демографические показатели пациентов, у которых производилась оценка функции почек после выписки, в зависимости от перенесенного ОПП в острую фазу COVID-19

| Параметр | Выжившие пациенты без ОПП (n = 343) | Выжившие пациенты с ОПП (n = 103) | P |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Мужчины, n (%) | 195 (57) | 41 (39) | 0,002 |
| Возраст, годы, Me (IQR) | 65 (56;73) | 71 (61;76) | 0,006 |
| Ожирение, n (%) | 157/314 (50) | 49/89 (55) | 0,4 |
| СД, n (%) | 90 (26) | 34 (32) | 0,2 |
| АГ, n (%) | 245 (72) | 83 (78) | 0,09 |
| Прием блокаторов РААС, n (%) | 132 (39) | 37 (35) | 0,9 |
| ИБС, n (%) | 51 (15) | 26 (25) | 0,02 |
| Индекс Чарльсона, баллы, Me (IQR) | 3 (2;4) | 4 (3;5) | 0,0002 |
| Онкология, n (%) | 26 (8) | 18 (17) | 0,003 |
| ФП, n (%) | 43 (13) | 21 (20) | 0,05 |
| КТ-3 и более, n (%) | 78 (23) | 38 (36) | 0,005 |
| Госпитализация в ОРИТ, n (%) | 34 (10) | 26 (25) | < 0,001 |

Проанализированы данные СКФ по группам при выписке и через 180 дней, данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Средние показатели СКФ при выписке и в течение 180 дней наблюдения

| Параметр, n (%) | При выписке | | В течение 180 дней | |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| | Выжившие пациенты без ОПП (n = 343) | Выжившие пациенты с ОПП (n = 103) | Выжившие пациенты без ОПП (n = 343) | Выжившие пациенты с ОПП (n = 103) |

| | | | | |
|--------------------------------|----------|------------|----------|------------|
| СКФ СКD-EP1 > 60 мл/мин | 272 (79) | 60 (58)*** | 269 (78) | 56 (54)*** |
| СКФ СКD-EP1 от 59 до 45 мл/мин | 50 (15) | 24 (23)* | 50 (15) | 23 (22) |
| СКФ СКD-EP1 от 44 до 30 мл/мин | 19 (5,5) | 10 (10) | 21 (6) | 18 (17)*** |
| СКФ СКD-EP1 < 30 мл/мин | 2 (0,5) | 9 (8)*** | 3 (1) | 6 (5)* |

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий между пациентами с ОПП и без.

Частота ХБП у пациентов до и через 180 дней в зависимости от перенесенного ОПП представлена на рисунке 1.

Установлено, что частота снижения СКФ > 10 % по сравнению с СКФ при выписке (33 % vs 18 %, $p < 0,05$), > 20 % по сравнению с СКФ при выписке (22 % vs 6 %, $p < 0,001$), а также формирования ХБП de novo или прогрессирования ХБП (35 % vs 15 %, $p < 0,001$) через 180 дней после выписки из стационара была выше в группе пациентов, перенесших ОПП.

По данным многофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что возраст > 65 лет (ОШ 4,29, 95 % ДИ 1,96-9,38), индекс Чарльсона > 4 баллов (ОШ 2,44, 95 % ДИ 1,30-4,59) и перенесенное ОПП в острый период COVID-19 (ОШ 2,54, 95 % ДИ 1,46-4,43) являлись предикторами развития ХБП de novo или прогрессирования ХБП в течение 180 дней.

