

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ульяновский государственный университет»

*На правах рукописи*



**САКАЕВА Эльвира Раисовна**

**ФЕНОТИПЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ  
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шутов Александр Михайлович

Ульяновск - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиология, клинические проявления, диагностика.....	10
1.2. Определение, классификация и диагностика острого повреждения почек .....	13
1.3. Острое повреждение почек при новой коронавирусной инфекции.....	20
1.4. Вклад дегидратации в развитие острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн диссертационного исследования .....	39
2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование .....	40
2.3. Методы исследования .....	43
2.4. Методы статистической обработки.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Частота, клинические варианты острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции, влияние на внутрибольничную летальность .....	48
3.2. Фенотипы острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией .....	55
3.2.1. Преренальное острое повреждение почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	55

3.2.2. Диагностика дегидратации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	56
3.3. Факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	61
3.4. Медикаментозная терапия пациентов с новой коронавирусной инфекцией...85	
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ .....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Новая коронавирусная инфекция 2019 года (COronaVirus Disease 2019, COVID-19) – мировая пандемия, обусловленная РНК-содержащим зоонозным вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) [Временные методические рекомендации, версия 1, 2020]. Высококонтрагиозный SARS-CoV-2 нанёс беспрецедентный урон, поразив миллионы людей атипичной формой пневмонии с тяжёлой гипоксией и полиорганной недостаточностью [Алексеева Е.И. и др., 2021; Авдеев С.Н. и др., 2020] с развитием у выживших пациентов постковидного синдрома с необходимостью долгосрочной реабилитации [Айтбаев К.А. и др., 2021; Pavli A. et al., 2021].

У многих пациентов течение COVID-19 осложняется острым повреждением почек (ОПП) [Ronco C. et al., 2020]. ОПП при COVID-19 повышает внутрибольничную летальность, способствует формированию хронической болезни почек (ХБП), а при наличии ХБП усугубляет её течение [Добронравов В.А. и др., 2021; Ng J.H. et al., 2021; Long J.D. et al., 2022].

В настоящее время случаи коронавирусной инфекции продолжают регистрироваться, число пациентов с постковидными осложнениями растёт, появляются новые штаммы вирусов, в связи с этим актуальным является изучение фенотипов и механизма острого повреждения почек при коронавирусной инфекции с целью своевременной профилактики ОПП, улучшения прогноза и уменьшения смертности пациентов с COVID-19 [Баймухамбетова Д.В. и др., 2021]. Изучение фенотипов ОПП является малоизученной и перспективной проблемой, в том числе касаясь влияния дегидратации на течение болезни. Это поможет выделить пациентов высокого риска, особенно среди людей пожилого и старческого возраста – контингента, подверженного дегидратации.

В контексте прошедшей пандемии с тяжёлым бременем постковидных осложнений, необходимостью регулярной вакцинации, изучение механизмов поражения почек поможет впоследствии несколько снизить экономические и социальные затраты.

**Степень разработанности темы исследования.** Исследования поражения почек как тяжёлого осложнения при новой коронавирусной инфекции проводятся учёными с момента выявления данной патологии [Павлов В.Н. и др., 2021; Cheng Y. et al., 2020]. По данным научной литературы частота ОПП у пациентов с COVID-19 значительно варьирует, составляя от 0% до 56,9% случаев [Томилина Н.А. и др., 2021; Fisher M. et al., 2020; Guan W.J. et al., 2020]. В научной литературе описаны возможные механизмы развития ОПП при COVID-19 [Ronco C. et al., 2020], клинические проявления ОПП [Hirsch J.S. et al., 2020], предрасполагающие факторы [Щепалина А.А. и др., 2022; Pei G. et al., 2020], влияние на выживаемость и исходы [Brogan M. et al., 2023].

Аналізу факторов риска, прогностическому значению догоспитального и госпитального ОПП при COVID-19 посвящено в том числе и диссертационное исследование Ю.В. Хрулевой [Хрулева Ю.В., 2022]. Учитывая клинические проявления COVID-19, можно предположить развитие дегидратации как причины ОПП, однако в научной литературе статистически обоснованных данных, показавших значение дегидратации в развитии ОПП при COVID-19, нет. Между тем, это имеет принципиальное значение, так как дегидратация потенциально корректируемый фактор. Знание факторов риска развития ОПП при COVID-19 на амбулаторном и госпитальном этапах лечения поможет выбрать тактику лечения и улучшить прогноз. Изучению фенотипов ОПП при COVID-19 в зависимости от характера поражения почек и времени развития ОПП, определению факторов риска, в частности роли дегидратации в развитии ОПП при COVID-19, посвящено данное исследование.

**Цель исследования:** определение частоты, тяжести, времени развития, факторов риска острого повреждения почек у пациентов с коронавирусной инфекцией на догоспитальном и госпитальном этапах лечения.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту, тяжесть течения, влияние острого повреждения почек на внутрибольничную летальность пациентов с COVID-19.
2. Выделить фенотипы острого повреждения почек у пациентов с COVID-19.

3. Выявить факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 на догоспитальном и госпитальном этапах лечения, определить роль дегидратации и медикаментозной терапии.

**Научная новизна диссертационного исследования.** В результате исследования:

- установлена высокая частота развития острого повреждения почек на догоспитальном этапе лечения пациентов с COVID-19;

- на основании исследования двух параметров – отношения азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр) и расчётной осмолярности сыворотки крови, получены данные о высокой частоте «преренального» характера ОПП, высокой частоте дегидратации у пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар;

- определены факторы риска развития внебольничного и внутрибольничного ОПП у пациентов с COVID-19.

**Теоретическая и практическая значимость работы:**

1. Развитие ОПП у большинства пациентов еще на догоспитальном этапе лечения подчёркивает важность мероприятий по профилактике ОПП на амбулаторном этапе.

2. Использование недорогих доступных параметров (АМК/Кр и расчётная осмолярность сыворотки крови), подтверждающих «преренальный» характер ОПП и наличие дегидратации, позволит оптимизировать подход к профилактике развития ОПП при COVID-19 ещё на догоспитальном этапе лечения.

3. Получены данные о разных факторах риска развития внебольничного и внутрибольничного ОПП при COVID-19, что должно учитываться при лечении пациентов.

**Методология и методы исследования.** Исследование является когортным скрининговым, выполненным методом сплошной выборки. Методологической основой диссертационного исследования является применение комплекса клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Протокол диссертационного исследования подготовлен с учётом

положений Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» и «Правил клинической практики в Российской Федерации» (2003 г.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». В ходе диссертационного исследования были использованы адекватные поставленным задачам методы статистической обработки. Рассчитывалось отношение азота мочевины крови к креатинину крови. Расчётная сывороточная осмолярность вычислялась с использованием уравнения Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., Krahn J., 2005; Volkert D. et al., 2019].

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

1. Острое повреждение почек наблюдается у 21,28% пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, наличие ОПП в 3,67 раза повышает внутрибольничную летальность.

2. Острое повреждение почек у большинства пациентов развивается еще до госпитализации в стационар, у многих имеет преимущественно «преренальный» характер и ассоциировано с дегидратацией, о чем свидетельствуют высокие показатели отношения мочевины крови к креатинину крови и высокая расчётная осмолярность сыворотки крови.

3. Независимыми факторами риска развития ОПП на догоспитальном этапе являются уровень С-реактивного белка, расчётная осмолярность сыворотки крови, возраст и Д-димер; на стационарном этапе факторами риска развития ОПП являются уровень С-реактивного белка и возраст.

**Степень достоверности результатов** основывается на статистической обработке достаточного по объёму клинического материала (329 пациентов с COVID-19) с использованием программ Statistica 12.0 (США) и StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Использовались методы описательной и сравнительной статистики. Подчинение закону нормального распределения количественных признаков оценивалось в соответствии с размером выборки с

помощью W-критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни в зависимости от типа распределения. Анализ категориальных данных проводился с помощью критерия  $\chi^2$ . Чтобы оценить диагностическую значимость полученных в ходе исследования количественных признаков для прогнозирования определённого исхода использован метод анализа ROC-кривых. О качестве модели судили по Экспертной шкале оценок площади под ROC-кривой. Различия считались статистически значимыми при выполнении условия  $p < 0,05$ . Все данные получены и обработаны на сертифицированном оборудовании. Практические рекомендации опубликованы в рецензируемых научных журналах.

**Апробация диссертации.** Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: «Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 11-22 апреля 2022 года, Москва; «V Съезд терапевтов Республики Татарстан» РМНОТ, 31 марта-1 апреля 2022 года, Казань; VII Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Соматическая патология и репродуктивное здоровье», 25 ноября 2022 года, Ульяновск; научно-практическая конференция молодых учёных, посвящённая Дню аспиранта, 21 января 2023 года, Ульяновск; 58-я научно-практическая медицинская конференция в Ульяновской области «Здоровье в 21 веке - ответственность каждого» 25-26 мая 2023 года, Ульяновск; II Межвузовская конференция по актуальным вопросам соматических заболеваний, 14-15 июня 2023 года, Казань; III-я Межрегиональная конференция «Школа нефрологов Татарстана и ПФО. Актуальные вопросы нефрологии и гемодиализа», 17 ноября 2023 года, Казань.

**Публикации по теме диссертационного исследования.** За период работы над диссертационным исследованием было опубликовано 10 печатных работ, в их числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК РФ при Министерстве науки и высшего образования РФ.

**Личное участие автора в исследовании.** При работе над диссертационным исследованием автор непосредственно участвовал в составлении плана работы,

дизайна исследования. Автором лично проведен анализ российской и зарубежной литературы, сформирована база данных по клиническим, лабораторным, инструментальным методам исследования, производилась работа с медицинской документацией, результаты обработаны современными статистическими методами, сделаны выводы, разработаны практические рекомендации. Итоги каждого этапа работы предоставлялись в виде публикаций результатов исследования и их анализа, озвучивались выступлениями на конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы. В диссертации 17 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 223 источника, из них – 64 работы отечественных авторов, 159 работ иностранных авторов.

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Поликлиники №2 государственного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В. А. Егорова» (город Ульяновск), Поликлиники государственного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Результаты проведенного исследования используются при обучении студентов на кафедре терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиология, клинические проявления, диагностика

Новая коронавирусная инфекция – зооантропонозная респираторная инфекция, имевшая установленный Всемирной организацией здравоохранения с 11 марта 2020 года до 5 мая 2023 года статус пандемии [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4, 2020; Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18, 2023]. Хотя заболевание перестало представлять собой мировую чрезвычайную угрозу, оно продолжает вызывать озабоченность общественного здравоохранения. COVID-19 обладает высокой контагиозностью и смертностью, за период пандемии зафиксировано более 770 миллионов случаев COVID-19 с числом летальных исходов, превышающих 7 миллионов [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2023]. В Российской Федерации (РФ) коронавирусная инфекция постановлением Правительства РФ от 31 января 2020 г. отнесена к перечню заболеваний, представляющих опасность для окружающих [Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. №66].

Возбудителем является SARS-CoV-2, или коронавирус-2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром, выявленный в конце 2019 года в Китайской Народной Республике, провинции Хубэй, городе Ухань. SARS-CoV-2 заражает клетки человека опосредованно через ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [Ashraf U.M. et al., 2021]. Средний инкубационный период у заболевших равен 5-7 суткам [Никифоров В.В. и др., 2020], среднее время от наступления симптомов до поступления в стационар - 3,5 дня [Arentz M. et al., 2020].

В соответствии с данными проведённых исследований к вирусу SARS-CoV-2 восприимчивы все возрастные группы, а пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более тяжёлому течению болезни [Белоцерковская

Ю.Г. и др., 2020; Peron J.P.S. et al., 2020]. По данным литературы индекс коморбидности Чарлсон является независимым предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19 [Молочков А.В. и др., 2020; Сваровская А.В. и др., 2022].

Потенциально тяжёлое заболевание COVID-19 у большинства пациентов протекает главным образом в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения и имеет спонтанную регрессию, у некоторых пациентов заболевание протекает в тяжёлой форме, включая пневмонию с развитием фатальных осложнений [Лаврищева Ю. В. и др., 2022; Sohrabi C. et al., 2020]. Симптомы могут включать лихорадку, кашель, одышку и другие неспецифические проявления [Рассохин В.В. и др., 2020]. Выраженность одышки у 4,8-65% пациентов не соответствует тяжести гипоксемии, что описано в литературе как феномен «тихой гипоксии» или «счастливой гипоксии» [Verouka B. et al., 2022].

Многочисленные исследования показали, что примерно у 15 - 30% пациентов с COVID-19, а в ряде случаев до 50%, выявлялись такие симптомы как диарея, тошнота, рвота, боль и/ или дискомфорт в животе, потеря аппетита ввиду того, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наравне с дыхательной системой может быть начальными «входными воротами инфекции» из-за высокой экспрессии рецепторов АПФ-2 в железистых эпителиальных клетках желудка, на энтероцитах тонкой и толстой кишки [Гриневич В.Б. и др., 2020]. Наиболее распространённым симптомом вирусного гастроэнтерита была диарея, средняя её продолжительность составила 4 дня (от 1 до 9 дней), чаще диарея имела преходящий характер, преимущественно секреторный механизм [Макарова А.А. и др., 2021]. Отмечено, что пациенты с COVID-19 при поражении ЖКТ имели чаще лихорадку  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , усталость, одышку и головную боль [Jin X. et al., 2020]. Для пациентов с COVID-19 характерны также неврологические симптомы в виде обонятельных и вкусовых нарушений [Lee I.C. et al., 2020].

Почти треть пациентов с COVID-19, чаще при его тяжёлом течении, в биохимическом анализе крови имеют изменения, свидетельствующие о поражении печени: повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы [Жарова

М. Е. и др., 2023]. Повреждение печени при COVID-19 возможно посредством заражения холангиоцитов через АПФ-2 прямым и косвенным механизмами, на ранних стадиях преимущественно иммуноопосредованно, на поздних - через гипоксическое повреждение и лекарственную гепатотоксичность [Huang H. et al., 2021].

Вирусное поражение глаз при COVID-19 может проявляться различными симптомами, достигая 0,8-31,6%, чаще манифестирует конъюнктивитом [Пляскина У.С. и др., 2023]. В тяжелых случаях последствия SARS-CoV-2 инфекции неблагоприятны. Проявляются они выраженной интоксикацией, признаками отека легких, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, полиорганной недостаточностью. Прогноз при таком течении заболевания неблагоприятный [Милехина С.А. и др., 2020].

В настоящее время полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией и ПЦР в реальном времени являются золотым стандартом для качественного и количественного определения вирусных нуклеиновых кислот. Кроме того, иммуноферментный анализ также является основным методом качественной оценки вирусной нагрузки. Все методы имеют свои плюсы и минусы с точки зрения специфичности, чувствительности, стоимости, временных затрат, необходимости в современных лабораториях и необходимости наличия квалифицированных технических специалистов для проведения тестов [Gupta N. et al., 2021].

Для надлежащего лечения пациентов и предотвращения фатальных осложнений активно изучаются биомаркеры тяжести заболевания. Большинство биомаркеров, исследованных у пациентов с COVID-19, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6, прокальцитонин, количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов крови, отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов, D - димер, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время относятся к иммуновоспалительному и коагуляционному путям. Тяжелые случаи COVID-19 часто вызывают сердечную, печеночную и почечную недостаточность, поэтому органоспецифические

биомаркеры поражения этих органов (лактатдегидрогеназа, трансаминазы и другие) также оцениваются [Временные методические рекомендации... Версия 1, 2020].

Существуют исследования, в которых оценены потенциальные биомаркеры COVID-19, в том числе биомаркеры сепсиса и микроРНК [Chauhan N. et al., 2021], исследован цитокиновый профиль [Queiroz M.A.F. et al., 2022]. Среди перечисленных кандидатов лишь несколько биомаркеров надежно предсказывают неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19, и еще меньше молекул демонстрируют способность предсказывать ответ на лечение. Поэтому актуальным является определение клинически полезных биологических маркеров для прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19.

## **1.2. Определение, классификация и диагностика острого повреждения почек**

До последнего времени в научной литературе не было единогласия в терминологии острого повреждения почек. К началу XXI века существовали такие названия как почечная ишурия, болезнь Брайта, нефрит, паренхиматозный нефрит, интерстициальный нефрит, нефроз, острая почечная недостаточность [Матвейчук А.О. и др., 2023]. Лишь в 2002/ 2004 годах экспертами консенсусной группы по острой почечной дисфункции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) были предложены концепция «острого почечного повреждения» и классификация ОПП под аббревиатурой RIFLE по первым буквам поочередно выделенных стадий [Bellomo R. et al., 2004]. В 2007 году междисциплинарной рабочей группой Acute Kidney Injury Network была предложена классификация AKIN, которая представляла собой новую версию классификации RIFLE с определенными модификациями. Определение и стадирование ОПП длительное время основывалось на классификациях RIFLE и AKIN [Bagshaw S.M. et al., 2008].

