

Краткосрочные и отдаленные исходы пациентов с COVID-19 и острым повреждением почек

Хрулева Ю. В.¹, Ефремовцева М. А.¹, Тимофеева Ю. А.¹, Вацик-Городецкая М. В.², Кобалава Ж. Д.¹

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва; ²ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ". Москва, Россия

Цель. У госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COGona Virus Disease 2019) оценить влияние острого повреждения почек (ОПП) на госпитальные (смерть) и отдаленные исходы (повторная госпитализация или смерть в течение 30 сут.; смерть в течение 180 сут.).

Материал и методы. Выполнен анализ регистра пациентов с COVID-19 для выявления факторов риска (ФР) летальности. Выписанные пациенты были включены в проспективное исследование, при телефонных контактах оценивались сведения об исходах.

Результаты. Включено 1 тыс. пациентов. Летальность составила 20,8%, ОПП зарегистрировано у 29,6% пациентов. По данным многофакторного анализа ОПП независимо от других ФР увеличивало риск летального исхода (отношение рисков (ОР) 1,62 с 95% доверительным интервалом (ДИ): 1,08-2,44, $p=0,02$). В проспективную часть включен 691 пациент. 10% были повторно госпитализированы или умерли в течение 30 сут., независимыми ФР явились возраст >65 лет (ОР 2,72, 95% ДИ: 1,47-5,01, $p=0,001$) и ОПП в острую фазу COVID-19 (ОР 1,67, 95% ДИ: 1,00-2,80, $p=0,05$). 6% пациентов умерли в течение 180 сут., ОПП явилось ФР смерти по данным однофакторного анализа, единственным независимым предиктором явился возраст >65 лет (ОР 5,96, 95% ДИ: 2,26-15,72, $p<0,001$).

Заключение. ОПП во время острого периода COVID-19 независимо от других ФР увеличивает риск летальности и риск неблагоприятного исхода в течение 30 сут. после выписки более чем в полтора раза.

Ключевые слова: COVID-19, острое повреждение почек.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/05-2023

Рецензия получена 07/05-2023

Принята к публикации 06/06-2023



Для цитирования: Хрулева Ю. В., Ефремовцева М. А., Тимофеева Ю. А., Вацик-Городецкая М. В., Кобалава Ж. Д. Краткосрочные и отдаленные исходы пациентов с COVID-19 и острым повреждением почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6): 3587. doi:10.15829/1728-8800-2023-3587. EDN PFOBEA

Short- and long-term outcomes of patients with COVID-19 and acute kidney injury

Khruleva Yu. V.¹, Efremovtseva M. A.¹, Timofeeva Yu. A.¹, Vatsik-Gorodetskaya M. V.², Kobalava Zh. D.¹

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the impact of acute kidney injury (AKI) on in-hospital (death) and long-term outcomes (rehospitalization or death within 30 days; death within 180 days) in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The registry of patients with COVID-19 was analyzed to identify risk factors (RFs) for mortality. Discharged patients were included in a prospective study. Outcomes were assessed by telephone contacts.

Results. The study included 1000 patients. The mortality rate was 20,8%, while AKI was registered in 29,6% of patients. According to multivariate analysis, AKI, regardless of other risk factors, increased the risk of death (hazard ratio (HR), 1,62, 95% confidence interval (CI): 1,08-2,44, $p=0,02$). The prospective part included 691 patients. We revealed that 10% were rehospitalized or died within 30 days, while independent risk factors were age >65 years (HR, 2,72, 95% CI: 1,47-5,01, $p=0,001$) and AKI in the acute

phase of COVID-19 (HR, 1,67, 95% CI: 1,00-2,80, $p=0,05$). In addition, 6% of patients died within 180 days, while AKI was the risk factor for death according to univariate analysis; the only independent predictor was age >65 years (HR, 5,96, 95% CI: 2,26-15,72, $p<0,001$).

Conclusion. AKI during the acute period of COVID-19, independently of other risk factors, more than 1,5 times increases the risk of mortality and the risk of adverse outcome within 30 days after discharge.

Keywords: COVID-19, acute kidney injury.

Relationships and Activities: none.

Khruleva Yu. V.* ORCID: 0000-0001-9255-901X, Efremovtseva M. A. ORCID: 0000-0003-2555-4248, Timofeeva Yu. A. ORCID: 0000-0002-5573-9967, Vatsik-Gorodetskaya M. V. ORCID: 0000-0002-6874-8213, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: julia-wk@mail.ru

[Хрулева Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, с.н.с. научного центра интегративной и трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-9255-901X, Ефремовцева М. А. — д.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-2555-4248, Тимофеева Ю. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-5573-9967, Вацик-Городецкая М. В. — к.м.н., заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации, ORCID: 0000-0002-6874-8213, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой, г.н.с. научного центра интегративной и трансляционной медицины, ORCID: 0000-0003-1126-4282].

*Corresponding author: julia-wk@mail.ru

Received: 01/05-2023

Revision Received: 07/05-2023

Accepted: 06/06-2023

For citation: Khruleva Yu. V., Efremovtseva M. A., Timofeeva Yu. A., Vatsik-Gorodetskaya M. V., Kobalava Zh. D. Short- and long-term outcomes of patients with COVID-19 and acute kidney injury. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3587. doi:10.15829/1728-8800-2023-3587. EDN PFOBEA

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОГК — органы грудной клетки, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФР — факторы риска, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SatO₂ — сатурация кислородом крови.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Острое повреждение почек (ОПП) у госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается часто и ассоциировано с неблагоприятными краткосрочными исходами.