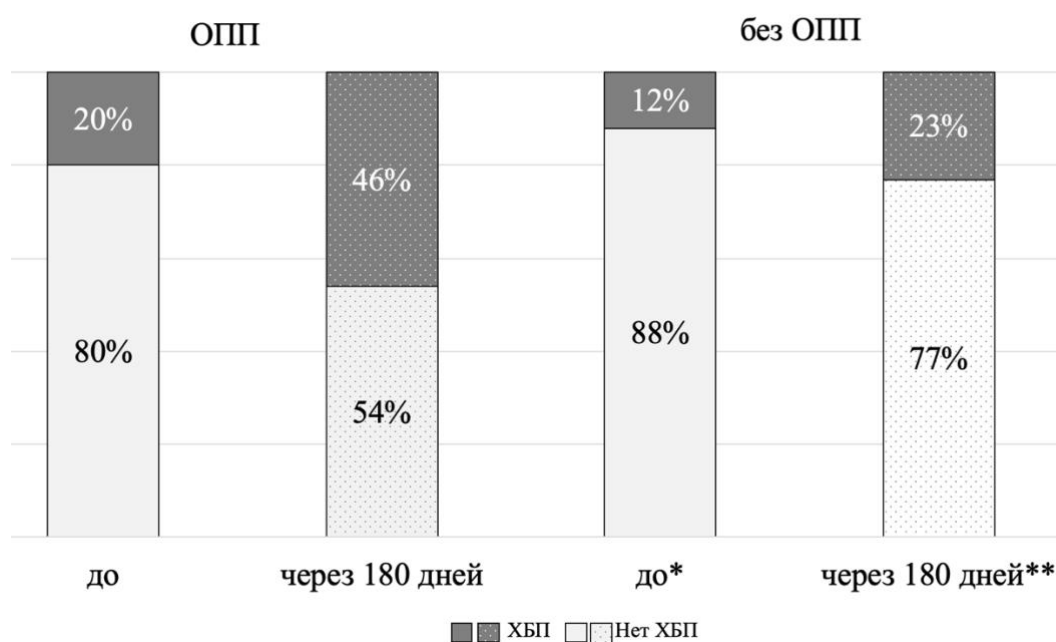


Рисунок 1 - Частота встречаемости ХБП до и через 180 дней после госпитализации у пациентов, перенесших ОПП и со стабильной функцией почек в острую фазу COVID-19

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – достоверность различий между пациентами с ОПП и без.

ВЫВОДЫ

1. ОПП развивается у 29,6 % госпитализированных пациентов с COVID-19. Более чем в половине случаев нарушение функции почек соответствует первой стадии ОПП, является внебольничным, восстановление исходной функции почек к моменту выписки не происходит. Риск развития ОПП выше у полиморбидных пациентов с более тяжелым течением болезни, повышением АСТ/АЛТ $> 1,6$ и гематурией при поступлении.

2. Внебольничное ОПП ассоциировано с анамнезом ХБП и выявленным при поступлении АСТ > 40 Е/л, АСТ/АЛТ $> 1,6$ и гематурией. Независимыми предикторами госпитального ОПП являются АГ, индекс Чарльсона > 4 баллов, дыхательная недостаточность, АСТ/АЛТ $> 1,6$, д-димер > 250 нг/мл и гематурия при поступлении. У пациентов с госпитальным ОПП чаще встречаются неблагоприятные исходы, чем у пациентов с внебольничным ОПП.

3. Независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с COVID-19 являются повышение маркера функционального состояния почек сывороточного цистатина С более 1,71 мг/л и маркера воспаления ИЛ-6 более 46,9 пг/мл.

4. Внутрибольничная смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 20,8 %, у больных без ОПП – 8,5 %, при развитии ОПП достигала 50 % ($p < 0,001$). ОПП у пациентов с COVID-19 является предиктором летальности и независимо повышает риск смертельного исхода более чем в 1,5 раза.

5. Внутрибольничная смерть у госпитализированных пациентов с COVID-19 и ОПП независимо ассоциировалась с возрастом более 75 лет, анамнезом ХБП, госпитализацией в ОРИТ, лейкоцитозом и АСТ/АЛТ $> 1,6$ за период госпитализации.