С 2012 года признано и получило широкое распространение определение острого повреждения почек, предложенное некоммерческим фондом «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (Kidney Disease: Improving

Global Outcomes, KDIGO). KDIGO были также предложены критерии диагноза ОПП, при выявлении у пациента хотя бы одного из которых диагноз ОПП считается обоснованным [KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012]. Предложения KDIGO послужили основой для разработки в 2020 году Российских клинических рекомендаций по острому повреждению почек [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020].

Для диагностики ОПП необходимо знать «базальный уровень» креатинина.

Существует 3 подхода для определения базального уровня креатинина:

1. Используя уровень креатинина крови в течение последних 7 дней;
2. Используя креатинин крови, измеренный между 7 днём до госпитализации и 365 днями до настоящего случая;
3. По стандартизированной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с учётом индивидуальных особенностей возраста, пола, расы, среднего креатинина в популяции [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020; Bouchard J., 2021].

Группа KDIGO классифицирует тяжесть ОПП от стадии 0 (отсутствие ОПП) до стадии 3 на основании максимального изменения концентрации сывороточного креатинина или минимального диуреза в течение всего времени пребывания в стационаре [KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012].

Патогенетическая классификация подразумевает выделение трёх основных групп ОПП по этиологии: преренального (обусловленного недостаточной перфузией почек), ренального (обусловленного повреждением основных частей почек - внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция), постренального (обусловленного постренальной обструкцией тока мочи).

Преренальная азотемия классически определяется в виде снижения скорости клубочковой фильтрации, обусловленного почечной гипоперфузией в структурно интактной почке, способное к восстановлению при коррекции основной причины. Для поддержания скорости клубочковой фильтрации у пациентов с гипоперфузией могут включиться компенсаторные механизмы, такие как ослабление вазоконстрикции афферентных артериол, сужение эфферентных артериол,

нейрогормональные эффекты, повышающие канальцевую реабсорбцию жидкости и поддерживающие сердечный выброс. Это означает, что у пациентов с почечной гипоперфузией может быть ОПП без явного снижения СКФ, диагностированное при клиническом измерении по концентрации креатинина в сыворотке крови [Himmelfarb J. et al., 2008]. Надёжного неинвазивного теста для дифференциации преренального и ренального ОПП с целью сокращения времени до старта терапии и предотвращения проведения биопсии в случае преренального ОПП нет [Heller F. et al., 2011].

Важно отметить, что гипоперфузия (преренальный компонент) и повреждение (почечный компонент) часто сосуществуют. Клинического рутинного метода измерения почечного кровотока в настоящее время нет, а поскольку обратимость можно определить только по реакции на введение жидкости с течением времени, современным «золотым стандартом» диагностики преренальной азотемии обязательно является ретроспективный анализ. В одном из ранее проведённых научных исследований показано, что при преренальном ОПП, обусловленном пониженной почечной перфузией, введение объёма жидкости способствует быстрому восстановлению уровня креатинина до базального уровня в течение 3 дней [Parikh C.R. et al., 2010]. Существует работа, в которой пациентам с COVID-19 с повышенным уровнем креатинина при поступлении в стационар введением альбумина удавалось понизить уровень креатинина сыворотки крови, тем самым доказывая преренальное происхождение почечного повреждения при COVID-19 [Violi F. et al., 2021]. Однако критерий восстановления функции почек до исходной в течение 24-72 часов невалидный в случаях кратковременного острого тубулярного некроза. Более того, восполнение объёма может исправить преренальные состояния, возникающие в результате абсолютной и относительной гиповолемии, однако почечную гипоперфузию, обусловленную низким сердечным выбросом (например, при терминальной стадии застойной сердечной недостаточности) и сниженным почечным перфузионным давлением при сепсисе или печёночной недостаточности, не всегда и не полностью можно скорректировать введением жидкости [Heller F. et al., 2011].

Учитывая теоретические и практические трудности использования исторических терминов «преренальная азотемия» и «острый канальцевый некроз» ряд авторов предложили отказаться от этих терминов и заменить их терминами «ОПП, реагирующее на объём» и «ОПП, не реагирующее на объём» [Himmelfarb J. et al., 2008]. ОПП, реагирующее на объём, описывает функциональное нарушение, которое может быть улучшено введением жидкости. Многие пациенты с ОПП, реагирующим на объём, и в целом меньшей тяжестью заболевания, могут лечиться в стандартных клинических условиях и не нуждаться в интенсивной терапии с инвазивным гемодинамическим мониторингом для оптимизации жидкостного статуса и поддержания почечной перфузии. Оптимальный метод определения реакции пациента на введение жидкости является предметом дискуссий. Кроме того, следует проводить четкое различие между объёмной чувствительностью почки и пациента. В большинстве случаев почка, реагирующая на объём, возникает у пациента, реагирующего на объём; другими словами, гиповолемия является наиболее важной причиной ОПП, реагирующего на объём. Пациент с тяжёлым повреждением почек может реагировать на объём (то есть сердечный выброс будет увеличиваться при введении объёма), тогда как функция почек не будет зависеть от объёма. Термин ОПП, реагирующее на объём, рекомендован к использованию для пациентов, у которых введение объёма приводит к улучшению функции почек [Himmelfarb J. et al., 2008].

Существуют работы, в которых для стратификации риска предлагается классифицировать ОПП по восстановлению работы почек после перенесённого ОПП. Разрешающимся считали ОПП при снижении концентрации креатинина в сыворотке крови на 0,3 мг/дл и более или на 25% и более от максимального значения в первые 72 часа после диагностирования ОПП, в отличном случае ОПП принимали за неразрешающееся [Bhatraju P.K. et al., 2020].

Следует принимать в расчёт, что увеличение концентрации сывороточного креатинина зависит от его продукции скелетными мышцами, поэтому у пожилого человека с минимальной мышечной массой значительное повреждение почек может не вызывать выраженного увеличения концентрации сывороточного

креатинина, при этом может иметься паттерн неразрешающегося восстановления с неблагоприятным прогнозом, в то время как у молодых пациентов с хорошо развитой мышечной массой при ОПП вследствие острого обезвоживания может наблюдаться значительное увеличение концентрации сывороточного креатинина с паттерном разрешающегося восстановления и минимальными отдаленными осложнениями. Показано, что раннее восстановление поврежденной почки связано с лучшими клиническими исходами для почек [Bhatraju P.K. et al., 2020].

Проводятся исследования по попытке разделить транзиторное ОПП от персистирующего ОПП с использованием показателя фракционной экскреции мочевины. Это обусловлено тем, что ряд состояний, таких как сепсис и использование диуретиков, влияя на фракционную экскрецию натрия, не влияют на фракционную экскрецию мочевины. Однако полученные данные обладают малой прогностической значимостью [Darmon M. et al., 2011].

Клинические варианты ОПП различны. При диагностике олиго-/анурического варианта клинической презентации ОПП ориентируются на ограничение суточного диуреза менее 5 мл/кг массы тела в сутки или менее 400 мл мочи в сутки. Олигурия может быть первым клиническим признаком ОПП [Lehner G.F. et al., 2016]. При неолигурическом варианте клинической презентации ОПП определяющими симптомами являются азотемия, дизэлектролитемия (гиперкалиемия) и другие [Смирнов А.В., 2020].

В зависимости от времени развития ОПП относительно госпитализации различают внебольничное (догоспитальное) ОПП и внутрибольничное (госпитальное) ОПП. В общем, при внебольничном ОПП нарушение работы почек происходит на амбулаторном этапе, до госпитализации. При внутрибольничном ОПП функция почек ухудшается в стационаре. Помимо перечисленного, возможен клинический вариант осложнённого острым повреждением почек течения ХБП, так называемое «ОПП на ХБП» [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020].

При микроскопии осадка мочи пациентов с ОПП могут обнаруживаться костномозговые (эритроциты, лейкоциты, гистиоциты) и эпителиальные

(тубулярные или клетки уротелия) клеточные элементы, цилиндры (гиалиновые, зернистые, восковидные, эритроцитарные, эпителиальные, лейкоцитарные, жировые, кристаллические, пигментные) [Батюшин М.М., 2016].

При остром повреждении почек в крови накапливаются экскретируемые почками азотистые и неазотистые продукты метаболизма [Смирнов А.В. и др., 2015]. Любое повышение концентрации креатинина и/или азота мочевины в крови не всегда соответствует структурному повреждению почек, как и содержание креатинина крови и азота мочевины крови в пределах нормальных значений само по себе не исключает значительного снижения скорости клубочковой фильтрации. Интерпретация уровней этих двух веществ в крови должна проводиться с учётом того, что на них могут влиять различные внепочечные факторы. Так, уровень креатинина в крови, величина достаточно постоянная, может возрасти при мясной диете, почечной недостаточности (если повышен только в крови), обезвоживании организма, поражении мышц, физической нагрузке; уровень мочевины может изменяться при нарушении функции почек, мышечной ткани или печени, быстром разрушении белков или гипербелковой диете, лихорадочных состояниях, усиленной гормональной функции надпочечников [Baum N. , 1975]. Отношение азота мочевины сыворотки крови к креатинину сыворотки крови может быть ценным инструментом для определения функциональной и структурной целостности почек.

С 1940-х годов для того, чтобы помочь клиницистам дифференцировать преренальное острое повреждение почек и внутреннее острое повреждение почек (острый канальцевый некроз) применяется отношение мочевины к креатинину сыворотки крови (АМК/Кр) [Uchino Sh., 2012]. Одним из первых, кто предложил этот параметр, был А.М. Fishberg, когда заметил, что содержание мочевины крови может значительно увеличиваться ещё до повышения в крови креатинина при преренальной азотемии. Однако уже в 1947 году другие исследователи не обнаружили подобной связи. Проводимые в дальнейшем исследования по изучению достоверности применения данного отношения продемонстрировали противоречивые результаты [Lumeij J.T., 1987; Manoeuvrier G. et al., 2017; Shen S.

et al., 2022]. Известно, что при преренальном ОПП в ответ на компенсаторное увеличение реабсорбции воды под влиянием вазопрессина и возрастание в почечных канальцах концентрации мочевины, по концентрационному градиенту возрастает реабсорбция мочевины в проксимальных канальцах. Таким образом происходит непропорциональное, относительно уровня креатинина крови, возрастание концентрации мочевины в крови [Macedo E., 2009; Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020], соответственно, отношение мочевины крови к креатинину сыворотки крови, при условии выражения азота мочевины и креатинина сыворотки крови в мг/дл, будет превышать отношение 20:1 ( $> 20:1$ ), а при выражении в международных единицах  $>0,081$ , что позволяет разделять преренальное поражение от острого тубулярного некроза [Agrawal M. et al., 2000]. Кроме того, существуют данные о большом количестве факторов, модифицирующих эту величину: желудочно-кишечное кровотечение, высокобелковая диета, катаболический эффект при лихорадке, травма, инфекция, тиреотоксикоз, приём лекарственных препаратов, таких как тетрациклин или кортикостероиды, повышающие белковый обмен и приводящие к повышению печёночного образования мочевины [Baum N. et al., 1975; Macedo E. et al., 2009].

Отношение АМК/Кр широко изучалось для выявления неблагоприятного исхода при целом ряде заболеваний: инфаркте миокарда, осложнённом острой сердечной недостаточностью, инсульте, сепсисе, сахарном диабете 2 типа и ряде других [Qian H. et al., 2019; Ren Y. et al., 2022]. Была выявлена корреляция в виде U-образной зависимости между отношением мочевины к креатинину крови с общей смертностью в популяции [Shen S. et al., 2022]. В отдельных исследованиях отношение азота мочевины крови к креатинину крови и азот мочевины крови использовались для оценки степени выраженности дегидратации [Kaydu A. et al., 2019].

### 1.3. Острое повреждение почек при новой коронавирусной инфекции

Заболевания почек впервые описаны ещё в трудах Гиппократ, Галена, Разеса, Авиценны и Аль-Ахавайни [Жареникова Н.В. и др., 2015]. Создателем клинической нефрологии в XIX веке по праву считается выдающийся британский врач Ричард Брайт [Моргошья Т.Ш. и др., 2019], а основоположником научной нефрологии в России в XX веке стал Тареев Евгений Михайлович [Сорокина Т. С. и др., 2014]. Вирусное поражение почек остаётся актуальной и исследуемой проблемой. Поражение почек при инфекционных заболеваниях было описано в трудах выдающихся интернистов: Боткина Сергея Петровича, Захарьина Григория Антоновича, Мухина Николая Алексеевича [Мухин Н.А. и др., 2011; Гасилина Е.С. др., 2012].

COVID-19 имеет отличительную особенность в виде преимущественно диффузного альвеолярного повреждения и острой дыхательной недостаточности [Маннанова И.Н. и др., 2020; Зарубин Е.А. и др., 2021]. В ряде случаев COVID-19 может приобретать экстрареспираторные черты, вероятно, в связи с высокой распространённостью в организме человека рецепторов АПФ-2 [Павлов В.Н. и др., 2021; Gupta A. et al., 2020]. При COVID-19 возможна патология почек, проявляющаяся от лёгкой протеинурии, лейкоцитурии и гематурии [Chaudhri I. et al., 2020] до снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации, развития острого повреждения почек, необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ) [Kellum J.A. et al., 2020; Ng J.H. et al., 2021].

Частота ОПП среди инфицированных SARS-CoV-2 пациентов варьирует от 0% до 56,9% [Томилина Н.А. и др., 2021; Fisher M. et al., 2020; Guan W.J. et al., 2020]. При COVID-19 ОПП может являться вариантом нелегочного поражения при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Так, в научной литературе есть описание чёткой корреляции между ОПП при COVID-19 и необходимостью вентиляционной поддержки [Hirsch J.S. et al., 2020]. ОПП может являться маркёром полиорганной дисфункции и тяжести заболевания у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии [Matsumoto K. et al., 2022]. Кроме того, при COVID-19 ОПП может быть клиническим проявлением атипичного гемолитико-

уремического синдрома [Хомяков А.В. и др., 2023].

По данным научной литературы частота внебольничного и внутрибольничного ОПП варьирует. Так, большинством авторов, проводивших научные исследования по данной тематике, было показано преобладание внебольничного ОПП над внутрибольничным ОПП [Хрулёва Ю.В. и др., 2022; Chavez-Iñiguez J.S. et al., 2021; Koynner J.L. et al., 2023]. Реже частота внебольничного и частота внутрибольничного ОПП были примерно одинаковы [Lu J.Y. et al., 2021].

Литературные данные о тяжести ОПП при COVID-19 разнятся. В ряде исследований ОПП протекало тяжело с преобладанием третьей стадии, максимально у 89% пациентов [Pei G. et al., 2020; Ferlicot S. et al., 2021]. Были работы, в которых в исследуемой когорте пациентов с коронавирусной инфекцией и ОПП большинство пациентов имели вторую стадию ОПП – до 37,9% пациентов [Тагер А. et al., 2020]. В то же время в ряде опубликованных исследований преобладающей стадией ОПП у пациентов с COVID-19 является первая [Хрулёва Ю.В. и др., 2022; Щепалина А.А. и др., 2022; Fisher M. et al., 2020; Hirsch J.S. et al., 2020].

Патогенез ОПП при COVID-19 многофакторный, включает прямое цитопатическое поражение почек SARS-CoV-2 и не прямое поражение почек, опосредованное цитокиновым повреждением, органным взаимодействием и влиянием системных эффектов [Ronco C. et al., 2020].

Проникновение в клетку вируса SARS-CoV-2 опосредуется взаимодействием его поверхностного шиповидного S-белка с внеклеточным доменом мембраносвязанной формы АПФ-2 и последующим сайт-специфичным гидролизом, осуществляемым локализованной в инфицируемой клетке трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа, и высвобождением S2-субдомена с образованием комплекса АПФ-2–S2 (SARS-CoV-2). Это является триггером интернализации вируса в клетку путем клатрин-опосредованного эндоцитоза [Шпаков А.О., 2020; Pegico L., 2020]. После попадания вируса в клетку с участием РНК-зависимой РНК-полимеразы происходит синтез РНК SARS-CoV-2 и в итоге высвобождение вирусных частиц [Болевич С.Б. и др., 2020].