Что добавляют результаты исследования?

- ОПП при госпитализации пациентов с COVID-19 независимо увеличивает риск смертельного исхода в стационаре и повторной госпитализации или смерти в течение 30 сут. от любой причины.
- Перенесенное ОПП увеличивает риск смерти у данной группы больных в течение 180 сут. после выписки.

Key messages

What is already known about the subject?

- Acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients with COVID-19 is common and associated with poor short-term outcomes.

What might this study add?

- AKI during hospitalization of patients with COVID-19 independently increases the risk of inhospital death and readmission or all-cause death within 30 days.
- AKI increases the risk of death in this group of patients within 180 days after discharge.

Введение

Изначально новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COroNa Virus Disease 2019) рассматривалась как преимущественно респираторная инфекция, смерть от которой связана с прогрессированием дыхательной недостаточности. В настоящее время признается мультисистемный характер заболевания с множеством внелегочных проявлений. Одним из самых распространенных вариантов внелегочного поражения при COVID-19 является повреждение почек.

В зарубежных исследованиях была продемонстрирована высокая частота острого повреждения почек (ОПП) у госпитализированных пациентов с COVID-19 (17-43%) [1], а у пациентов в критическом состоянии частота ОПП составляла >50% [1]. По данным исследований из Российской Федерации, частота ОПП составляет от 17,6 до 29% среди госпитализированных пациентов с COVID-19, среди умерших пациентов — от 20,6 до 61% [2-6]. Аутопсийные исследования пациентов с COVID-19 показали, что большинство из них имеют признаки ОПП [7], а в некоторых исследованиях показана роль острой почечной недостаточности как основной причины смерти во время COVID-19 [8].

ОПП является фактором риска (ФР) тяжелого течения COVID-19, чаще встречается среди пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9].

Отечественные данные о прогностическом влиянии ОПП на краткосрочные исходы ограничены [4, 10], в некоторых исследованиях была отмечена корреляция ухудшения функции почек с неблагоприятным прогнозом, однако не была выделена группа пациентов с ОПП [11, 12]. Несмотря на большое количество публикаций, не до конца ясно место ОПП среди других предикторов летальности. Более того, в большинстве крупных отечественных исследований, изучавших ФР летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19, вклад ОПП не оценивался.

В настоящее время, учитывая большое количество пациентов, перенесших COVID-19, активно обсуждается долгосрочная прогностическая роль COVID-19, изучаются предикторы развития постковидного синдрома [13]. Ранее было продемонстрировано увеличение риска смерти среди больных после острого периода COVID-19 по сравнению с пациентами, сопоставимыми по возрасту, полу и частоте сопутствующих заболеваний, но без COVID-19 [14], а также увеличение риска смерти у пациентов с ОПП и COVID-19 после выписки [15]. Более того, по данным крупного российского регистра, оценивающего динамику частоты сопутствующих заболеваний госпитализированных пациентов с COVID-19, наиболее выраженный рост доли пациентов был с почечной дисфункцией [16]. Таким образом, описанная ранее достаточно высокая частота ухудшения функции почек во время острого периода COVID-19 и большое количество

Таблица 1

Клинико-демографические показатели исследуемой когорты

Параметры при поступлении	Когорта (n=1000)	Без ОПП (n=704)	С ОПП (n=296)	p*
Мужчины, %	48,9%	348 (49)	141 (48)	0,3
Возраст, годы, Me (Q25;Q75)	67 (55;78)	63 (52;73)	74 (54;82)	<0,0001
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30±6	29,7±5,7	30,5±6,8	0,1
Ожирение, n (%)	400 (48)	272 из 591 (46)	128 из 237 (54)	0,04
Сахарный диабет, n (%)	261 (26)	162 (23)	99 (33)	0,001
Артериальная гипертония, n (%)	714 (71,4)	458 (65)	256 (86)	<0,001
Анамнез онкологического заболевания, n (%)	97 (10)	46 (7)	51 (17)	<0,001
ХБП, n (%)	131 (13)	64 (9)	67 (23)	<0,001
ИБС, n (%)	176 (17,6)	98 (14)	78 (26)	<0,001
ФП, n (%)	151 (15,1)	83 (12)	68 (23)	<0,001
Индекс Чарльсона, баллы, Me (Q25;Q75)	3 (2;5)	3 (1;4)	5 (3;6)	<0,0001
SatO ₂ <94%, n (%)	443 (44,3)	277 (39)	166 (56)	<0,0001
САД, мм рт.ст., M±SD	126±16	126,9±15	124,1±18	0,01
КТ 3, n (%)	216 (21,6)	144 (20)	72 (24)	0,2
КТ 4, n (%)	24 (2,4)	15 (2)	10 (4)	0,2
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (Q25;Q75)	91 (78;115)	86 (74;101)	126 (95;166)	<0,0001
СКФ СКD-EPI, мл/мин, Me (Q25;Q75)	65 (48;82)	71 (58;87)	44 (30;62)	<0,0001
Натрий сыворотки, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	138 (135;141)	138 (135;141)	138 (134;141)	0,2
Калий сыворотки, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	4,13 (3,76;4,57)	4,12 (3,8;4,5)	4,2 (3,7;4,7)	0,3
СРБ, мг/л, Me (Q25;Q75)	73 (29;125)	64 (23;112)	101 (54;157)	<0,0001
АСТ, Е/л, Me (Q25;Q75)	34 (25;51)	33 (24;47)	38 (26;55)	0,002
АЛТ, Е/л, Me (Q25;Q75)	24 (16;41)	25 (17;41)	22 (15;39)	0,009
АСТ/АЛТ, %, Me (Q25;Q75)	1,38 (1,03;1,86)	1,29 (0,98;1,72)	1,64 (1,24;2,27)	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (Q25;Q75)	10,2 (7,5;14)	10 (7,3;13)	11 (7,8;15)	0,04
Альбумин сыворотки, г/л, Me (Q25;Q75)	34 (30,8;37)	35 (32;38)	32 (28;36)	<0,0001
ЛДГ, Ед/л, Me (Q25;Q75)	364 (264;542)	325 (248;451)	442 (306;603)	<0,0001
Ферритин, нг/мл, Me (Q25;Q75)	497 (243;677)	459 (209;657)	604 (389;703)	0,002
Прокальцитонин, нг/мл, Me (Q25;Q75)	0,24 (0,05;0,84)	0,1 (0,05;0,3)	0,6 (0,2;5,2)	<0,0001
Лейкоциты крови, 10×9, Me (Q25;Q75)	6,1 (4,5;8,3)	5,9 (4,5;7,8)	7 (4,9;9,8)	<0,0001
Лимфоциты, 10×9, Me (Q25;Q75)	1 (0,7;1,4)	1,1 (0,8;1,4)	0,8 (0,6;1,2)	<0,0001
Гемоглобин, г/л, Me (Q25;Q75)	130 (118;143)	132 (121;144)	125 (111;140)	<0,0001
Тромбоциты, 10×9, Me (Q25;Q75)	194 (152;255)	196 (154;259)	190 (142;241)	0,02
D-димер, нг/мл, Me (Q25;Q75)	311 (164;597)	262 (144;477)	480 (250;1016)	<0,0001
Фибриноген, г/л, Me (Q25;Q75)	5,9 (4,9;6,9)	5,7 (4,9;6,8)	6,1 (4,8;7,1)	0,2