6. Перенесенное ОПП в острый период COVID-19 более чем в 2,5 раза увеличивает риск смерти и формирование ХБП de novo или прогрессирование ХБП в течение 180 дней после выписки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 при поступлении необходимо проводить оценку функции почек, клинического анализа мочи и осуществлять динамический контроль этих показателей в течение госпитализации.

2. Пациентам с COVID-19 и анамнезом ХБП рекомендуется контроль общего анализа мочи и определение уровня креатинина сыворотки на амбулаторном этапе в связи с высоким риском развития внебольничного ОПП.

3. Пациентам с COVID-19 и высоким риском госпитального ОПП рекомендуется регулярное мониторирование функции почек для раннего выявления ОПП и проведение общепринятых профилактических мер для предупреждения ОПП: тщательная оценка и контроль водного-электролитного баланса, осторожность при назначении нефротоксичных препаратов, адекватный контроль АД.

4. Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 дополнительно к обследованию в рамках действующих российских рекомендаций рекомендуется проводить расчет индекса Чарльсона, соотношения АСТ/АЛТ и определение уровня сывороточного цистатина С для выделения группы высокого риска развития ОПП и смерти.

5. Пациенты, перенесшие ОПП в период острого COVID-19, на амбулаторном этапе нуждаются в раннем начале диспансерного наблюдения и регулярном контроле функции почек, хотя бы на протяжении 180 дней после выписки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Khruleva Y. Erythrocyturia at admission is a predictor of acute kidney injury and in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Khruleva, E. Troitskaya, M. Efremovtseva, T. Mubayazvamba, Z. Kobalava // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2021. – Vol. 36 – № Suppl.1 – P. 38

2. Khruleva Y. Acute kidney injury is associated with elevated aminotransferases at admission in hospitalized patients with covid-19 / Y. Khruleva, O. Arisheva, E. Troitskaya, M. Efremovtseva, Z. Kobalava // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2021. - Vol. 36 - № Suppl.1 – P. 23

3. Khruleva Y. Hypertension is a risk factor for acute kidney injury and a predictor of mortality in hospitalized patients with covid-19 / Y. Khruleva, T. Mubayazvamba, E. Troitskaya, M. Efremovtseva, Z. Kobalava // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39 – P. 406

4. Khruleva Y. Elevated aminotransferases at admission is a predictor of acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Khruleva, O. Arisheva, E. Troitskaya, I. Garmash, M. Efremovtseva, Z. Kobalava // *United European Gastroenterology Journal*. – 2021. – Vol. 9 - №S8 – P. 890

5. Хрулева Ю.В. Внебольничное и госпитальное острое повреждение почек у пациентов с COVID-19 / Ю.В. Хрулева, М.А. Ефремовцева, Е.А. Троицкая, О.С. Аришева, Л.В. Крюкова, Ж.Д. Кобалава // *Нефрология и диализ*. – 2021. – Т. 23 - №4 - С.607-608

6. Khruleva Y. Acute decompensated heart failure is a risk factor for acute kidney injury and a predictor of disease severity in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Khruleva, M. Alekseeva, E. Troitskaya, M. Efremovtseva, Z. Kobalava // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23 - №Suppl 2 – P. 193

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------------|--|
| АГ | артериальная гипертония |
| АД | артериальное давление |
| АЛТ | аланин-аминотрансфераза |
| АСТ | аспартат-аминотрансфераза |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДИ | доверительный интервал |
| ЗПТ | заместительная почечная терапия |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИВЛ | инвазивная вентиляция легких |
| ИЛ-6 | интерлейкин 6 |
| ИМТ | индекс массы тела |
| КТ | компьютерная томография |
| ЛДГ | лактатдегидрогеназа |
| ОБП | острая болезнь почек |
| ОГК | органов грудной клетки |
| ОПП | острое повреждение почек |
| ОР | отношение рисков |
| ОРИТ | отделение реанимации и интенсивной терапии |
| ОтР | относительный риск |
| ОШ | отношение шансов |
| иРААС | ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы |
| С-РБ | С-реактивный белок |
| СД | сахарный диабет |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| ФП | фибрилляция предсердий |
| ХБП | хроническая болезнь почек |
| ХОБЛ | хроническая обструктивная болезнь легких |
| AUC | площади под кривой |
| COVID-19 | новая коронавирусная инфекция |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| IQR | интерквартильный размах |
| KDIGO | Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| М | среднее арифметическое значение |
| max | максимальные значения за время госпитализации |
| Me | медиана |
| min | минимальные значения за время госпитализации |
| SaO ₂ | сатурация O ₂ |
| SARS-CoV-2 | тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом второго типа |
| SD | стандартное отклонение |