SARS-CoV-2 после поражения лёгких может попасть в кровь, через почечный клубочковый фильтр проникнуть в просвет канальцев, повреждая клетки почек [Huang C. et al., 2020]. В почках АПФ-2 количественно превышают в сто раз таковые значения в лёгких и экспрессируются в эндотелии капилляра сосудистого клубочка, на мезангиальных клетках, подоцитах, париетальных клетках капсулы Шумлянского-Боумана, эпителии проксимальных канальцев, клетках собирательных трубочек [Нуруллина Г.И. и др., 2022]. При SARS-CoV-2 инфекции происходит активация макрофагов, инфильтрация лимфоцитами паренхимы почки, усиливается отложение компонента C5b-9 в канальцах нефрона, на фоне чего развивается снижение фильтрационного давления и скорости клубочковой фильтрации [Алексеева Е.И. и др., 2021; Diao B. et al., 2020].

Морфологические изменения в почках при COVID-19 характеризуются преимущественно острым повреждением канальцев (ишемическим острым канальцевым некрозом), венозным застоем, полнокровием клубочков и их гипоксическим повреждением. Описаны коллапсирующая гломеруллопатия, острая тромботическая микроангиопатия с ультраструктурными признаками острого повреждения эндотелиальных клеток, фокальный сегментарный гломерулосклероз [Ковылина М.В. и др., 2020; Kissling S. et al., 2020]. Высокая частота ишемического повреждения проксимальных канальцев почек обусловлена высокой потребностью в энергии их клеток в условиях низкой оксигенации крови у больных вирусом SARS-CoV-2 [Amann K. et al., 2021]. По результатам электронной микроскопии в образцах почек пациентов с COVID-19 обнаружены рибонуклеиновая кислота (РНК) и белки SARS-CoV-2 [Braun F. et al., 2020], вирионы SARS-CoV-2 [Kudose S. et al., 2020]. Есть данные об обнаружении вирусных частиц в цитоплазме эпителия проксимальных канальцев и подоцитов, вторичном повреждении отростков подоцитов и отрыве подоцитов от базальной мембраны клубочков [Diao B. et al., 2020]. У лиц с тяжёлой формой COVID-19 обнаружены агрегаты эритроцитов в перитубулярных капиллярах. Вторичные изменения в почках выявлены в виде пигментных цилиндров, что, наряду с повышенной концентрацией креатинфосфокиназы в крови, может быть последствием рабдомиолиза [Su H. et al.,

2020]. Более того, показано, что до 44% пациентов, умерших от тяжелой формы коронавирусной инфекции, могут иметь признаки тромбоза в почках [Hanley B. et al., 2020].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с входными рецепторами АПФ-2 индуцирует изменение их активности, вызывает увеличение ангиотензина II и, через ось ангиотензин II – AT1R, способствует воспалению, фиброзу, вазоконстрикции, антинатрийурезу, секреции альдостерона, активации симпатической нервной системы, а через ось ангиотензин II – AT2R оказывает защитное действие, противовоспалительный и антифибротический эффекты, натрийурез через брадикинин-опосредованное увеличение синтеза оксида азота и образование циклического гуанозинмонофосфата с последующей блокадой натрий-водородного антипортера (NHE-3) и аденозинтрифосфатазы [Bhatia V. et al., 2021].

Вирусемия вызывает активацию иммунной системы, приводит к активации комплемента и массивному синтезу и высвобождению цитокинов, хемокинов, вазоактивных веществ [Nadim M.K. et al., 2020]. Ключевыми медиаторами гипервоспаления при COVID-19 являются цитокины интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин 6, интерлейкин 18, интерферон гамма [Павлов В.Н. и др., 2021]. Синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм, документированный с первых случаев новой коронавирусной инфекции [Mangalmurti N., 2020], вероятно, обусловлен комбинацией дефектного (отсроченного) первичного противовирусного ответа с последующей персистирующей гиперцитокинемией (цитокины оси фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )/ интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 $\beta$ ) и неадекватным Т-клеточным ответом [Алексеева Е.И., 2021]. Синдром клинически может манифестировать плевральным выпотом, отеком, внутриабдоминальной гипертензией, потерей жидкости в третье пространство, уменьшением внутрисосудистой жидкости и гипотензией. По данным научной литературы гиперсекреция цитокинов обуславливает двунаправленное повреждение оси лёгкие-почки [Ronco C. et al., 2020]. У пациентов с синдромом цитокинового шторма может развиваться ОПП в результате почечного воспаления, повышения сосудистой проницаемости, гиповолемии и кардиомиопатии, которая

может приводить к кардиоренальному синдрому I типа [Ronco C. et al., 2020; Rovas A. et al., 2021]. Цитокины могут взаимодействовать с клетками почек и вызывать эндотелиальную и тубулярную дисфункцию [Павлов В.Н. и др., 2021]. В связи с цитокин-опосредованным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) возможно развитие микротромбозов капилляров клубочков и перитубулярных артериол [Su H. et al., 2020]. Более того, вызванные SARS-CoV-2 микрососудистые повреждения и эндотелиальная дисфункция наряду с гиперфибриногенемией, повышением в крови фактора фон Виллебранда, фактора VIII, активацией тромбоцитов могут способствовать прогрессированию ДВС-синдрома [Галстян Г.М., 2020]. В качестве фактора тромбовоспаления изучается участие нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек при COVID-19 [Амелина Е.Л. и др., 2020].

Перекрытые органые повреждения как причина ОПП могут быть при кардиомиопатии, вирусном миокардите с развитием кардиоренального синдрома I типа (правожелудочковая недостаточность, вторичная по отношению к COVID-19-ассоциированной пневмонии, может привести к застойным явлениям в почках и последующему ОПП; дисфункция левого желудочка может привести к низкому сердечному выбросу, недостаточному наполнению артерий и гипоперфузии почек), ОРДС с альвеолярным повреждением и со вторично развившимися почечной медуллярной гипоксией и ишемией [Joannidis M. et al., 2020], при применении вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха вследствие увеличения внутригрудного давления, внутрибрюшной гипертензии и венозной почечной гипертензии, снижения почечного плазмотока и понижения клубочковой фильтрации, а также повышения симпатического тонуса и вторичной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рабдомиолизе с канальцевой токсичностью [Ronco C. et al., 2020].

Системные эффекты на почки с развитием ОПП проявляются при положительном водном балансе, гипотензии со сниженной перфузией почек, эндотелиальном повреждении, нефротоксичности, обусловленной эндотоксинами, лекарственными препаратами, лекарственным или гипервентиляционным

рабдомиолизе. Не исключено влияние протромботического статуса, характерного для COVID-19, с повышенными содержаниями в плазме С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера и ферритина [Шамхалова М.Ш. и др., 2020].

По данным научной литературы у пациентов с ОПП при COVID-19 лабораторное исследование осадка мочи может обнаружить эритроциты, лейкоциты и протеинурию [Cheng Y. et al., 2020; Chaudhri I. et al., 2020].

Лабораторное исследование крови демонстрирует, что значения лейкоцитов и нейтрофилов были выше, если COVID-19 осложнялось ОПП, а значения лимфоцитов и тромбоцитов – ниже [Chávez-Íñiguez J. S. et al., 2021]. Средние показатели для С-реактивного белка, интерлейкина 6 и прокальцитонина были значительно выше у пациентов с ОПП и COVID-19. Анализ биохимического исследования крови показал, что средний уровень креатинина у пациентов с COVID-19 и ОПП при поступлении в стационар был выше по сравнению с пациентами с COVID-19 без ОПП. Так, по данным Z. Xu  $126 \pm 123,4$  мкмоль/л против  $71,2 \pm 60,4$  мкмоль/л [Xu Z. et al., 2022], по данным A. Taher у пациентов с COVID-19 и ОПП  $83,7 \pm 48,3$  мкмоль/л против  $64,6 \pm 14,9$  мкмоль/л при отсутствии ОПП, а среднее значение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ОПП было ниже, чем у пациентов без ОПП [Taher A. et al., 2020]. Среднее значение азота мочевины крови пациентов с COVID-19 при ОПП значительно превышало значения данного параметра у пациентов без ОПП ( $12,3 \pm 11,8$  ммоль/л против  $5,3 \pm 3,2$  ммоль/л), как и уровень мочевины ( $7,4 \pm 5,2$  ммоль/л против  $5,1 \pm 1,5$  ммоль/л) [Xu Z. et al., 2022]. По данным научной литературы у пациентов с COVID-19 и ОПП концентрация альбумина ниже, чем без ОПП [Taher A. et al., 2020], АЛТ и АСТ среди пациентов с ОПП - выше по сравнению с пациентами без ОПП [Хрулёва Ю.В. и др., 2022].

По данным результатов научных исследований для COVID-19 характерна дизэлектролитемия [Lipri G. et al., 2020]. Дизкалиемия наблюдается у < 5% до > 50% пациентов, поражённых SARS-CoV-2 инфекцией [Noogy M. et al., 2021]. При этом гипокалиемия регистрируется у 11 - 54,3% пациентов с COVID-19 [Наточин Ю. В., 2022], а гиперкалиемия обнаруживается у 4,15 – 12,5% больных COVID-19,

чаще встречаясь у лиц старшего возраста, мужчин, афроамериканцев, при ХБП, сахарном диабете в анамнезе [Amin A. et al., 2022]. Известно, что SARS-CoV-2 непосредственно способен приводить к гипокалиемии путём гиперпродукции альдостерона РААС. Возможным объяснением гипокалиемии при COVID-19 также может быть SARS-CoV-2-индуцированное повреждение почечных канальцев, желудочно-кишечная патология, рвота и ассоциированный алкалоз, диарея, анорексия, снижение поступления с пищей калия [Amin A. et al., 2022]. Причинами гиперкалиемии могут быть почечная недостаточность, медикаментозная терапия, снижение содержания фурина [Noori M. et al., 2022]. При ОПП и COVID-19 уровень калия повышен достоверно по результатам данных многих исследований [Chávez-Íñiguez J.S. et al., 2021; Sabaghian T. et al., 2022], или, реже, не отличается от соответствующего параметра пациентов без ОПП [Alfano G. et al., 2021].

По данным опубликованных исследований более чем у половины пациентов с COVID-19 развивается дизнатриемия, при этом может быть как гипернатриемия, так и гипонатриемия [Królicka A. et al., 2023]. Гипонатриемия (до 30-50% случаев) может быть обусловлена неосмотической опосредованной интерлейкином 6 секрецией антидиуретического гормона, вероятно, в рамках синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона при вирусной пневмонии, от потерь жидкости через ЖКТ и ассоциирована с неблагоприятным исходом, клинически возможны желудочно-кишечные расстройства, головная боль, спутанность сознания, психозы, судороги, отёк головного мозга [Chittal A.R. et al., 2021]. Гипернатриемия (у 0,8-5,3% пациентов) может быть обусловлена первичным дефицитом жидкости, включая нарушенный механизм жажды, вирус-обусловленной эндокринной дисфункцией, лечением острого респираторного дистресс-синдрома и, возможно, повышенной почечной канальцевой реабсорбцией натрия, в том числе вследствие стимуляции натрий-водородного антипортера в проксимальных извитых канальцах почек при повышении уровня ангиотензина II после снижения количества рецепторов АПФ-2 [Tzoulis P. et al., 2021]. В литературе есть данные, что пациенты с COVID-19, нуждающиеся в проведении реанимационных мероприятий, часто имеют ассоциированную с гипернатриемией,

а также с гиперхлоремией, гиперренинемией [Hultstrom M. et al., 2020]. Между больными COVID-19 с ОПП и без ОПП достоверное отличие по значению натрия крови можно обнаружить не всегда. Так, в ряде исследований уровень натрия крови у пациентов с ОПП повышен достоверно [Alfano G. et al., 2021], в некоторых исследованиях отличий нет [Xu Z. et al., 2022]. В исследовании T. Sabaghian с соавт. показано, что у пациентов с COVID-19 и с ОПП чаще, чем без ОПП встречается дизнатриемия как в виде гипонатриемии (28,7% против 19%), так и в виде гипернатриемии (4,8% против 1,4%) [Sabaghian T. et al., 2022].

По данным научной литературы при COVID-19 весьма распространено небольшое повышение глюкозы крови, а тяжёлое течение коронавирусной инфекции ассоциировано с высокими значениями данного параметра. Гипергликемия у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть обусловлена повреждением эндокринной части поджелудочной железы, вмешательством SARS-CoV-2 в метаболизм глюкозы [Metwally A.A. et al., 2021]. In vitro показано, что в моноцитах и макрофагах лёгких SARS-CoV-2 запускает выработку в митохондриях активных форм кислорода, это вызывает стабилизацию индуцируемого гипоксией фактора -  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), необходимого для индукции гликолиза и провоспалительного состояния [Codo A.C. et al., 2020].

Основываясь на данных результатов многих исследований, в настоящее время можно выделить несколько факторов риска развития ОПП при COVID-19. По классификации M. K. Nadim их можно разделить на факторы риска, ассоциированные с коморбидностью, и демографические факторы риска [Nadim M.K. et al., 2020]. K. Matsumoto выделяет три группы факторов риска: преморбидные факторы пациента, факторы, выявленные при госпитализации (биохимические и клинические показатели), факторы риска, возникающие во время госпитализации, - а в качестве особенно значимого фактора риска подчёркивает роль ХБП [Matsumoto K. et al., 2022]. Вероятность развития ОПП при COVID-19 повышают пожилой возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, негроидная раса, высокий индекс массы тела,

иммуносупрессивное состояние, хроническая обструктивная болезнь лёгких, дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, курение [Fisher M. et al., 2020; Hirsch J. S. et al., 2020]. Факторами риска ОПП при COVID-19 также были повышенный уровень ферритина, интерлейкина 6 (IL-6) и азота крови при поступлении в стационар [Fabrizi F. et al., 2022]. Согласно результатам опубликованных исследований, пациенты с COVID-19 и ОПП чаще имели крайне тяжёлое состояние, чем пациенты без ОПП, а интенсивная терапия, шок, требующий применения вазопрессорных препаратов, повышенные значения прокальцитонина и лактатдегидрогеназы, искусственная вентиляция лёгких и её продолжительность, среднее артериальное давление менее 60 мм рт. ст. повышали вероятность повреждения почек при COVID-19 [Щепалина А.А. и др., 2022; Hirsch J.S. et al., 2020; Nadim M.K. et al., 2020]. Вторичные инфекции, гипернатриемия, сниженный уровень бикарбонатных ионов при поступлении в стационар, рабдомиолиз и гемофагоцитарный синдром также были выявлены в качестве факторов риска развития ОПП при COVID-19 [Pei G. et al., 2020]. Пациенты с COVID-19 часто подвергаются воздействию нефротоксинов в виде лекарственной терапии, способных вызывать повреждение канальцев почек или острый тубулоинтерстициальный нефрит [Mohamadi Yarijani Z., 2021]. Иммунная дисрегуляция с повышением системной и местной продукции цитокинов, повреждение эндотелия также могут способствовать повреждению почек у пациентов с COVID-19 [Brogan M. et al., 2023]. Более того, сама коронавирусная инфекция является фактором риска ОПП и его тяжёлого течения [Fisher M. et al., 2020].

Существует несколько исследований, в которых изучены факторы риска развития внебольничного и внутрибольничного ОПП. В одном из отечественных исследований авторами показано, что со внебольничным ОПП ассоциированы артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, повышение АСТ и эритроцитурия, а предикторами госпитального ОПП были возраст старше 65 лет, артериальная гипертензия, онкологические заболевания, повышение АСТ и эритроцитурия [Хрулева Ю.В. и др., 2022]. В клинических исследованиях рядом

авторов было продемонстрировано, что при внебольничном ОПП коморбидность выше, чем при внутрибольничном ОПП [Chavez-Iñiguez J.S. et al., 2022] и пациенты со внебольничным ОПП старше [Lu J.Y. et al., 2021].

Следует подчеркнуть, что по данным научных исследований предшествующая SARS-CoV-2 инфекции дисфункция почек и ХБП у пациентов с COVID-19 способствуют более тяжелому течению заболевания и высокой частоте неблагоприятных исходов.

У пациентов с COVID-19 и поражением почек чаще наблюдались осложнения, среди которых диагностировались: дыхательная недостаточность, ОРДС, желудочно-кишечное кровотечение, острая печёночная недостаточность, острое повреждение миокарда, сердечная недостаточность, церебро - васкулярные события, бактериемия и диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. У пациентов с COVID-19 и ОПП клинически осложнения могут развиваться вследствие нарушения водно-электролитного баланса, метаболического ацидоза, белково-энергетической недостаточности вплоть до отёка головного мозга, интерстициального отёка внутренних органов, синдрома интраабдоминальной гипертензии, нарушения сознания и других [Sabaghian T. et al., 2022]. В то же время существуют исследования, в которых показано, что у детей ОПП при COVID-19 может протекать практически без клинической симптоматики ОПП [Kari J.A. et al., 2021].