Примечание: * — при сравнении групп с ОПП и без ОПП. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОПП — острое повреждение почек, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, SatO₂ — сатурация кислородом крови.

переболевших пациентов, обуславливают актуальность изучения вклада ОПП на отдаленные исходы.

Цель исследования — у госпитализированных пациентов с COVID-19 и поражением легких оценить влияние ОПП на госпитальные (смерть в стационаре) и отдаленные исходы (повторная госпитализация или смерть в течение 30 сут. после выписки; смерть в течение 180 сут. после выписки).

Материал и методы

Работа была проведена в два этапа и включала ретроспективный анализ регистра и проспективную часть.

Для изучения предикторов госпитальной летальности был выполнен ретроспективный анализ регистра

исследования госпитализированных в городскую больницу г. Москвы пациентов с COVID-19 с апреля по июнь 2020г. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом. Включались пациенты >18 лет с подтвержденной лабораторно COVID-19, пневмонией по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и данными о динамике уровня креатинина за время госпитализации. Критериями не включения были: однократное измерение креатинина сыворотки, госпитализация <48 ч, повторная госпитализация, острая хирургическая патология, перевод в другой стационар или потребность в постоянной заместительной почечной терапии.

Для изучения предикторов отдаленных исходов выжившие после госпитализации с COVID-19 пациенты



Рис. 1 Схема отбора пациентов в исследование.
Примечание: COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COrona Vlrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

наблюдались проспективно. При телефонных контактах оценивали отдаленные исходы: первичную конечную точку (повторная госпитализация или смерть в течение 30 сут.) и вторичную конечную точку (смерть в течение 180 сут. после выписки).

Для выявления и оценки тяжести ОПП использовались критерии KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012. Исходный уровень сывороточного креатинина определялся как минимальное значение креатинина сыворотки во время госпитализации или, при наличии, последнее значение креатинина сыворотки за предыдущие 6 мес. до госпитализации. Всем пациентам при поступлении проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Степень поражения легких по КТ ОГК оценивалась в соответствии с временными отечественными рекомендациями Минздрава.

Антропометрические данные при поступлении были доступны у 828 из 1000 включенных пациентов, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин, прокальцитонин и D-димер — у 378, 340, 222, 814 пациентов, соответственно.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программного обеспечения Stata 13.0 for Mac OS (StataCorp, College Station, TX, USA). Непрерывные переменные описаны как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных данных или значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75) для распределения, отличного от нормального. Качественные показатели представлены в виде частоты и процентов.