Хрулева Юлия Викторовна (Российская Федерация)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

В исследование включено 1000 госпитализированных пациентов с COVID-19 и поражением легких. Установлено, что ОПП развивается у трети госпитализированных пациентов, более чем в половине случаев соответствует первой стадии, является внебольничным, восстановление исходной функции почек к моменту выписки не происходит. Риск развития ОПП выше у полиморбидных пациентов с более тяжелым течением болезни. Риск внебольничного ОПП выше у пациентов с ХБП и выявленным при поступлении АСТ > 40 Е/л, АСТ/АЛТ > 1,6 и гематурией. Независимыми предикторами госпитального ОПП являются АГ, индекс Чарльсона > 4 баллов, дыхательная недостаточность, АСТ/АЛТ > 1,6, д-димер > 250 нг/мл и гематурия при поступлении. У пациентов с госпитальным ОПП чаще встречаются неблагоприятные исходы, чем у пациентов с внебольничным ОПП. Независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с COVID-19 являются сывороточный цистатин С > 1,71 мг/л и ИЛ-6 > 46,9 пг/мл. ОПП у пациентов с COVID-19 является предиктором летальности и независимо повышает риск смертельного исхода более чем в 1,5 раза. Внутрибольничная смерть у госпитализированных пациентов с COVID-19 и ОПП независимо ассоциировалась с возрастом более 75 лет, анамнезом ХБП, госпитализацией в ОРИТ, лейкоцитозом и АСТ/АЛТ > 1,6 за период госпитализации. Перенесенное ОПП в острый период COVID-19 более чем в 2,5 раза увеличивает риск смерти и формирование ХБП de novo или прогрессирование ХБП в течение 180 дней после выписки.

Khruleva Iuliia (Russian Federation)

PREVALENCE, PREDICTORS, PROGNOSTIC VALUE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

The study included 1,000 hospitalized patients with COVID-19 and lung damage. AKI developed in a third of hospitalized patients, in more than half cases were the first stage, community-acquired, recovery of the initial kidney function did not occur by the time of discharge. The risk of developing AKI is higher in polymorbid patients with a more severe course of the disease. The risk of community-acquired AKI is higher in patients with CKD and AST > 40 E/L, AST/ALT > 1.6 and hematuria at admission. Independent predictors of hospital—acquired AKI are hypertension, Charlson index > 4, respiratory failure, AST/ALT > 1.6, d-dimer > 250 ng/ml and hematuria upon admission. Adverse outcomes are more common in patients with hospital-acquired AKI compare to patients with community-acquired AKI. Independent predictors of hospital mortality in patients with COVID-19 are serum cystatin with > 1.71 mg/l and IL-6 > 46.9 pg/ml. AKI in patients with COVID-19 is a predictor of mortality and independently increases the risk of death by more than 1.5 times. Hospital death in hospitalized patients with COVID-19 and AKI was independently associated with an age of more than 75 years, a history of CKD, hospitalization in the ICU, leukocytosis and AST/ALT > 1.6 during the period of hospitalization. Transferred AKI in the acute period of COVID-19 more than 2.5 times increases the risk of death and the formation of CKD de novo or the progression of CKD within 180 days after discharge.