По данным научной литературы среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией в среднем до 11,7% пациентов нуждались в ЗПТ [Авдейкин С.Н. и др., 2021; Argenziano M.G. et al., 2020; Fisher M. et al., 2020], среди пациентов после трансплантации почки - до 21%, в отделении реанимации и интенсивной терапии - до 76% [Chan L. et al., 2021]. Для сравнения, потребность в заместительной почечной терапии у пациентов с ОПП без SARS-CoV-2 инфекции в среднем составляет 5-10% пациентов, достигая 15,6% среди пациентов после трансплантации почки и 40% среди пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии [Yang X. et al., 2020; Fiorentino M., 2023].

Как известно, возникновение ОПП у пациентов с внебольничной пневмонией

является грозным признаком, значительно ухудшающим прогноз заболевания [Серов В.А. и др., 2021]. При COVID-19 поражение почек так же является предиктором неблагоприятного прогноза: ОПП повышает риск появления хронической болезни почек и способствует неблагоприятному её течению [Nadim M.K. et al., 2020; Brogan M. et al., 2023], увеличивает внутрибольничную летальность и отсроченную смертность [Ng J.H. et al., 2021; Mohamadi Yarijani Z. et al., 2021]. Способствовать фиброзу почек может также опосредованная прямым вирусным повреждением подоцитов и эпителия проксимальных канальцев, активацией РААС протеинурия, которая может оказывать прямое токсическое действие на клетки почечных канальцев и инициировать необратимый процесс фиброза почек [Павлов В.Н. и др., 2021].

В настоящее время простого и доступного метода оценки развития ОПП при COVID-19 нет. Существуют дорогостоящие и/или малодоступные маркеры ОПП, концентрации которых в крови и моче пациента изменяются ещё до появления клинических симптомов и повышения концентрации креатинина в сыворотке крови при COVID-19. Это позволяет раньше и точнее выявить ОПП. К ним относятся ингибитор цистеиновой протеазы (цистатин С), желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула-1 повреждения почек (KIM-1), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7), тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), интерлейкин 18 (IL-18), печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), ИЛ-6 [Pode Sh.N. et al., 2022]. Существуют маркёры, прогностическая значимость которых пока при коронавирусной инфекции не изучалась, однако была изучена для ранней диагностики ОПП у пациентов без COVID-19 и с преморбидными состояниями. В частности, в исследовании Е. В. Ефремовой с соавт. исследовался биохимический маркер HIF-1 $\alpha$  у 84 больных, госпитализированных по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) [Ефремова Е.В. и др., 2019].

Почти треть пациентов, перенёсших ОПП при COVID-19, при выписке из стационара имеют острую болезнь почек [Sarwal A. et al., 2022]. Это укладывается

в концепцию «почечного континуума» [Шутов А.М. и др., 2021]. Поэтому вполне обосновано мнение авторов, рассматривающих именно ОПП в качестве самого тревожного проявления у пациентов с COVID-19 [Ertuğlu L.A. et al., 2020; Hanley B. et al., 2020].

Определённого варианта лечения ОПП, вторичного по отношению к COVID-19, не существует. Интенсивная терапия в значительной степени является поддерживающей. Существующие подходы к лечению ОПП, а также к выявлению потенциальных показаний к ЗПТ основаны в основном на клиническом опыте, а стратегии лечения ОПП эмпирически адаптированы для пациентов с COVID-19 [Рей С.И. и др., 2022]. В связи с этим превентивная медицина, направленная на сохранение здоровья почек путём активного выявления факторов риска, является перспективным направлением в здравоохранении.

#### **1.4. Вклад дегидратации в развитие острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции**

Общепринятого определения дегидратации не существует. Дегидратация - это потеря воды внутриклеточным компартментом из-за гипернатриемии. Дегидратация может возникать у пациентов с гиперволемией, эволемией или гиповолемией. В зависимости от осмолярности внеклеточной жидкости выделяют гипотоническую, изотоническую, гипертоническую дегидратацию. Дегидратацию необходимо отличать от гиповолемии, поскольку два этих патофизиологических состояния требуют разных терапевтических подходов. Гиповолемия отражает истощение воды из внеклеточного пространства из-за чрезмерных потерь воды или недостаточного её потребления. Гиповолемия может быть гипернатриемической, эунатриемической или гипонатриемической [Савин И.А. и др., 2016]. Дегидратация представляет собой весьма распространенную патологию, в то же время не существует стандартных способов определения дегидратации или определения степени её тяжести [El-Sharkawy A.M. et al., 2020].

Мерой концентрации осмотически активных растворенных веществ и параметрами для оценки дегидратации являются осмоляльность (мОсм/кг) и

расчётная осмолярность (мОсм/л). Разница между измеренной осмоляльностью сыворотки крови и расчётной осмолярностью в биологических жидкостях невелика [Свиридов С.В. и др., 2008], в большинстве случаев не имеет клинического значения, так как при физиологических концентрациях растворенных веществ в плазме масса растворенного вещества мала по отношению к массе растворителя, удельный вес сыворотки крови равен 1,01 [Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377, ОФС 1.2.1.0003.15; Erstad B.L., 2003; Khajuria A. et al., 2005; Fazekas A.S. et al., 2013].

Референсные значения осмолярности в группе здоровых людей с нормальным водным статусом неоднозначны, составляя, например, 275 и 295 мОсм/л, определённые методом депрессии точки замерзания [Siervo M. et al., 2014] и по уравнению:  $(2 \times \text{Натрий}) + (\text{Глюкоза} / 18) + (\text{Азот мочевины крови} / 2,8)$  [Çelik D., 2022], 274 и 296 ммоль/кг [Гусева М.А. и др., 2019] или 280 и 300 мОсм/л [Пигарова Е.А., 2014]. По данным S. N. Chevront точка «cut-off» осмолярности для молодых мужчин составляет  $301 \pm 5$  ммоль/кг при определении методом депрессии точки замерзания [Chevront S.N. et al., 2010]. Гиперосмолярная дегидратация многими исследователями определяется как расчётная осмолярность свыше 300 мОсм/л [El-Sharkawy A.M. et al., 2020]. Относительно интерпретации расчётной осмолярности между 295 мОсм/л и 300 мОсм/л существуют разногласия, большинство исследователей рассматривают данный диапазон величин в качестве высокого риска развития дегидратации [Chevront S.N. et al., 2010; Siervo M. et al., 2014; Lacey J. et al., 2019].

Повышенная осмолярность является ключевым физиологическим триггером защитных механизмов осмотического дисбаланса, таких как жажда и секреция вазопрессина, увеличение концентрации мочи почками [Chevront S.N. et al., 2013]. Достаточно увеличения осмолярности крови всего лишь на 1-2%, чтобы у человека возникло чувство жажды [Arai S. et al., 2013]. Активация центра жажды, контролируемого в том числе осморецепторами сосудистого сплетения передней части гипоталамуса, приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма [Анциферов М.Б. и др., 2014]. По данным научной

литературы при осмолярности около 295 мОсм/л (гиперосмолярный стимул) повышается активность центральных осморорецепторов гипоталамуса, приводящее к стимуляции вазопрессинергических нейронов, расположенных в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и выделяющие из окончаний аксонов, заканчивающихся в задней доле гипофиза, в общий кровоток вазопрессин. Вазопрессин реализует свой антидиуретический эффект, объем мочи снижается до менее 2 л/сут, осмолярность мочи повышается до более 800 мОсм/л. Однако иногда данный механизм не реализуется, развивается гипотоническая полиурия и дегидратация, вероятно, по механизму нефрогенного несахарного диабета или осмотического диуреза [Гусева М.А. и др., 2019].

Клинически зарегистрированное обезвоживание (код МКБ-10 E86.X) указывает на тяжелое обезвоживание или обезвоживание, требующее внутривенного введения жидкостей [Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 1995–1998].

Причины дегидратации изучались в ряде исследований [Hooper L., 2014]. Выявлено несколько факторов риска дегидратации, в том числе пожилой возраст, ослабление чувствительности к ощущению жажды, пониженная способность почек концентрировать мочу, коморбидность [Edmonds C.J. et al., 2021; Sanson G. et al., 2021]. Симптомы дегидратации преобладают при гиперперспирации, когда при потере гипоосмолярного пота теряется в первую очередь внутриклеточная жидкость, и только во вторую очередь развивается гиповолемия (потеря экстрацеллюлярной жидкости) [Stookey J.D., 2005].

По мере старения человека доля жидкости в организме уменьшается до около 50% веса у пожилых людей. Наряду с уменьшением с возрастом в организме количества воды, снижается буферная способность организма к обезвоживанию, что может иметь серьёзные последствия. Так, дегидратация встречается у одной трети хрупких возрастных пациентов и пациентов, нуждающихся в постороннем уходе, у тех, кто находится в специализированных учреждениях или госпитализирован [Nagae M. et al., 2020]. Среди 70-90-летних пациентов у 28% выявлялась гиперосмолярная дегидратация по данным исследования NHANES III

(The Third National Health and Nutrition Examination Survey) [Stookey J.D., 2005], среди госпитализированных пожилых пациентов – у 37%, в то же время выявлено, что дегидратация была основной причиной госпитализации только у 0,6% пациентов, а в качестве сопутствующего диагноза значилась у 8,9% [El-Sharkawy A.M. et al., 2017].

Возрастные патофизиологические изменения делают пожилых людей более уязвимыми к нарушениям водно-электролитного баланса, особенно в период плохого самочувствия или физиологического стресса. Следует отметить, что у пожилых пациентов почечная функция часто бывает сниженной, поэтому почечные параметры длительное время не сигнализируют о дегидратации при пониженном потреблении жидкости [Lindeman R.D., 1985].

Показана взаимосвязь между обезвоживанием и деятельностью в повседневной жизни (activities of daily living, ADL), она считается двунаправленной: обезвоживание может вызвать снижение ADL, и снижение ADL может повлиять на статус гидратации [Boyd C.M. et al., 2008]. Учитывая, что на 76% мышцы состоят из жидкости [Lorenzo I., 2019], снижение водного статуса приведет к понижению мышечной массы и функциональной способности [Nagae M. et al., 2020], и, соответственно, может усилить дегидратацию. Наличие сопутствующих заболеваний, например, сахарного диабета, снижает функциональную способность и способствуют дегидратации [Palladino R. et al., 2016].

Дисфагия, состояние после инсульта, снижение когнитивных функций, падения, применение диуретиков и слабительных препаратов способствуют обезвоживанию [Hooper L., 2016; Hamrick I. et al., 2020]. Потребление жидкости может быть уменьшено добровольно, например, из-за проблем с посещением туалета и воздержанием [Godfrey H., 2012]. Кроме того, социальная изоляция способствует снижению потребления жидкости [Philpin S. et al., 2011].

Дегидратация связана с плохими исходами для здоровья [Sanson G. et al., 2021]. Существуют доказательства более плохого прогноза при дегидратации, в сравнении с эуволемическим статусом, у пожилых [Lindner G. et al., 2009]. Было

показано, что 30-дневная смертность у пожилых людей с обезвоживанием более чем в два раза превышала соответствующее значение тех, у кого не было обезвоживания [Eaton D. et al., 1994]. Есть исследования, в которых показана ассоциация между дегидратацией при поступлении в стационар с повышенной 12-месячной летальностью и между повышенной сывороточной осмолярностью с риском смерти [Sanson G. et al., 2021].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) 2019 года все пожилые люди должны проходить скрининг на обезвоживание из-за недостаточного водно-питьевого режима при обращении в систему здравоохранения в случае неожиданных изменений клинического состояния [Volkert D. et al., 2019].

Дегидратация является фактором риска развития дизэлектролитемии, нарушения кислотно-основного состояния, повторных госпитализаций, транзиторной ишемической атаки, послеоперационных осложнений, длительного пребывания в стационаре, развития делирия [El-Sharkawy A.M. et al., 2017].

Клиническая оценка дегидратации затруднена. Используемые для оценки признаки, такие как тургор кожи (эластические свойства кожи, зависящие от объема интерстициальной жидкости в подкожно-жировой клетчатке и от содержания в ней эластина), состояние слизистых оболочек, субъективное ощущение сухости во рту, в носу, в глазах, уменьшение веса тела, изменение цвета мочи до ярко-жёлтого или янтарного, уменьшение объёма мочи, увеличение относительной плотности мочи, мышечные судороги, запавшие глаза (из-за снижения тонуса ретробульбарной клетчатки), тахикардия, показатель времени наполнения капилляров (для оценки обезвоживания на 5% и более), усталость, утомляемость, выявление нарушения дыхания, обладают низкими валидностью и надёжностью, поэтому не должны использоваться для оценки статуса гидратации у пожилых людей [Volkert D. et al., 2019]. В клинической практике диагностика дегидратации осуществляется преимущественно путём измерения центрального венозного давления, с помощью лабораторных анализов (оценки гематокрита,

электролитов), в ряде клинических исследований показано использование отношения азота мочевины к креатинину крови, повышения концентрации натрия мочи и фракционной экскреции натрия с мочой, осмолярности мочи (свыше 450 мОсм/кг), коллабироваия нижней полой вены на входе при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [Kaydu, A. et al., 2019]. Измерение концентрации гормонов не доказали своей эффективности. Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry) в реальной клинической практике малодоступно, противоречивое мнение существует в отношении метода биоимпеданса [AlDisi R. et al., 2022]. В работе M.C. Houser с соавт. показано, что сниженные уровни уромодулина и натрия в моче и повышение уровня интерлейкина 6 и С-реактивного белка в сыворотке крови могут быть ассоциированы с дегидратацией [Houser M.C. et al., 2021].

В 2005 году группой экспертов из США были разработаны диетические рекомендации по потреблению электролитов и воды, определены стандарты дегидратации для пожилых людей, а также постулировалось: «Основным индикатором водного статуса (состояния гидратации) является осмолярность плазмы или сыворотки» [Institute of Medicine, 2005].

Основываясь на результатах проведённых исследований, многими учёными расчётная осмолярность сыворотки крови признана объективным показателем для выявления дегидратации [Stookey J.D, 2005; Fazekas A.S. et al., 2013; Siervo M. et al., 2014]. Существует большое количество формул для вычисления расчётной осмолярности. Так, в исследовании DRIE с участием пожилых людей из домов престарелых Великобритании оценивалась диагностическая точность формул расчётной осмолярности, и наибольшая достоверность была показана для уравнения Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., Krahn J., 2005; Hooper L. et al., 2015]. Были продемонстрированы высокие показатели чувствительности и специфичности, большая предсказательная способность при наличии или отсутствии сахарного диабета, сниженной почечной функции, дегидратации, как у мужчин, так и у женщин, социально адаптированных или находящихся на попечительстве или в стационаре, с разным состоянием здоровья, когнитивным и

функциональным статусом [Hooper L., Bunn D.K. et al., 2016].

В научной литературе есть данные о более высокой частоте ОПП при обезвоживании [El-Sharkawy A.M. et al., 2015]. Обнаружено, что у пациентов в критическом состоянии двумя наиболее частыми причинами ОПП являются сепсис и гиповолемиа [Hoste E.A. et al., 2015]. Было продемонстрировано, что у пациентов с гиперосмолярной дегидратацией в 4 раза чаще развивается ОПП в течение 12-24 часов после поступления в стационар и на 60% больше 30-дневная летальность по сравнению с эугидратированными госпитализированными в стационар пациентами [El-Sharkawy A.M. et al., 2020]. Однако в исследовании T. Saotome причинно-следственная связь между периодической ишемией и развитием новых ОПП отрицается [Saotome T. et al., 2010].

Следует упомянуть об исследовании EPILAT-IRA Study по изучению эпидемиологии ОПП у жителей Латинской Америки и стран Карибского бассейна. В ходе исследования выявлено, что дегидратация, нефротоксические препараты и шок были самыми частыми причинами ОПП, а внебольничное ОПП было наиболее распространённой формой (62%) [Lombardi R. et al., 2019].

Со времени начала COVID-19 в ряде исследований в качестве предиктора развития ОПП есть упоминания о дегидратации и гиповолемии [Głowacka M. et al., 2021; Tarragón B. et al., 2021; Tzoulis P. et al., 2021]. Связь дегидратации с ОПП была показана С. L. Chapman с соавт., Н. Scholz с соавт., М. С. Houser с соавт. [Chapman C.L. et al., 2020; Houser M.C. et al., 2021; Scholz H. et al., 2021].