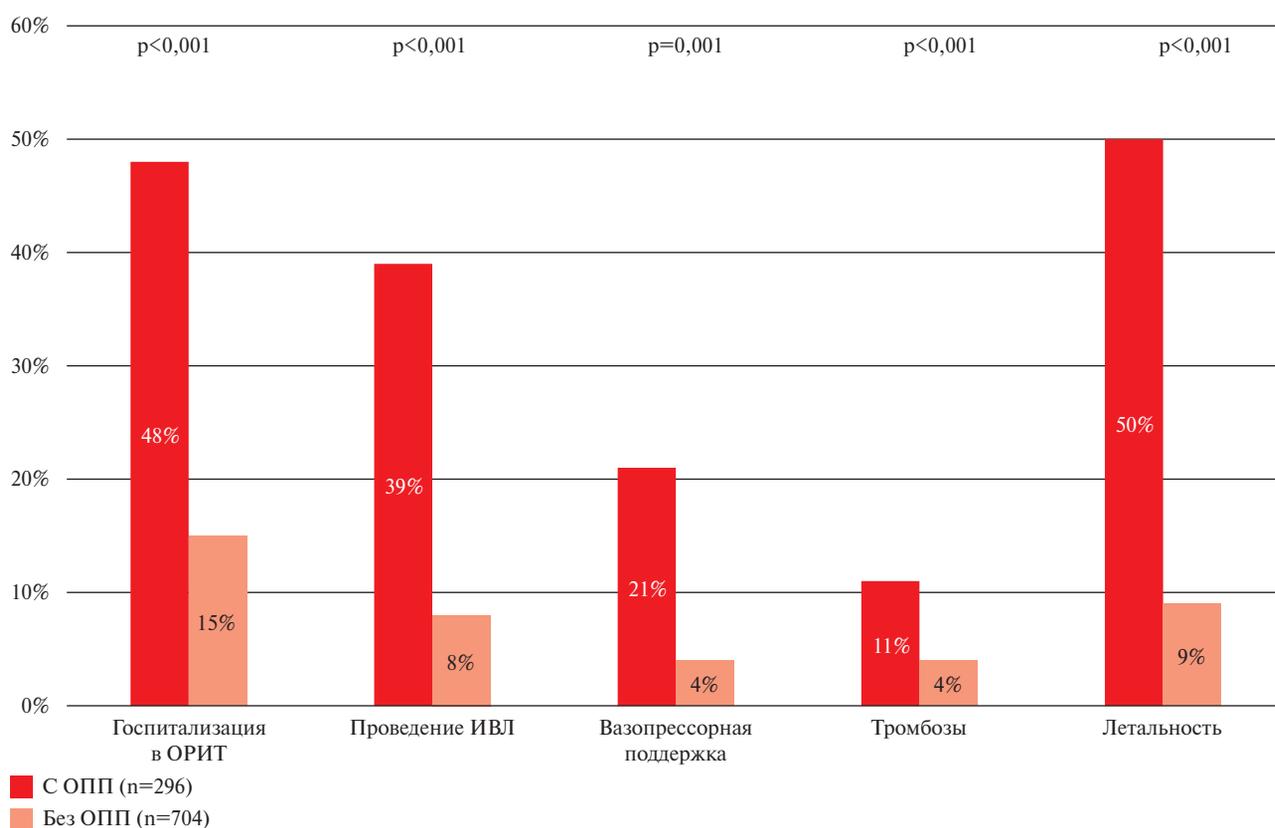


Рис. 2 Краткосрочные исходы (%) у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ОПП.
Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОПП — острое повреждение почек, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 2

Результаты однофакторного логистического и многофакторного регрессионного анализа Кокса предикторов летальности у пациентов с COVID-19

Параметр	Однофакторный логистический анализ			Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	ОШ	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	3,88	2,70-5,63	<0,0001	1,07	0,68-1,69	0,8
Сахарный диабет	1,59	1,13-2,25	0,005	0,80	0,56-1,15	0,2
Артериальная гипертония	3,99	2,51-6,62	<0,0001	2,06	1,10-3,86	0,03
Анамнез онкологического заболевания	2,26	1,39-3,61	0,0003	0,67	0,40-1,09	0,1
ХБП	2,46	1,62-3,71	<0,0001	1,47	0,98-2,20	0,06
ИБС	2,36	1,62-3,43	<0,0001	1,03	0,81-1,48	0,9
Анамнез инсульта	2,08	1,33-3,22	0,0005	0,69	0,45-1,06	0,09
Индекс Чарльсона >5 баллов	6,06	4,18-8,76	<0,0001	2,26	1,45-3,50	<0,001
SatO ₂ <94% при поступлении	1,98	1,44-2,73	<0,0001	0,89	0,64-1,26	0,5
Госпитализация в ОРИТ	13,04	9,02-18,87	<0,0001	3,12	2,11-4,62	<0,001
ОПП	10,73	7,47-15,48	<0,0001	1,62	1,08-2,44	0,02
Лейкоциты крови max >10×10 ⁹	13,95	9,41-20,88	<0,0001	2,68	1,76-4,09	<0,001
Лимфоциты min <1,2×10 ⁹	10,14	5,11-22,84	<0,0001	2,19	0,91-5,29	0,08
Гемоглобин min <120 г/л	3,15	2,27-4,38	<0,0001	0,72	0,51-1,02	0,06
Тромбоциты min <150×10 ⁹	2,36	1,70-3,27	<0,0001	0,93	0,67-1,29	0,7
СРБ max >100 мг/л	7,27	4,69-11,58	<0,0001	1,72	1,00-2,93	0,05
АСТ max >40 Е/л	2,85	1,99-4,11	<0,0001	0,96	0,68-1,34	0,8
АСТ/АЛТ max >1,6	6,24	4,43-8,81	<0,0001	3,19	2,23-4,56	<0,001
Общий билирубин max >21 мкмоль/л	3,38	2,32-4,91	<0,0001	1,09	0,8-1,34	0,4
Альбумин сыворотки min <35 г/л	11,65	5,66-27,76	<0,0001	1,23	0,53-2,84	0,6
D-димер max >250 нг/мл	12,95	5,72-36,18	<0,0001	2,19	0,84-5,70	0,1
Гематурия при поступлении	3,56	2,36-5,31	<0,0001	0,88	0,60-1,30	0,5
Лейкоцитурия при поступлении	2,57	1,78-3,71	<0,0001	1,30	0,88-1,90	0,2
Протеинурия при поступлении	1,83	1,28-2,65	0,0006	1,23	0,88-1,71	0,2

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ХБП — хроническая болезнь почек, SatO₂ — сатурация кислородом крови.

Средние значения непрерывных переменных сравнивали с помощью независимых t-тестов. Соотношение качественных переменных сравнивали с помощью критерия χ^2 . Предикторы летальности, повторной госпитализации или смерти в течение 30 сут. и смерти в течение 180 сут. после выписки были изучены с помощью пошагового многофакторного регрессионного анализа Кокса. Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) при помощи однофакторного логистического анализа, отношения рисков (ОР) с 95% ДИ в регрессионном анализе Кокса. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

На момент начала исследования в регистр было включено 1409 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и поражением легких. Из них критериям не включения соответствовало 409 человек (рисунок 1).

Данные о включенных в исследование пациентах ($n=1000$) представлены в таблице 1. Средняя длительность госпитализации составила 11 (9;15)

сут., максимальная длительность госпитализации — 60 сут. Хотя бы один день в ОРИТ провели 248 (25%) пациентов. Летальность составила 20,8%.

Частота ОПП в исследуемой когорте составила 29,6%. Первая стадия ОПП была зарегистрирована у 167 больных (56%), вторая стадия — у 76 (26%), третья — у 53 (18%).

Больные с ОПП по сравнению с пациентами со стабильной функцией почек были старше, чаще имели сопутствующие заболевания и более высокий индекс Чарльсона. У пациентов с ОПП были выше уровни провоспалительных маркеров, отношение аспаратаминотрансферазы (АСТ) к аланинаминотрансферазе (АЛТ) и уровень D-димера. Обращало на себя внимание, что у пациентов с ОПП при поступлении чаще наблюдалось снижение сатурации кислорода крови (SatO₂) <94%, несмотря на то, что по тяжести поражения легких по КТ ОГК группы не различались.

У пациентов с ОПП были значимо хуже краткосрочные исходы (рисунок 2). Летальность у пациентов с ОПП была выше в >5 раз.

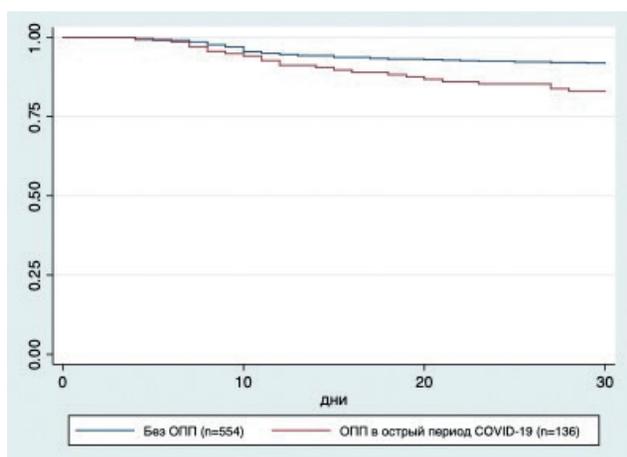


Рис. 3 Достижение первичной комбинированной конечной точки на основании построения кривых Каплана-Мейера в зависимости от наличия ОПП в острую фазу COVID-19 ($p=0,001$).
Примечание: ОПП — острое повреждение почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroна Vlrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

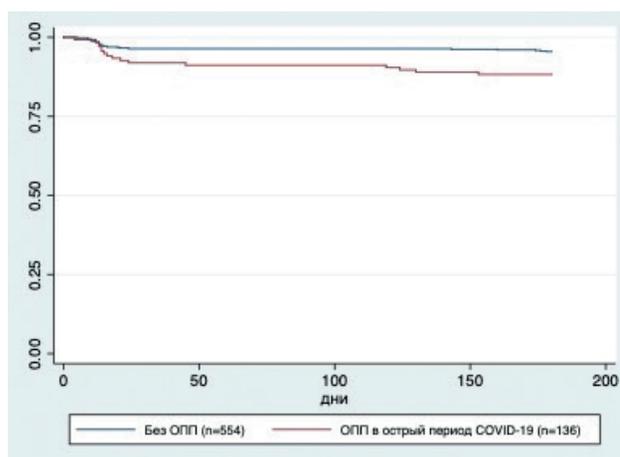


Рис. 4 Достижение вторичной комбинированной конечной точки на основании построения кривых Каплана-Мейера в зависимости от наличия ОПП в острую фазу COVID-19 ($p=0,001$).
Примечание: ОПП — острое повреждение почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroна Vlrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Таблица 3

Результаты однофакторного логистического и многофакторного регрессионного анализа Кокса предикторов риска повторной госпитализации или смерти в течение 30 сут. после выписки ($n=691$)

Параметр	Однофакторный логистический анализ			Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	ОШ	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	3,60	1,99-6,79	<0,0001	2,72	1,47-5,01	0,001
Мужской пол	1,20	0,71-2,08	0,5			
Ожирение	0,64	0,34-1,17	0,1			
ИБС	2,71	1,45-4,92	0,0004	1,61	0,93-2,79	0,09
ХБП	1,66	0,74-3,39	0,2			
ФП	2,02	0,98-3,91	0,03			
Артериальная гипертензия	2,20	1,14-4,62	0,01	1,09	0,55-2,20	0,8
Сахарный диабет	1,05	0,56-1,90	0,9			
Онкологическое заболевание	1,71	0,70-3,74	0,2			
Госпитализация в ОРИТ	0,93	0,37-2,06	0,9			
Поражение легких >50% по КТ ОГК (максимальное значение за время госпитализации)	0,65	0,32-1,22	0,2			
ОПП во время госпитализации	2,30	1,27-4,06	0,002	1,67	1,00-2,80	0,05

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

При многофакторном анализе выявлены независимые предикторы летальности. Наличие ОПП независимо увеличивало риск летального исхода более чем в 1,5 раза (таблица 2).