В работе J. S. Chavez-Iñiguez с соавт. упоминается о симптомах, которые потенциально могут быть причинами ОПП на догоспитальном этапе при COVID-19: возникающие за несколько дней до госпитализации лихорадка, кашель, анорексия, диарея, слабость [Chavez-Iñiguez J. S. et al., 2021].

Признано, что в ряде случаев коррекция внутрисосудистой гиповолемии является ключевым компонентом профилактики и лечения ОПП, однако существует много требующих уточнения вопросов [Teixeira C. et al., 2013; Perner A. et al., 2017]. Чрезмерное введение жидкости связано с неблагоприятными исходами, включая прогрессирование ОПП [Raimundo M. et al., 2015]. При

септическом шоке к первичным физиологическим явлениям относятся артериальная и венозная дилатация, которая не восстанавливается введением жидкости. Кроме того, тромбоз микрососудов, повреждение эндотелия и выделение гликокаликса приводят к аномальной микроциркуляции и к усилению капиллярной проницаемости [Lee W.L. et al., 2010], снижая потенциальное преимущество жидкостей.

Таким образом, приведённые в научной литературе данные показывают, что вопрос поражения почек, в том числе при инфекционных заболеваниях, изучается в течение длительного времени. Поражение почек вирусом SARS-CoV-2 может осуществляться прямым и опосредованными механизмами, клинически выражаться в виде острого повреждения почек. ОПП при COVID-19 ухудшает прогноз и повышает летальность. Вероятно, на ближайший и отдалённый прогнозы при ОПП и COVID-19 значимо влияние дегидратации. Изучение методов ранней диагностики через исследование фенотипов острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции является актуальной темой и требует тщательного изучения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн диссертационного исследования

Диссертационное исследование было выполнено на кафедре терапии и профессиональных болезней Медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Базой для проведения исследования являлось ГУЗ «Центральная городская клиническая больница города Ульяновска». Исследование было начато в апреле 2020 года и продолжалось в течение 10 месяцев.

Работа является когортным скрининговым исследованием, выполненным методом сплошной выборки.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов диагноза COVID-19. Диагностика COVID-19 осуществлялась в соответствии с Временными методическими рекомендациями "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 4 [Временные методические рекомендации... Версия 4, 2020]. Диагноз у всех пациентов был подтвержден положительными результатами лабораторных исследований на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

Критерии исключения из исследования. В исследование не вошли пациенты при наличии в анамнезе активных аутоиммунных заболеваний, по поводу которых проводится иммуносупрессивная терапия, онкологических заболеваний, по поводу которых проводится химиотерапия, терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, пациенты в остром периоде инсульта и инфаркта миокарда, пациенты в возрасте менее 18 лет, беременные. Целью наличия в работе критериев исключения – исключить заболевания, при которых нередко развивается ОПП вне связи с COVID-19.

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

В исследование было включено 329 пациентов с подтверждённым случаем COVID-19. В проведённом диссертационном исследовании время от начала развития симптомов до поступления в стационар не превышало 7 дней.

Была сформирована когорта пациентов, среди которых количество пациентов в возрасте от 18 до 59 лет составило 146 (44,38%), лица пожилого и старческого возраста – 183 (55,62%) пациента (Рисунок 1).

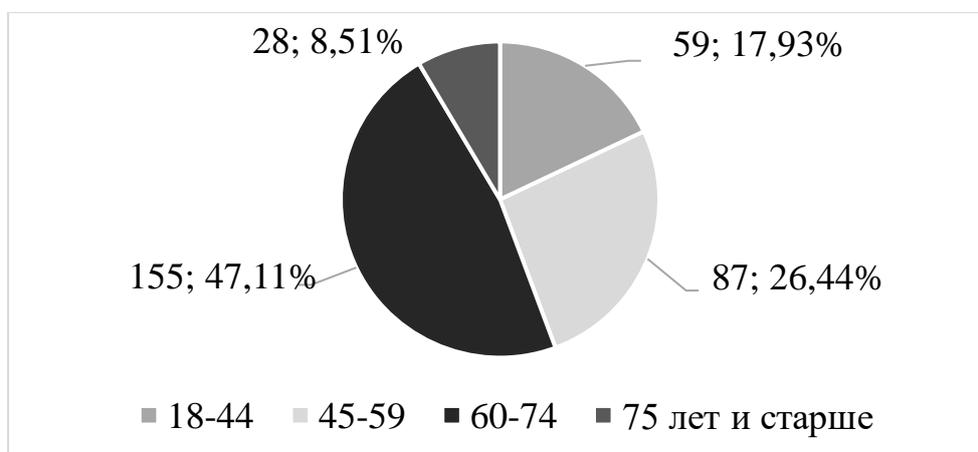


Рисунок 1 - Возрастная характеристика пациентов

Средний возраст обследованных пациентов составил  $58,27 \pm 14,26$  лет. Среди пациентов с COVID-19 преобладали лица старшей возрастной группы.

Гендерная характеристика пациентов: мужчин было 172 (52,28%), женщин - 157 (47,72%) (Рисунок 2).

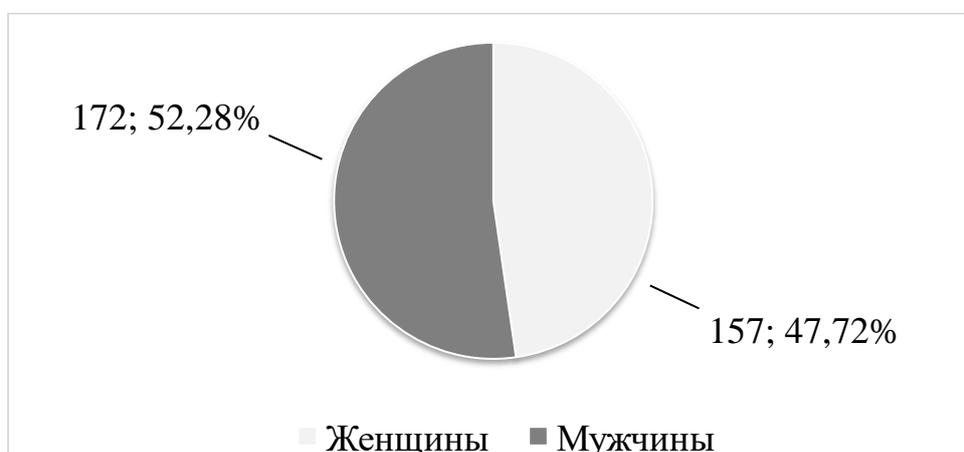


Рисунок 2 - Гендерная структура пациентов

Клиническая характеристика пациентов, основанная на сборе анамнеза, жалоб и физикальных методах обследования, приведена в Таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с COVID-19

Параметр		Всего пациентов, n = 329
Женщины, n (%)		157 (47,72%)
Мужчины, n (%)		172 (52,28%)
Возраст, лет (M±SD)		58,27±14,26
Одышка, n (%)		104 (31,61%)
Слабость, n (%)		199 (60,49%)
Температура, n (%)	37,5°C - 38,0°C	140 (42,55%)
	38,1 °C - 39,0°C	134 (40,73%)
	> 39,0°C	55 (16,72%)
САД, мм рт.ст. (Me[Q1;Q3])		130[120;140]
ДАД, мм рт.ст. (Me[Q1;Q3])		80[70;90]
ЧСС, уд. в мин. (Me[Q1;Q3])		85[77;94]
ЧДД, движений в минуту (Me[Q1;Q3])		22[20;25]
Артериальная гипертензия, n (%)		164 (49,85%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		137 (41,64%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		95 (28,88%)
Сахарный диабет, n (%)		56 (17,02%)
Хроническая болезнь почек, n (%)		49 (14,89%)
ИК Чарлсон, баллы (Me[Q1;Q3])		4[2;5]
Сатурация, % (Me[Q1;Q3])		95[93;96]
Кашель, n (%)		184 (55,32%)
Пневмония, n (%)		309 (93,92%)
Потеря аппетита, n (%)		181 (55,02%)
Тошнота или рвота, n (%)		27 (8,21%)
Боль в животе или дискомфорт в животе, n (%)		46 (13,98%)

## Продолжение Таблицы 1

Диарея, n (%)	20 (6,08%)
Агевзия, n (%)	18 (5,47%)
Аносмия, гипосмия, n (%)	21 (6,38%)
Миалгия, n (%)	75 (22,8%)

Примечания: ИК Чарлсон - индекс коморбидности Чарлсон; ОПП - острое повреждение почек.

На момент госпитализации 296 (89,97%) пациентов имели двустороннюю пневмонию, 13 (3,95%) – одностороннюю пневмонию, у 20 (6,08%) пациентов COVID-19 протекал без пневмонии (Рисунок 3).

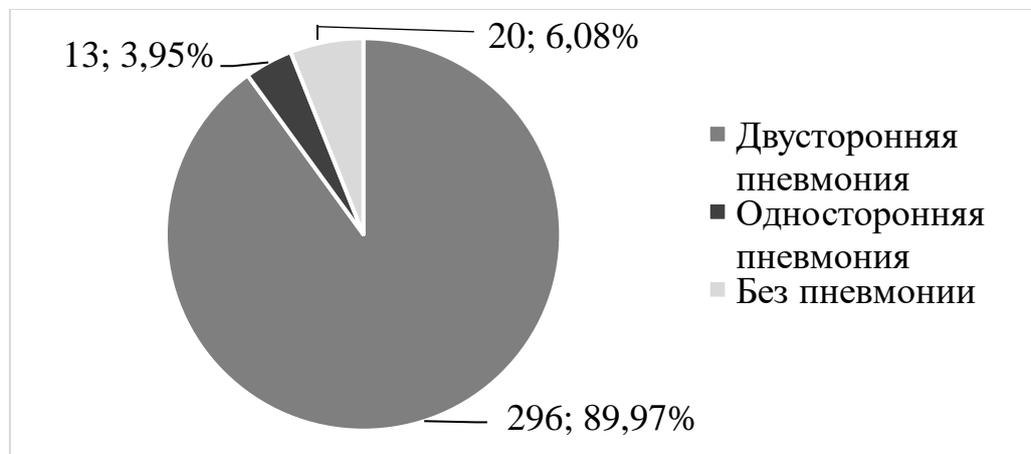


Рисунок 3 - Распределение пациентов с COVID-19 в зависимости от объёма поражения ткани лёгких

Степень поражения легких оценивалась по объему выявленных изменений лёгких по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: стадия КТ-1 (минимальный) - менее 25% объёма, стадия КТ-2 (средний) – 25 - 50% объёма, стадия КТ-3 (значительный) – 50 - 75% объёма, стадия КТ-4 (субтотальный) – более 75% [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7, 2020]. У выживших 310 пациентов КТ-0 выявлен у 20 (6,45%) пациентов, КТ-1 - у 58 (18,71%), КТ-2 – у 178 (57,42%), КТ-3 – у 51 (16,45%), КТ-4 – у 3 (0,97%) пациентов. Среди умерших от новой коронавирусной инфекции 19 пациентов 5 (26,32%) пациентов имели КТ-3, 14 (73,68%) - КТ-4.

Лабораторные параметры госпитализированных с COVID-19 пациентов

представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные параметры пациентов с COVID-19

Параметр	Значение
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	8,0[6,3;11,22]
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	0,64[0,45;1,05]
Нейтрофилы, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	6,51[5,01;9,07]
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	210[176;277]
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л (Me[Q1;Q3])	4,47[4,09;4,86]
Гемоглобин, г/л (Me[Q1;Q3])	125[120;139]
СОЭ, мм/ч (Me[Q1;Q3])	36[24;56]
СРБ, мг/л (Me[Q1;Q3])	57[48;72]
Д-димер, мг/л (Me[Q1;Q3])	1,23[0,58;2,61]
Общий белок, г/л (M±SD)	66,69±7,98
Мочевина, ммоль/л (Me[Q1;Q3])	6,4[4,5;8,5]
Креатинин, мкмоль/л (Me[Q1;Q3])	90[80,7;116,88]
АЛТ, ЕД/л (Me[Q1;Q3])	29[20,0;42,7]
АСТ, ЕД/л (Me[Q1;Q3])	31,7[22;43]
Билирубин общий, мкмоль/л (Me[Q1;Q3])	10[7,9;13,6]
Глюкоза, ммоль/л (Me[Q1;Q3])	5,6[4,9;6,62]
Натрий, ммоль/л (M±SD)	138,05±3,25
Калий, ммоль/л (M±SD)	4,15±0,66
Протеинурия, n (%)	105(31,92%)
Гематурия, n (%)	42(12,77%)
Лейкоцитурия, n (%)	37(11,25%)

### 2.3. Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось комплексное обследование, состоявшее из клинического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований.

### **2.3.1. Расспрос пациента и физические методы исследования**

При расспросе пациента обращали внимание на жалобы при поступлении в стационар. Изучался анамнез болезни, оценивались эпидемиологические данные по COVID-19. Исследовались анамнестические данные, наличие хронических заболеваний. Оценивалось общее состояние пациента, проводилась аускультация органов грудной клетки.

### **2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования**

Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом теста на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции на базе клинко-диагностической лаборатории. Оценка клинических характеристик пациентов проводилась по данным жалоб, анамнеза, осмотра и физикального обследования, проведённым по стандартным методикам и представленным в медицинской документации. У всех пациентов проводились общеклинические и лабораторные обследования. Показатели крови, включая креатинин, мочевины, натрий, калий, глюкозу, анализировались при поступлении в стационар, на 3 и 7 дни госпитализации. Исследование крови производилось на гематологическом анализаторе SYSMEX XT-4000i, биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480. Для анализа мочи использовался аппарат Uriscan Optima. У всех пациентов оценивался диурез.

Всем пациентам определялся индекс коморбидности Чарлсон (ИК Чарлсон). Для пациентов при расчёте ИК Чарлсон в параметр «умеренная, тяжёлая болезнь почек» дополнительно включали хроническую болезнь почек, при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось [Ефремова Е.В. и др., 2019].

Острое повреждение почек и его стадию диагностировали согласно Рекомендациям KDIGO 2012 года и Российским клиническим рекомендациям по острому повреждению почек 2020 года [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020; KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012]. При увеличении креатинина в 1,5–1,9 раза по сравнению с

исходным уровнем или повышении на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 часов - 7 суток диагностировали 1 стадию ОПП, при увеличении в 2–2,9 раза – 2 стадию, при увеличении в 3 и более раза или  $\geq 353,6$  мкмоль/л или при начале заместительной почечной терапии – 3 стадию ОПП [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020].

Диагноз внебольничного ОПП устанавливался при снижении уровня сывороточного креатинина в 1,5 и более раза в течение 7 дней от величины при поступлении в стационар; внутрибольничное ОПП устанавливалось при повышении уровня креатинина на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов или при нарастании в  $\geq 1,5$  раза в течение 7 дней в соответствии с Рекомендациями KDIGO (2012) и Российскими клиническими рекомендациями по острому повреждению почек 2020 года [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020; KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012].

Для уточнения характера ОПП (преренальное, ренальное) рассчитан показатель отношения азота мочевины к креатинину крови (АМК/Кр). И азот мочевины крови, и креатинин крови выражены в мг/дл поскольку большинство источников научной литературы оперирует данными параметрами в указанной системе единиц. При значении АМК/Кр  $> 20$  диагностировалось преренальное ОПП [Agrawal M. et al., 2000].

Концентрация азота мочевины крови рассчитывалась по формуле, с исходным значением мочевины крови, выраженным в ммоль/л, с использованием коэффициента преобразования 0,357. Коэффициент был рассчитан с учётом молекулярной массы вещества и единиц измерения, то есть:  $10/28 = 0,357$ .

Азот мочевины крови (мг/дл) = Мочевина крови (ммоль/л) / 0,357.

Нормальные значения мочевины были выбраны в пределах 2,4 – 8,3 ммоль/л, нормальные значения азота мочевины – в пределах 4,8 – 23,4 мг/дл.

У пациентов в стабильном состоянии при выписке из стационара производилось вычисление расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI Creatinine Equation (2021) с применением электронного калькулятора (URL: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator)).