Из выживших 792 пациентов, в проспективную часть были включены 691 (87%). Умерли или были повторно госпитализированы в течение 30 сут. (достигли первичной конечной точки) после выписки 68 человек (10%), из них 12 пациентов умерли. Самыми частыми поводами для госпитализации являлись: осложнения COVID-19 — 21 чел. (31%),

острый коронарный синдром или нарушение мозгового кровообращения 10 чел. (15%), тромбоз вен нижних конечностей или тромбоэмболия легочной артерии — 5 чел. 7%). Пациенты перенесшие ОПП чаще достигали первичной конечной точки (45 из 555 чел. (8%) без ОПП, 23 из 136 чел. (17%) с ОПП ($p=0,002$)). По данным анализа кривых Каплана-Мейера, частота достижения первичной конечной точки была выше за исследуемый период в группе пациентов, перенесших ОПП в острую фазу COVID-19 (рисунок 3).

Таблица 4

Результаты однофакторного логистического и многофакторного регрессионного анализа Кокса смерти в течение 180 сут. после выписки (n=691)

Параметр	Однофакторный логистический анализ			Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	ОШ	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	8,50	3,26-28,05	<0,0001	5,96	2,26-15,72	<0,001
Мужской пол	1,26	0,64-2,56	0,5			
Ожирение	0,46	0,18-1,09	0,06			
ИБС	2,89	1,32-6,01	0,002	1,44	0,73-2,82	0,3
ХБП	0,87	0,22-2,52	0,8			
ФП	2,85	1,23-6,15	0,004	1,52	0,75-3,08	0,3
Артериальная гипертония	2,24	0,95-6,08	0,05			
Сахарный диабет	1,74	0,83-3,50	0,09			
Онкологическое заболевание	2,79	1,05-6,56	0,01	1,72	0,78-3,76	0,2
Госпитализация в ОРИТ	0,75	0,19-2,17	0,6			
Поражение легких >50% по КТ ОГК (максимальное значение за время госпитализации)	0,83	0,36-1,78	0,6			
ОПП во время госпитализации	2,82	1,36-5,69	0,001	1,79	0,94-3,40	0,08

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Для изучения предикторов первичной конечной точки была выполнена пошаговая многофакторная регрессия Кокса. Возраст >65 лет и перенесенное ОПП в острую фазу COVID-19 независимо от других ФР увеличивали риск наступления первичной конечной точки более чем в 2,5 и 1,5 раза, соответственно (таблица 3).

При анализе случаев смерти в течение 180 сут. после выписки (вторичной конечной точки), выявлено, что 41 (6%) пациент умер. Самыми частыми причинами смерти явились: сердечно-сосудистая смерть вследствие инфаркта миокарда или инсульта у 12 (29%) пациентов, у 7 (17%) — тромбозомболия легочной артерии, у 5 (12%) — прогрессирование объема поражения легких по КТ и тяжести дыхательной недостаточности, которая была расценена клиницистами в рамках COVID-19. В группе больных без ОПП летальность была значимо ниже и составила 4,5%, среди пациентов с ОПП — 11,8% (p=0,001). По данным анализа кривых Каплана-Мейера, частота достижения вторичной конечной точки была выше у пациентов, перенесших ОПП в острую фазу COVID-19 (рисунок 4).

Возраст >65 лет независимо от других ФР увеличивал риск смерти в течение 180 сут. после выписки практически в 6 раз (таблица 4).

Обсуждение

В настоящей работе в группе госпитализированных пациентов, у которых был лабораторно подтверждена COVID-19 и выявлено поражение легких по КТ ОГК, было показано, что наличие ОПП увеличивало риск летального исхода более

чем в 1,5 раза независимо от пола, возраста, частоты сопутствующих заболеваний, динамики лабораторных показателей. Наши данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ отечественных и зарубежных авторов [2, 4, 17, 18].

В настоящем исследовании показано, что наличие ОПП является независимым ФР летальности даже после поправки на госпитализацию в ОРИТ. Несмотря на значительное количество публикаций о прогностической роли ОПП у пациентов с COVID-19, большинство авторов не проводили анализ в зависимости от госпитализации в ОРИТ, являющейся общепризнанным ФР неблагоприятного исхода при COVID-19 [19, 20]. Включение в модель предикторов летальности госпитализации в ОРИТ является преимуществом настоящей работы.

Обращает на себя внимание, что среди выявленных нами независимых предикторов летальности (таблица 2), двумя наиболее значимыми факторами оказались госпитализация в ОРИТ и отношение АСТ к АЛТ >1,6. По данным нескольких крупных многоцентровых исследований, повышение печеночных трансаминаз ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19 [21, 22]. В отечественной работе было отмечено более частое повышение АЛТ, нежели АСТ [23]. Однако в нашей работе и метаанализе нескольких исследований [24] было показано, что повышение АСТ чаще встречается у пациентов с COVID-19, нежели АЛТ, и ассоциировано с неблагоприятными исходами. В работе Medetalibeyoglu A, et al. (2020) было продемонстрировано повышение риска неблагоприятного исхода при повышении АСТ/АЛТ при COVID-19 [25].

Кроме того, ранее была показана связь повышения АСТ с риском развития различных видов ОПП при COVID-19, что подчеркивает связь ОПП с тяжестью состояния и риском летального исхода вне зависимости от времени манифестации нарушения функции почек [26]. Несмотря на значительный объем данных о прогностической роли АСТ и соотношения АСТ/АЛТ при COVID-19, причина этой связи до конца не ясна и требует дальнейших исследований.

Частота случаев смерти от любой причины через 30 и 180 сут. после выписки среди пациентов, переболевших COVID-19, составила 1,7 и 6%, соответственно. В российском регистре, где оценивались отдаленные исходы у госпитализированных пациентов с COVID-19, частота смерти в течение 12 мес. составила 5,9% [27]. В другом российском регистре, в который включены данные >9 тыс. пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, оценивалась частота летального исхода в постгоспитальном периоде в течение 3 мес. (1,88%), 4-6 мес. (0,52%) и 12 мес. (3,08%) [15]. В вышеуказанных работах использовались другие временные промежутки, нежели в нашей работе, однако частота смертельных исходов в настоящем исследовании была несколько выше. В крупном метаанализе, включившем 43 исследования из разных стран, частота случаев смерти от всех причин после выписки по поводу COVID-19 была выше, чем в настоящей работе и составила 7,87% в течение 30 сут., 7,63% в течение 90 сут. и 7,51% в течение года [28].

В ходе проспективного наблюдения за выжившими пациентами нами было показано увеличение риска неблагоприятных исходов у пациентов с перенесенным ОПП в острую фазу COVID-19. Риск повторной госпитализации и смерти в течение 30 сут. после выписки был выше даже после коррекции по анамнезу артериальной гипертензии, сахарного диабета, пребыванию в ОРИТ и тяжелому поражению легких по КТ ОГК. Наши данные согласуются с данными российского регистра, где была продемонстрирована прогностическая роль перенесенного ОПП на летальный исход в течение 3 мес. после выписки [15]. Данные о проспективном наблюдении пациентов, выживших после ОПП в острую фазу COVID-19, ограничены несколькими исследованиями и сконцентрированы на изучении динамики функции почек. В исследовании из Испании, посвященном изучению отдаленных исходов среди пациентов в течение 6 мес.

после острого периода COVID-19, было выявлено, что почечная недостаточность *de novo* являлась ФР повторной госпитализации [29]. Однако в ранее указанной работе не оценивалось влияние ухудшения функции почек на смерть после выписки. В другом исследовании из Европы, изучавшем исходы через 6 мес., продемонстрировано увеличение риска смерти у пациентов с почечной недостаточностью [30], что согласуется с данными, полученными в настоящей работе. Стоит отметить, что в двух последних исследованиях наличие острой почечной недостаточности оценивалось на основании сформулированного диагноза, а не клинико-лабораторных данных, что является ограничением этих работ. Насколько известно, исследований, в которых изучали риск смерти или повторной госпитализации после выписки у пациентов с ОПП и COVID-19 и опубликованных на момент написания статьи, в литературе нет.

На основании полученных данных, рекомендуем регулярную оценку уровня креатинина сыворотки крови, отношения АСТ/АЛТ у госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты >65 лет и перенесшие ОПП после выписки по поводу COVID-19 на амбулаторном этапе нуждаются в пристальном диспансерном наблюдении в связи с высоким риском неблагоприятных исходов.

Ограничениями исследования явились отсутствие данных по диурезу, что могло снизить частоту диагностированного ОПП, и о терапии на госпитальном и амбулаторном этапах (не оценивалось в связи с наблюдательным дизайном исследования).

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании выявлено, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наличие ОПП было сопряжено с повышенным риском внутрибольничной смерти в >1,5 раза, и являлось независимым предиктором летальности даже после включения в модель факта госпитализации в ОРИТ. Перенесенное ОПП независимо от других ФР увеличивало риск повторной госпитализации и смерти в течение 30 сут. от любой причины в >1,5 раза. Повышение риска смерти сохранялось у пациентов, перенесших ОПП, в течение 180 сут. после выписки.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;8:1149-60. doi:10.1016/j.ekir.2020.06.013.
2. Chebotareva NV, Berns SA, Myasnikov AL, et al. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical pharmacology and therapy.* 2021;1:30-5. (In Russ.)