Расчётная сывороточная осмолярность была рассчитана с использованием уравнения Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., Krahn J., 2005; Volkert D. et al. 2019]:

Расчётная сывороточная осмолярность [мОсм/л] =  
 $1,86 \times (\text{Na}^+ [\text{ммоль/л}] + \text{K}^+ [\text{ммоль/л}]) + 1,15 \times \text{глюкоза} [\text{ммоль/л}] + \text{мочевина} [\text{ммоль/л}] + 14.$   
 Где  $\text{Na}^+$  [ммоль/л] – концентрация натрия крови, выраженная в ммоль/л,  $\text{K}^+$  [ммоль/л] – концентрация калия крови, выраженная в ммоль/л, глюкоза [ммоль/л] – концентрация глюкозы крови, выраженная в ммоль/л, мочевины [ммоль/л] – концентрация мочевины крови, выраженная в ммоль/л.

Из инструментальных методов проводились термометрия, пульсоксиметрия, компьютерная томография лёгких, УЗИ лёгких, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований в соответствии с Временными методическими рекомендациями "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версии 4 (2020 год). Степень тяжести состояния пациента определяли в соответствии с Временными методическими рекомендациями "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 5 (2020 год) [Временные методические рекомендации... Версия 5, 2020].

#### **2.4. Методы статистической обработки**

Данные диссертационной работы были статистически обработаны с использованием программ StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и «Statistics. Версия 12» (США). Использовались методы описательной и сравнительной статистики. Для каждой выборки характер распределения количественных признаков проверялся на подчинение закону нормального распределения, используя  $W$  - критерий Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's  $W$ -test) (при количестве участников исследования менее 50) и критерий Колмогорова-Смирнова (при числе количестве участников исследования более 50). При нормальном распределении количественных показателей данные выражались в

виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные выражались медианой ( $Me$ ) и 25, 75 перцентилями ( $Me[Q1;Q3]$ ). Для сравнения групп использовался  $t$  - критерий Стьюдента при нормальном распределении,  $U$  - критерий Манна – Уитни при распределении, отличном от нормального. Для сравнения двух групп по количественному показателю, при нормальном распределении и неравных дисперсиях, использовался  $t$  - критерий Уэлча. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались при нормальном распределении показателей с помощью коэффициента корреляции Пирсона, при ненормальном распределении показателей - коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая значимость различий по качественному бинарному признаку между пациентами в рассматриваемых группах оценивалась при помощи  $\chi^2$ . Если количество наблюдений в одной из групп было менее 5 при составлении таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера.

Для количественного описания тесноты связи между признаками рассчитывалось отношение шансов (ОШ). С целью проецирования возможных ОШ рассчитывались границы 95% ДИ. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для оценки влияния нескольких независимых переменных на зависимую категориальную переменную применяли множественную логистическую регрессию. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, был использован метод анализа ROC-кривых. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. О качестве модели судили по Экспертной шкале оценок площади под ROC-кривой [Ковалёв А.А. и др., 2020]. Статистически значимыми различия между сравниваемыми показателями считались при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Частота, клинические варианты острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции, влияние на внутрибольничную летальность

ОПП диагностировано у 70 (21,28%) пациентов. Частота ОПП отображена на Рисунке 4.

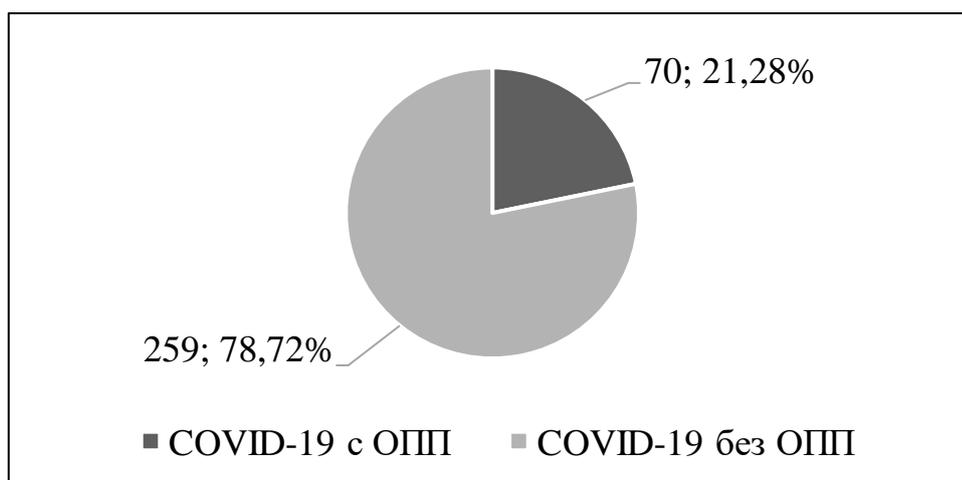


Рисунок 4 - Распределение пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия острого повреждения почек

Примечание: ОПП - острое повреждение почек.

Клинические показатели пациентов, имеющих ОПП, в сравнении с соответствующими параметрами пациентов, не имеющих ОПП, при поступлении в стационар, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 с учетом наличия острого повреждения почек

Исходные параметры	Всего пациентов, n = 329		p
	Пациенты с ОПП, n = 70	Пациенты без ОПП, n = 259	
Пол, n (%)	Мужской	38 (54,29%)	0,71
	Женский	32 (45,71%)	

Продолжение Таблицы 3

Возраст, лет (M±SD)		64,99±13,29	56,45±13,99	<0,001
Одышка, n (%)		26 (37,14%)	78 (30,12%)	0,008
Слабость, n (%)		42 (60%)	157 (60,62%)	0,9
Температура, n (%)	37,5°С - 38,0°С	19 (27,14%)	121 (46,72%)	0,004
	38,1 °С - 39,0°С	38 (54,29%)	96 (37,07%)	0,01
	> 39,0°С	13 (18,57%)	42 (16,22%)	0,6
САД, мм рт.ст. (Me[Q1;Q3])		121[110,5;138,75]	130[120;140]	0,1
ДАД, мм рт.ст. (Me[Q1;Q3])		75[70;80]	80[74;90]	<0,001
ЧСС, уд. в мин. (Me[Q1;Q3])		88[82;95]	84[75,5;92]	<0,003
ЧДД, движений в минуту (Me[Q1;Q3])		29[22;33,75]	22[20;24]	<0,001
Сатурация, % (Me[Q1;Q3])		94[92;95]	95[94;96]	<0,001
Кашель, n (%)		37 (52,86%)	147 (56,76%)	0,56
Пневмония, n (%)		70 (100%)	239 (92,28%)	0,017
Потеря аппетита, n (%)		49 (70%)	132 (50,97%)	0,005
Тошнота или рвота, n (%)		9 (12,86%)	18 (6,95%)	0,11
Боль в животе или дискомфорт в животе, n (%)		12 (17,14%)	34 (13,13%)	0,39
Диарея, n (%)		6 (8,57%)	14 (5,41%)	0,33
Агевзия, n (%)		5 (7,14%)	13 (5,02%)	0,49
Аносмия, гипосмия, n (%)		7 (10%)	14 (5,41%)	0,16
Миалгия, n (%)		19 (27,14%)	56 (21,62%)	0,33
ИКЧ, баллы (Me[Q1;Q3])		5[4;6]	3[2;4]	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)		44 (62,86%)	120 (46,33%)	0,015
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		43 (61,43%)	94 (36,29%)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		28 (40%)	67 (25,87%)	0,02

## Продолжение Таблицы 3

Хроническая болезнь почек, n (%)	19 (27,14%)	30 (11,58%)	0,002
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (28,57%)	36 (13,9%)	0,004
Механическая вентиляция лёгких			
- неинвазивная, n (%)	22 (31,43%)	62 (23,94%)	0,2
- инвазивная, n (%)	6 (8,57%)	19 (7,34%)	0,68
Длительность госпитализации, дни (Me[Q1;Q3])	17[15;19]	13[12;15]	<0,001

Примечания: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИК Чарлсон - индекс коморбидности Чарлсон; ОПП – острое повреждение почек; САД – систолическое артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты лабораторных методов исследования пациентов с COVID-19 с учётом наличия ОПП представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты лабораторных исследований групп пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от наличия или отсутствия острого повреждения почек

Параметр	Группы пациентов с COVID-19		p
	Пациенты с ОПП, n=70	Пациенты без ОПП, n=259	
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	9,84[8,33;12,6]	7,66[5,88;10,1]	<0,001
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	0,64[0,45;1,05]	0,99[0,56;1,4]	<0,001
Нейтрофилы, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	8,61[6,9;10,74]	6,06[4,81;8,39]	<0,001
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me[Q1;Q3])	200,5[165;248,5]	213[178,5;283]	0,05
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л (Me[Q1;Q3])	4,33[4,02;4,58]	4,51[4,14;4,91]	0,024
Гемоглобин, г/л (Me[Q1;Q3])	123[118;128]	126[120;141]	0,01
СОЭ, мм/ч (M±SD; Me[Q1;Q3])	52,84±27,02	36[21,5;55]	<0,001

Продолжение Таблицы 4

СРБ, мг/л (Ме[Q1;Q3])	89,5[60,5;103]	56[48;60]	<0,001
Д-димер, мг/л (Ме[Q1;Q3])	2,77[0,9;3,66]	1,13[0,55;2,18]	<0,001
Общий белок, г/л (M±SD)	66,08±7,13	66,85±8,2	0,44
Мочевина, ммоль/л (Ме[Q1;Q3])	8,8[6,68;11,88]	5[3,5;6,5]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л (Ме[Q1;Q3])	120,2[118;139,5]	86[72;95]	<0,001
АЛТ, ЕД/л (Ме[Q1;Q3])	32,45[20,88;47,3]	29[19,45;41,6]	0,13
АСТ, ЕД/л (Ме[Q1;Q3])	33,95[25,4;46,23]	30,8[21,4;42]	0,02
Билирубин общий, мкмоль/л (Ме[Q1;Q3])	10,2[8,2;13,7]	9,9[7,7;13,6]	0,58
Глюкоза, ммоль/л (Ме[Q1;Q3])	5,5[4,93;6,64]	5,63[4,89;6,61]	0,56
Натрий, ммоль/л (M±SD)	137,86±3,29	138,1±3,25	0,35
Калий, ммоль/л (M±SD)	4,26±0,67	4,12±0,65	0,13
Протеинурия, n (%)	31 (44,29%)	74 (28,57%)	0,01
Гематурия, n (%)	13 (18,57%)	29 (11,2%)	0,1
Лейкоцитурия, n (%)	11 (15,71%)	26 (10,04%)	0,18

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Среди 70 пациентов с острым повреждением почек у 58 (82,86%) повышение креатинина наблюдалось при поступлении в стационар с последующим снижением во время госпитализации – «внебольничное ОПП», у 12 (17,14%) пациентов повышение уровня креатинина сыворотки наблюдалось во время лечения в стационаре - «внутрибольничное ОПП».

Учитывая возможное влияние на COVID-19 повышенной экспрессии АПФ-2, фармакологических препаратов или компенсаторных изменений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [Zheng Y.Y., 2020], проанализирована лекарственная терапия, которую получали пациенты на амбулаторном этапе

непосредственно перед поступлением в стационар.

Медикаментозная терапия пациентов с COVID-19 до госпитализации в стационар представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - Медикаментозная терапия пациентов с COVID-19 до госпитализации

Название группы лекарственных препаратов	Группы пациентов с COVID-19		p
	Пациенты с ОПП, n=70	Пациенты без ОПП, n=259	
иАПФ/ БРА-II, n (%)	34 (48,57%)	91 (35,14%)	0,04
БКК, n (%)	8 (11,43%)	17 (6,56%)	0,17
Бета-адреноблокаторы, n (%)	18 (25,71%)	54 (20,85%)	0,38
Тиазидные диуретики, n (%)	6 (8,57%)	18 (6,95%)	0,64
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов, n (%)	12 (17,14%)	32 (12,36%)	0,3
Петлевые диуретики, n (%)	5 (7,14%)	10 (3,86%)	0,24
Антикоагулянты, n (%)	4 (5,71%)	7 (2,7%)	0,21
Антиагреганты, n (%)	24 (34,29%)	57 (22,01%)	0,04
Сахароснижающие препараты, n (%)	20 (28,57%)	34 (13,13%)	0,002
НПВП, n (%)	36 (51,43%)	161 (62,16%)	0,1

Примечания: БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОПП – острое повреждение почек

Противовирусную терапию до поступления в стационар получали 211 (64,13%) пациентов, антибактериальную – 56 (17,02%).

Среди 70 пациентов с COVID-19 у 12 (17,14%) пациентов повышение уровня креатинина сыворотки крови наблюдалось во время лечения в стационаре - «внутрибольничное ОПП», у 58 (82,86%) – повышение креатинина наблюдалось до госпитализации в стационар – «внебольничное ОПП».

Следует отметить превалирование внебольничного ОПП над внутрибольничным ОПП. Это, вероятно, обусловлено целым рядом факторов риска догоспитального этапа: обильное потоотделение при лихорадке, у некоторых пациентов рвота и диарея, тошнота, обонятельные и вкусовые нарушения, отсутствие аппетита, недостаточный питьевой режим, тахипноэ, кашель, слабость и, как следствие, развитие дегидратации.

ОПП 1 стадии имело место у 55 (78,57%) пациентов, 2 стадии - у 11 (15,71%), 3 стадии – у 4 (5,71%) пациентов (Рисунок 5).

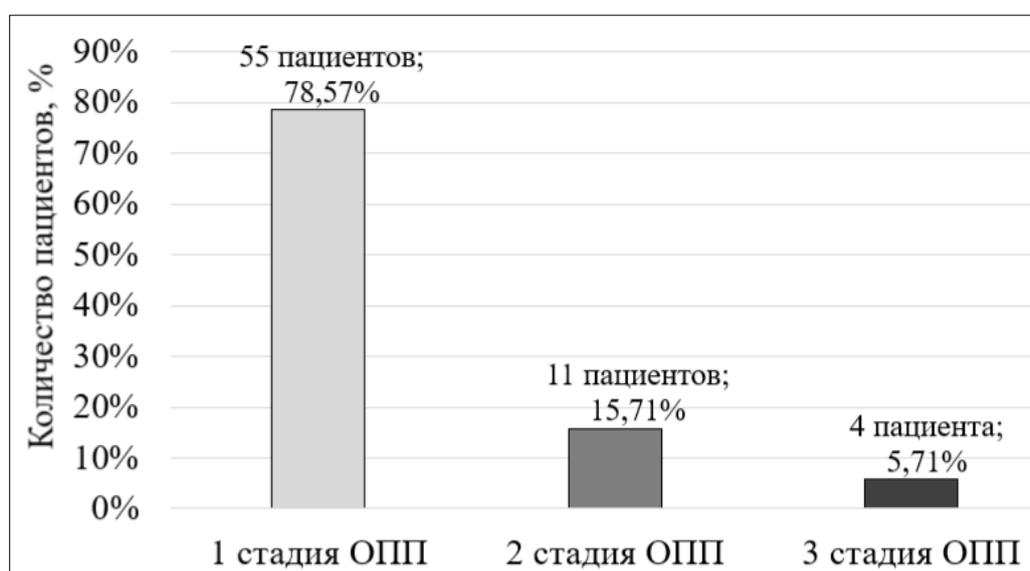


Рисунок 5 – Распределение по тяжести острого повреждения почек пациентов, госпитализированных с COVID-19

При этом среди 58 пациентов с внебольничным ОПП 1 стадия выявлена у 47 (81,03%) пациентов, 2 стадия - у 8 (13,79%) пациентов, 3 стадия – у 3 (5,17%) пациентов. Среди 12 пациентов с внутрибольничным ОПП 1 стадия выявлена у 8 (66,67%) пациентов, 2 стадия – у 3 (25%) пациентов, 3 стадия – у 1 (8,33%) пациента.

При оценке степени поражения легких по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки среди пациентов с ОПП и COVID-19 у 7 (10%) пациентов диагностирована КТ-1, у 42 (60%) – КТ-2, у 16 (22,86%) – КТ-3, у 5 (7,14%) – КТ-4.

Белок в моче определялся у 121 (36,78%) пациента. Среди них у 105 (86,78%)

пациентов белок определялся при поступлении в стационар, у 16 (13,22%) – во время госпитализации в стационаре. Среди пациентов с протеинурией 31 (23,66%) имели ХБП, из них у 9 (29,03%) развилось ОПП - «ОПП на ХБП».

Гематурия обнаружена у 48 (14,59%) пациентов, среди которых у 42 (87,5%) пациентов – при поступлении в стационар, у 6 (12,5%) пациентов гематурия развилась во время нахождения в стационаре. Среди пациентов с диагностированной гематурией при поступлении у 14 (29,17%) было ХБП, а у 5 из них (35,71%) – «ОПП на ХБП».

Лейкоцитурия диагностирована у 41 (12,46%) пациента, на догоспитальном этапе - у 37 (90,24%). У 2 (4,88%) пациентов была ХБП и было диагностировано «ОПП на ХБП».