- Чевотарева Н. В., Бернс С. А., Мясников А. Л. и др. Частота, факторы риска и прогностическое значение остро́го повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(1):30-5. doi:10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.
3. Gromova GG, Verzhikova LN, Zhdanova NV, et al. Kidney injury in COVID-19. *Clinical nephrology*. 2021;3:17-22. (In Russ.) Громова Г. Г., Верижникова Л. Н., Жбанова Н. В. и др. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая нефрология*. 2021;3:17-22. doi:10.18565/nephrology.2021.3.17-22.
 4. Akhkubekova ZA, Aramisova RM, Timmoeva LA, et al. Analysis of Hospital Mortality Due to COVID-19 Among Residents of the Kabardino-Balkarian Republic. *Trudnyj Pacient*. 2021;19(6):18-21. (In Russ.) Ахкубекова З. А., Арамисова Р. М., Тиммоева Л. А. и др. Анализ госпитальной смертности от COVID-19 среди жителей Кабардино-Балкарской республики. *Трудный пациент*. 2021;19(6):18-21. doi:10.224412/2074-1005-2021-6-18-21.
 5. Stolyarevich ES, Frolova NF, Artyukhina LY, et al. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19. *Nephrology and Dialysis*. 2020;22(Special_Issue):46-55. (In Russ.) Столяревич Е. С., Фролова Н. Ф., Артюхина Л. Ю. и др. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ*. 2020;22 (Спецвыпуск):46-55. doi:10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55.
 6. Sakaeva ER, Shutov AM, Efremova EV, et al. Acute kidney injury in COVID-19 patients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022;4:49-57. (In Russ.) Сакаева Э. Р., Шутов А. М., Ефремова Е. В. и др. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;4:49-57. doi:10.34014/2227-1848-2022-4-49-57.
 7. Kovyulina MV, Astahova OI, Zairat'yanz OV, et al. Acute kidney injury in COVID-19: clinical and morphological verification based on autopsy data. *Urology*. 2020;6:5-10. (In Russ.) Ковылина М. В., Астахова О. И., Зайратьянц О. В. и др. Острое повреждение почек при COVID-19: клиничко-морфологические сопоставления на основании данных аутопсийных исследований. *Урология*. 2020;6:5-10. doi:10.18565/urology.2020.6.5-10.
 8. Demidova TYu, Lobanova KG, Perekhodov SN, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2750. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Переходов С. Н. и др. Клиничко-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2750. doi:10.15829/1728-8800-2021-2750.
 9. Yang X, Jin Y, Li R, et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;1:356. doi:10.1186/s13054-020-03065-4.
 10. Kichigin VA, Abyzov AS, Oreshnikov EV, et al. Prognostic significance of clinical and laboratory findings in the new coronavirus infection COVID-19. *Acta medica Eurasica*. 2022;3:20-8. (In Russ.) Кичигин В. А., Абызов А. С., Орешников Е. В. и др. Прогностическая значимость клинических и лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Acta medica Eurasica*. 2022;3:20-8. doi:10.47026/2413-4864-2022-3-20-28.
 11. Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, et al. Clinical characteristics and factors associated with poor outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
 12. Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Bunyaeva OV, et al. Clinical and laboratory predictors of poor outcome in COVID-19 patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;1:5-14. (In Russ.) Лизинфельд И. А., Пшеничная Н. Ю., Буняева О. В. и др. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2022;1:5-14. doi:10.17816/EID87621.
 13. Kim OT, Drapkina OM, Rodionova YuV. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. (In Russ.) Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: "постковидный синдром". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299. doi:10.15829/1728-8800-2022-3299.
 14. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
 15. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
 16. Lukanov MM, Martsevich SYu, Pulin AA, et al. Dynamics of age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-saridovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave: data from TARGET-VIP registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3106. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А. и др. Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечнососудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТВИП). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3106. doi:10.15829/1728-8800-2021-3106.
 17. Jewell PD, Bramham K, Galloway J, et al. COVID-19-related acute kidney injury: incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. *BMC Nephrol*. 2021;1:359. doi:10.1186/s12882-021-02557-x.
 18. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Invest Med*. 2020;7:1261-70. doi:10.1136/jim-2020-001407.
 19. Schuijt MTU, van Meenen DMP, Martin-Loeches I, et al. Association of Time-Varying Intensity of Ventilation with Mortality in Patients with COVID-19 ARDS: Secondary Analysis of the provent-COVID Study. *Front Med*. 2021;8:725265. doi:10.3389/fmed.2021.725265.

20. Patel U, Malik P, Usman MS, et al. Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization Amongst COVID-19 Hospitalizations-a Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020;10:1740-9. doi:10.1007/s42399-020-00476-w.
21. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;10:2394-406. doi:10.1111/liv.14565.
22. Lv Y, Zhao X, Wang Y, et al. Abnormal Liver Function Tests Were Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Cohort Study of 2,912 Patients With COVID-19. *Front Med.* 2021;8:639855. doi:10.3389/fmed.2021.639855.
23. Lukmanova AM, Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Cytolytic syndrome in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(7):115-22. (In Russ.) Лукманова А. М., Исанбаева А. Р., Сахаутдинова Г. М. COVID-19 и печень: внимание на синдром цитолиза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;7:115-22. doi:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-115-122.
24. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawan P, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;7:990-5. doi:10.1097/MEG.0000000000001817.
25. Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol.* 2020;6:614-21. doi:10.1016/j.aohp.2020.08.068.
26. Khruleva YV, Arisheva OS, Efremovtseva MA, et al. Acute kidney injury and elevated transaminase levels in hospitalized patients with COVID-19. *Nephrology and dialysis.* 2022;1:90-8. (In Russ.) Хрулева Ю. В., Аришева О. С., Ефремовцева М. А. и др. Острое повреждение почек и повышение трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Нефрология и диализ.* 2022;1:90-8. doi:10.28996/2618-9801-2022-1-90-98.
27. Smirnov AA, Loukianov MM, Martsevich SYu, et al. Clinical and anamnestic characteristics, cardiovascular pharmacotherapy and long-term outcomes in multimorbid patients after COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):502-9. (In Russ.) Смирнов А. А., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю. и др. Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):502-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-06.
28. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;51:267-79. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.059.
29. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;1:129. doi:10.1186/s12916-021-02003-7.
30. Günster C, Busse R, Spoden M, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One.* 2021;8:e0255427. doi:10.1371/journal.pone.0255427.