Следует отметить высокий уровень летальности среди пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (52% против 1,97% среди пациентов без ИВЛ,  $p < 0,001$ ). При этом среди пациентов с COVID-19 и ОПП 22 (31,43%) пациента нуждались в неинвазивной механической вентиляции лёгких, среди пациентов без ОПП – 62 (23,94%) пациента ( $p=0,2$ ). Среди пациентов с COVID-19 и ОПП 6 (8,57%) пациентов нуждались в инвазивной механической вентиляции лёгких, среди пациентов без ОПП – 19 (7,34%) ( $p=0,68$ ).

Потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ) при COVID-19 составила 1,22% (4 пациента с 3 стадией ОПП). Среди них 3 пациента с внебольничным ОПП и 1 пациент с внутрибольничным ОПП. Среди пациентов с внебольничным ОПП, которым потребовалась ЗПТ умерли 2, с внутрибольничным ОПП на ЗПТ умер 1 пациент.

Внутрибольничная летальность составила 5,78%, при этом у пациентов с COVID-19 и ОПП - 12,86%, без ОПП – 3,86% ( $\chi^2 = 8,196$ ,  $p = 0,005$ ). Относительный риск смерти при наличии ОПП составил 3,67, 95% ДИ [1,43;9,43]. Длительность госпитализации составила у больных с ОПП 17[15;19] и у больных без ОПП- 13[12;15] дней ( $p<0,001$ )

Таким образом, ОПП было диагностировано почти у четверти пациентов с COVID-19, из них более чем у 80% ОПП развивалось на догоспитальном этапе.

Среди пациентов с ОПП у большинства развивалось ОПП 1 стадии. Наличие ОПП у пациентов с COVID-19 значительно повышало летальность.

### 3.2. Фенотипы острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

#### 3.2.1. Преренальное острое повреждение почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Учитывая проявления болезни на амбулаторном этапе для уточнения характера ОПП (преренальное, ренальное) рассчитан показатель отношения азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр). При значениях АМК/Кр > 20 определяли преренальное ОПП [Agrawal M. et al., 2000].

Среди пациентов с COVID-19 отношение АМК/Кр составило 15,1[12,04; 19,21], при этом у пациентов с COVID-19 и ОПП отношение АМК/Кр было равным 16,62[13,12;20,26], у пациентов без ОПП составило 14,67[11,57;19,13] ( $p=0,08$ ). Среди 58 пациентов с внебольничным ОПП отношение АМК/Кр > 20 в день госпитализации наблюдалось у 16 (27,59%), среди 12 пациентов с внутрибольничным ОПП отношение АМК/Кр > 20 - только у 1 (8,33%) пациента (Рисунок 6).

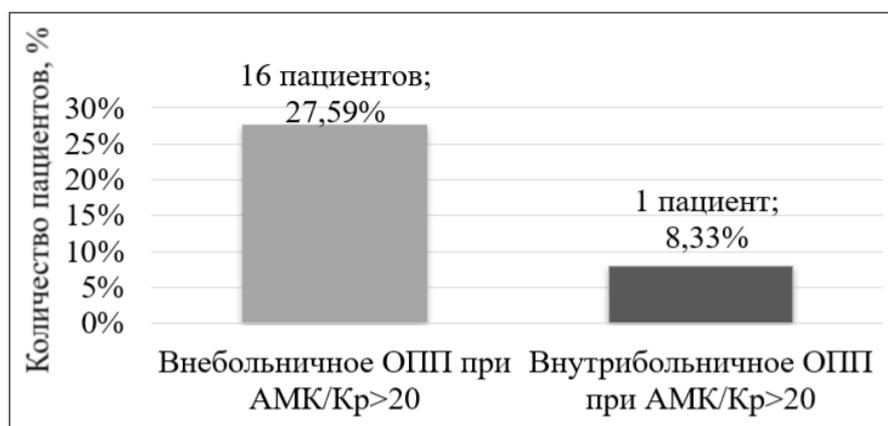


Рисунок 6 – Частота внебольничного и внутрибольничного острого повреждения почек среди пациентов с высоким значением отношения АМК/Кр

Примечания: АМК/Кр – отношение азота мочевины крови к креатинину крови; ОПП – острое повреждение почек.

Отношение АМК/Кр у пациентов с внебольничным преренальным ОПП составило 24,45[23,32;25,18].

Причинами преренального ОПП при COVID-19 на догоспитальном этапе могут быть гиповолемия и/или дегидратация, внутривисочечная вазомодуляция/шунтирование, в частности, приём лекарственных препаратов (НПВП, иАПФ/АРА), снижение сердечного выброса, системная вазодилатация (при синдроме системного воспалительного ответа, сепсисе) [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020].

У пациентов с внебольничным ОПП 1 стадии отношение АМК/Кр составило 17,1[13,5;21,28], у пациентов 2 стадии – 15,81[13,71;19,48], у пациентов 3 стадии – 6,55[6,52;7,78]. У пациентов с внутривисочечным ОПП 1 стадии отношение АМК/Кр составило 16,36[10,03;19,4], 2 стадии – 15,58[14,33;24,07], 3 стадии (1 пациент) – 9,52.

Клинические особенности заболевания и высокая частота преренального характера ОПП на догоспитальном этапе позволяют предположить дегидратацию как причину преренального ОПП. В связи с чем у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар для выявления дегидратации была вычислена расчётная осмолярность сыворотки крови, как индикатора водного статуса, свидетельствующего о сохранении или расстройстве динамического равновесия воды в организме.

### **3.2.2. Диагностика дегидратации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией**

В данном исследовании расчётная осмолярность сыворотки крови вычислялась по уравнению Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., J. Krahn J, 2005; Volkert D. et al., 2019].

В общей группе пациентов при госпитализации расчётная осмолярность составила  $292,22 \pm 5,16$  мОсм/л, у пациентов с ОПП -  $295,12 \pm 5,29$  мОсм/л, у пациентов без ОПП -  $291,43 \pm 4,84$  мОсм/л ( $p < 0,001$ ). В настоящем исследовании гиперосмотический синдром (значения осмолярности, превышающие 320 мОсм/л)

при COVID-19 не наблюдали ни у одного пациента. Сравнение параметра расчётной осмолярности сыворотки крови по наличию ОПП при COVID-19 представлен на Рисунке 7.

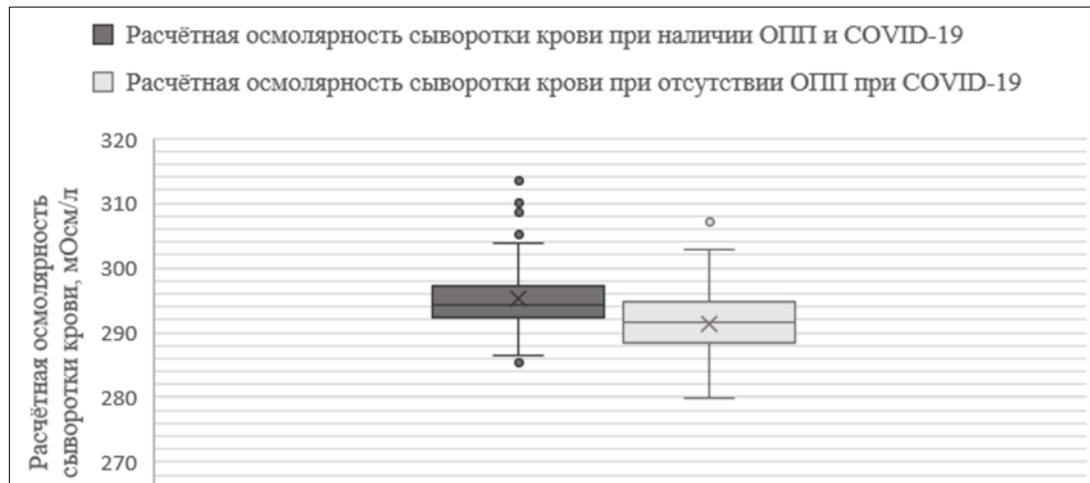


Рисунок 7 – Расчётная осмолярность сыворотки крови пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия и отсутствия острого повреждения почек ( $p < 0,001$ )  
Примечание к Рисунку 7: ОПП – острое повреждение почек.

При оценке развития ОПП в зависимости от расчётной осмолярности сыворотки крови с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 8.

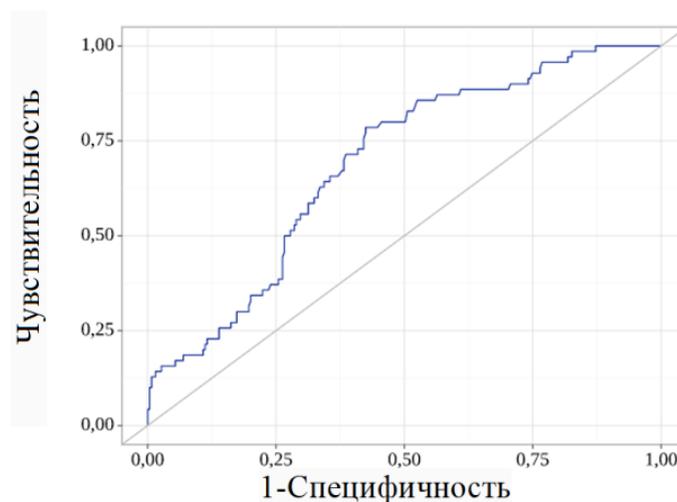


Рисунок 8 - ROC-кривая, характеризующая связь между расчётной осмолярностью сыворотки крови с острым повреждением почек у пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 9).

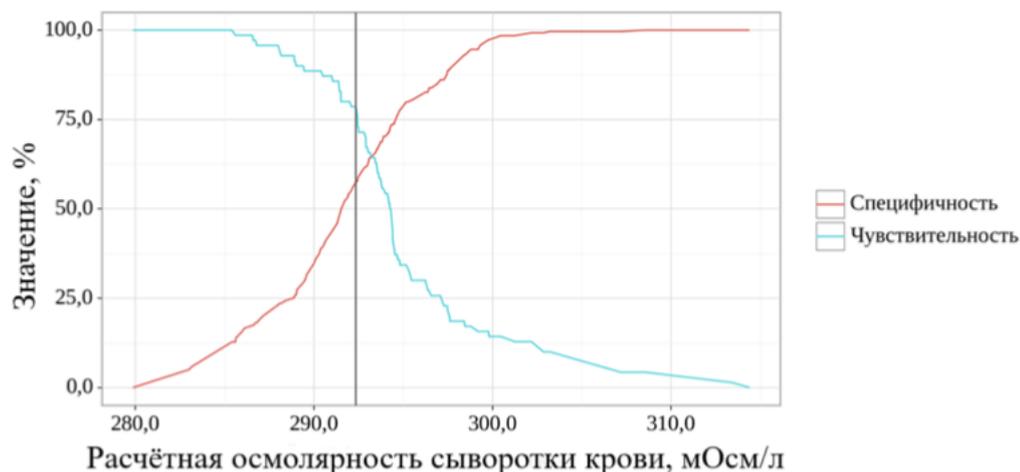


Рисунок 9 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития острого повреждения почек в зависимости от расчётной осмолярности сыворотки крови у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,689 \pm 0,038$  с 95% ДИ [0,615;0,764]. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение показателя расчётной осмолярности сыворотки крови (в мОсм/л) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 292,35. Таким образом, наличие ОПП можно прогнозировать при значении показателя расчётной осмолярности сыворотки крови, превышающей или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,6% и 57,5%, соответственно.

У 58 пациентов с внебольничным ОПП расчётная осмолярность при поступлении в стационар составила  $295,6 \pm 5,64$  мОсм/л, у 12 пациентов с внутрибольничным ОПП –  $293,01 \pm 2,23$  мОсм/л ( $p=0,1$ ). У 23 (39,66%) пациентов с внебольничным ОПП значения расчётной осмолярности превышали или были равны 295 мОсм/л, у 10 (17,24%) – превышали или были равны 300 мОсм/л. У пациентов с внебольничным ОПП 1 стадии значение осмолярности составило  $294,5 \pm 4,9$  мОсм/л, у пациентов 2 стадии –  $299,33 \pm 7,48$  мОсм/л, у пациентов 3 стадии –  $302,12 \pm 3,31$  мОсм/л. При объединении 2 и 3 стадий в группу с «тяжёлым течением» внебольничного ОПП ( $300,1 \pm 6,56$  мОсм/л) и сравнении с 1 стадией

внебольничного ОПП ( $294,5 \pm 4,9$  мОсм/л), «нетяжёлого течения», осмолярность достоверно отличалась ( $p=0,006$ ).

Проведен анализ зависимости показателя внебольничного ОПП от расчётной осмолярности сыворотки крови. Обнаружено, что при поступлении в стационар значения расчётной осмолярности сыворотки крови пациентов, имевших внебольничное ОПП, достоверно отличалось от расчётной осмолярности сыворотки крови пациентов без ОПП ( $p<0,001$ ).

Среди 58 пациентов со внебольничным ОПП у 16 (27,59%) пациентов с преренальным ОПП расчётная осмолярность составила  $298,71 \pm 5,35$  мОсм/л, у 13 (81,25%) пациентов значения равнялись или превышали 295 мОсм/л, у 6 пациентов (37,5%) – 300 мОсм/л (Рисунок 10). При сравнении по величине расчётной осмолярности сыворотки крови пациентов исследования с внебольничным преренальным ОПП и пациентов исследования с внебольничным непрерывным (ренальным) ОПП ( $294,36 \pm 5,33$  мОсм/л) получены статистически достоверные отличия ( $p=0,003$ ).

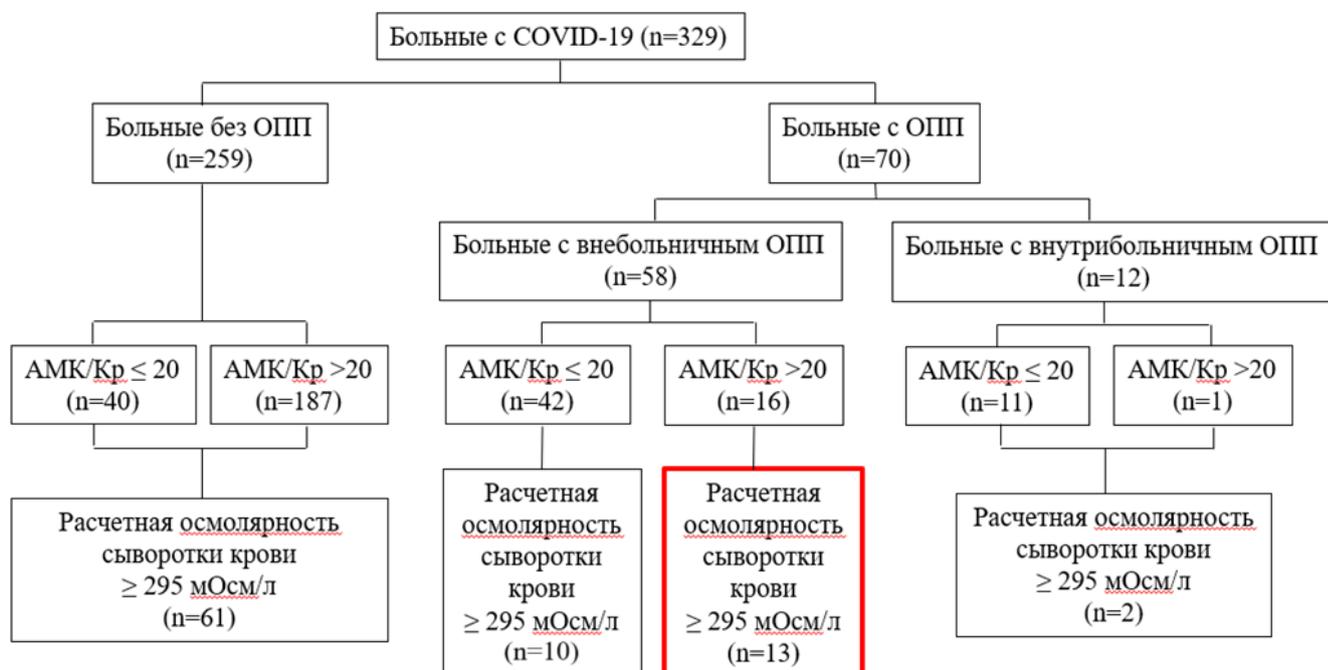


Рисунок 10 - Распространённость дегидратации среди пациентов с COVID-19

Примечания: АМК/Кр – отношение азота мочевины крови к креатинину крови; ОПП – острое повреждение почек.

Среди 86 (26,14%) пациентов с COVID-19 и с осмолярностью 295 мОсм/л и выше ОПП развилось у 25 (29,07%) пациентов. Среди 15 (4,56%) пациентов с осмолярностью 300 мОсм/л и выше ОПП развилось у 10 (66,67%). При принятии в качестве референсного значения величины расчётной осмолярности 300 мОсм/л развитие внебольничного ОПП можно спрогнозировать с чувствительностью 66,67% и специфичностью 80,9% ( $p < 0,001$ ).

Распространённость повышенной расчётной осмолярности сыворотки крови и АМК/Кр  $> 20$  среди пациентов с внебольничным ОПП представлена в Таблице 6. Ряд авторов считает, что повышенная величина отношения АМК/Кр является предиктором дегидратации [Lavizzo-Mourey M.D. et al., 1988].

Таблица 6 - Частота встречаемости повышенной расчётной осмолярности сыворотки крови и АМК/Кр  $> 20$  среди пациентов с внебольничным ОПП при COVID-19

Критерий	Пациенты с внебольничным ОПП (n=58)
Расчётная осмолярность $\geq 295$ мОсм/л, n (%)	23 (39,66%)
Расчётная осмолярность $\geq 300$ мОсм/л, n (%)	10 (17,24%)
АМК/Кр $> 20$ , n (%)	16 (27,59%)
Расчётная осмолярность $\geq 295$ мОсм/л и АМК/Кр $> 20$ , n (%)	30 (51,72%)
Расчётная осмолярность $\geq 300$ мОсм/л и АМК/Кр $> 20$ , n (%)	21 (36,21%)

Примечания: АМК/Кр – отношение азота мочевины крови к креатинину крови; ОПП – острое повреждение почек.

Таким образом, было установлено наличие дегидратации среди пациентов с COVID-19 и её вклад в развитие ОПП у больных новой коронавирусной инфекцией.

### 3.3. Факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

#### 3.3.1. Факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, независимо от времени возникновения

Коморбидность больных оценена с помощью модифицированного ИК Чарлсон. В Таблице 7 представлены значения ИК Чарлсон пациентов в зависимости от наличия ОПП при новой коронавирусной инфекции.

Таблица 7 – Значения показателя «Индекс коморбидности Чарлсон» в зависимости от острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Показатель	Категории	ИКЧ				p
		Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	n	
ОПП	Отсутствие ОПП	3	2	4	259	< 0,001*
	Наличие ОПП	5	4	6	70	

Примечание: ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон; ОПП – острое повреждение почек.

При оценке вероятности развития ОПП в зависимости от показателя ИК Чарлсон с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 11.

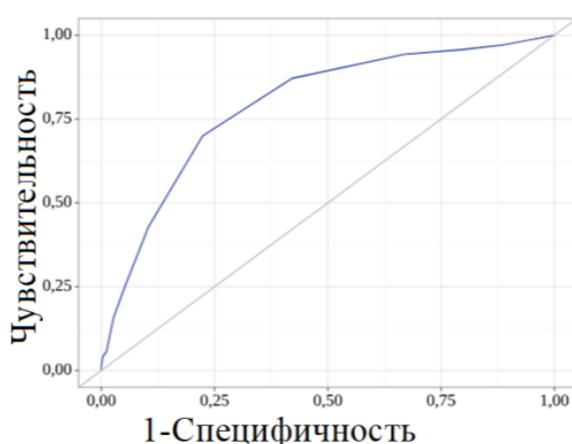


Рисунок 11 - ROC-кривая зависимости вероятности развития острого повреждения почек от индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 12).

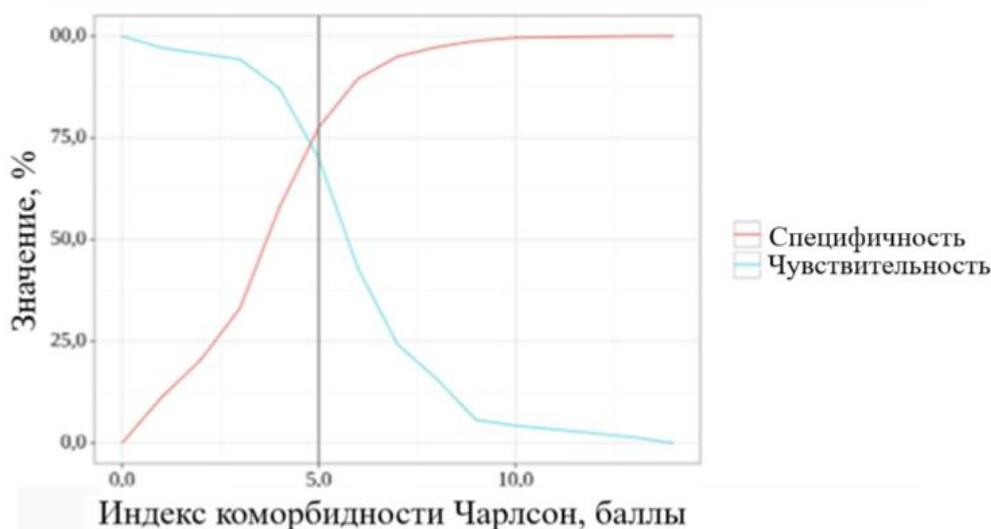


Рисунок 12 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития острого повреждения почек в зависимости от пороговых значений показателя индекса коморбидности Чарлсон

Площадь под ROC-кривой составила  $0,794 \pm 0,034$  с 95% ДИ [0,728;0,86]. Полученная модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение показателя «ИК Чарлсон» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5,0. Наличие ОПП прогнозировалось при значении показателя «ИК Чарлсон» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0% и 77,6%, соответственно.

Таким образом, пациенты с новой коронавирусной инфекцией и ОПП достоверно отличались от пациентов без ОПП по величине индекса коморбидности Чарлсон: ОШ составило 8,086; 95% ДИ [4,488;14,57];  $p < 0,001$ . На основании проведённого анализа в качестве верхнего референсного значения можно выделить 4,0, а величина ИК Чарлсон 5 и более служит предиктором развития ОПП у пациентов с COVID-19.

Проводилось определение независимого характера связи между клинико-лабораторными факторами и развитием ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. На первом этапе проведен однофакторный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной было принято наличие или отсутствие ОПП у

пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Независимыми переменными являлись клинические параметры и биомаркеры, показавшие статистически достоверное различие между группами пациентов с COVID-19 с ОПП и без ОПП. Статистически значимая связь с развитием ОПП выявлена для следующих переменных: ишемической болезни сердца (ОШ 1,91; 95% ДИ [1,1 – 3,32],  $p=0,02$ ), артериальной гипертензии (ОШ 1,96; 95% ДИ [1,139;3,37],  $p=0,015$ ), хронической сердечной недостаточности (ОШ 2,796; 95% ДИ [1,623;4,816],  $p < 0,001$ ), хронической болезни почек (ОШ 2,844; 95% ДИ [1,485;4,447],  $p=0,002$ ), протеинурии (ОШ 2,08; 95% ДИ [1,18;3,49],  $p=0,01$ ), расчётной осмолярности сыворотки крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,689\pm 0,038$  с 95% ДИ [0,615;0,764],  $p < 0,001$ ), СРБ (площадь под ROC-кривой составила  $0,795\pm 0,034$  с 95% ДИ [0,729;0,862],  $p < 0,001$ ), возраста (площадь под ROC-кривой составила  $0,684 \pm 0,038$  с 95% ДИ [0,609;0,758],  $p < 0,001$ ), СОЭ (площадь под ROC-кривой составила  $0,691 \pm 0,038$  с 95% ДИ [0,616;0,766],  $p < 0,001$ ), Д-димера (площадь под ROC-кривой составила  $0,638\pm 0,039$  с 95% ДИ [0,561;0,714],  $p < 0,001$ ), лейкоцитов крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,687\pm 0,038$  с 95% ДИ [0,612;0,761],  $p < 0,001$ ), лимфоцитов крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,627\pm 0,039$  с 95% ДИ [0,55;0,704],  $p = 0,001$ ), нейтрофилов крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,721\pm 0,037$  с 95% ДИ [0,648;0,793],  $p < 0,001$ ), АСТ (площадь под ROC-кривой составила  $0,588\pm 0,039$  с 95% ДИ [0,511;0,666],  $p=0,024$ ), уровня диастолического артериального давления (площадь под ROC-кривой составила  $0,621\pm 0,039$  с 95% ДИ [0,544;0,698],  $p=0,002$ ), ЧСС (площадь под ROC-кривой составила  $0,609\pm 0,039$  с 95% ДИ [0,532;0,687],  $p=0,005$ ), ЧДД (площадь под ROC-кривой составила  $0,753\pm 0,036$  с 95% ДИ [0,683;0,824],  $p < 0,001$ ) (при поступлении в стационар).

Вторым этапом все вышеуказанные параметры, подтвердившие значимую связь с развитием ОПП при новой коронавирусной инфекции в однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Независимые предикторы развития ОПП при новой коронавирусной инфекции, показавшие наиболее достоверное влияние, представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Параметры, независимо ассоциированные с острым повреждением почек при новой коронавирусной инфекции (Результаты многофакторного регрессионного анализа)

Зависимая переменная	Независимые переменные	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Стандартная ошибка	t-критерий	p
ОПП	Расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л	0,016	0,004	4,38	0,00002
	Возраст, лет	0,005	0,001	3,89	0,0001
	СРБ, мг/л	0,006	0,0006	9,7	< 0,00001
	Д-димер, мг/л	0,026	0,01	2,24	0,03

$$R^2 = 0,35; F = 42,96; p < 0,00001$$

Примечания: ОПП – острое повреждение почек; СРБ – С-реактивный белок.

В конечном итоге выявленные параметры - расчётная осмолярность сыворотки крови, СРБ, возраст и Д-димер - были включены в окончательную модель логистической регрессии. Наблюдаемая в прогностической модели зависимость вероятности показателя «ОПП» от показателей «расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л», «возраст пациента, лет», «СРБ, мг/л» и «Д-димер, мг/л» описывается уравнением:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}).$$

Где P – вероятность наличия ОПП, e – основание натурального логарифма (e = 2,7183);  $Z = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$ ; a – константа, a = -5,15;  $X_1 = X_{\text{расчётная осмолярность сыворотки крови}}$  – расчётная осмолярность сыворотки крови (в мОсм/л);  $\beta_1 = 0,016$ ;  $X_2 = X_{\text{возраст пациента}}$  – возраст пациента (лет);  $\beta_2 = 0,005$ ;  $X_3 = X_{\text{СРБ}}$  – СРБ (в мг/л);  $\beta_3 = 0,006$ ;  $X_4 = X_{\text{Д-димер}}$  – Д-димер (в мг/л);  $\beta_4 = 0,026$ .

Подставив результаты указанных показателей пациента в формулу, можно оценить вероятность развития ОПП у пациента с новой коронавирусной инфекцией. Чем ближе значение P будет к 1, тем больше у пациента с новой коронавирусной инфекцией вероятность развития ОПП.

Проведён ROC-анализ для переменной, определяющей наличие/ отсутствие ОПП, в качестве классифицирующей и предикторов (Рисунок 13). Построена

кривая для оценки качества модели.

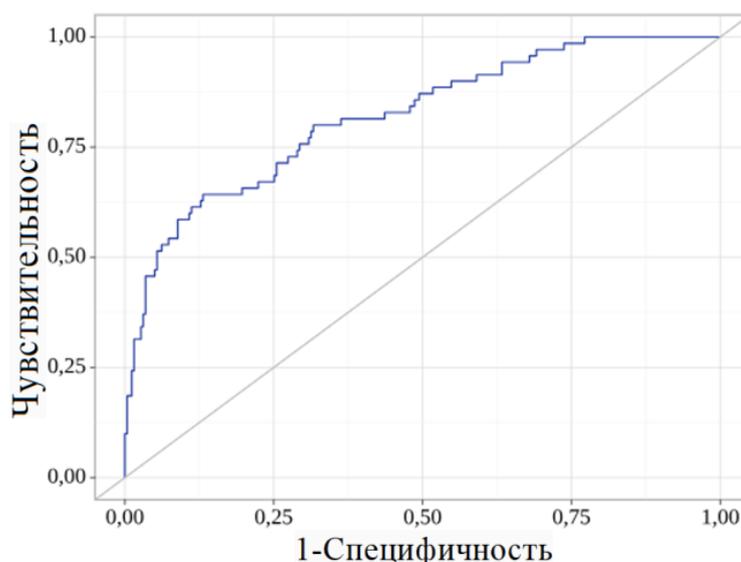


Рисунок 13 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности острого повреждения почек от значения логистической функции P

Проведен анализ чувствительности и специфичности модели, графическое изображение которого представлено на Рисунке 14.

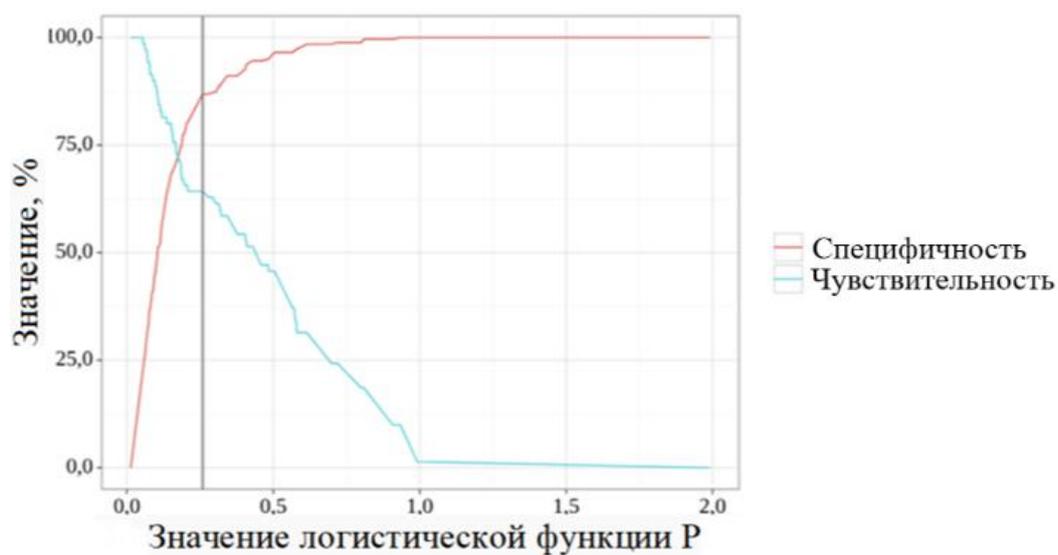


Рисунок 14 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь AUC под ROC-кривой составила  $0,820 \pm 0,032$  с 95% ДИ [0,757;0,883]. Полученная модель показала свою статистическую значимость

( $p < 0,001$ ), качество модели оценено как очень хорошее. Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,259. Наличие ОПП прогнозировалось при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 46,3% наблюдаемой дисперсии показателя "ОПП". Чувствительность и специфичность модели составили 72,9% и 72,6%, соответственно.

Таким образом, в результате совместного включения всех клинико-лабораторных параметров с  $p < 0,05$  в регрессионную модель оказалось, что независимыми предикторами развития острого повреждения почек при COVID-19 являются расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,0001$ ), С-реактивный белок ( $p < 0,0001$ ), возраст ( $p=0,0001$ ) и Д-димер ( $p=0,03$ ) ( $R^2 = 0,35$ ,  $F = 42,96$ ,  $p < 0,00001$ ), чем, таким образом, обосновывается необходимость мониторингования у пациентов с коронавирусной инфекцией данных показателей для прогнозирования поражения почек и проведения своевременных и достаточных профилактических мероприятий.

Учитывая разнородность группы ОПП по времени возникновения, можно предположить влияние различных факторов на развитие внебольничного и внутрибольничного ОПП. В связи с этим был проведён анализ факторов, ассоциированных с наличием внебольничного и внутрибольничного ОПП.

#### **3.4.2. Факторы риска развития внебольничного острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией**

Для выявления факторов риска развития внебольничного ОПП при коронавирусной инфекции путём однофакторного регрессионного анализа были проанализированы и выявлены клинико-лабораторные признаки, ассоциированные с развитием внебольничного ОПП: сахарный диабет (ОШ 2,47; 95% ДИ [1,28;4,77],  $p=0,006$ ), хроническая болезнь почек (ОШ 1,805; 95% ДИ [0,92;3,546],  $p=0,029$ ), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 2,31; 95% ДИ [1,3;4,12],  $p=0,004$ ), возраст ( $p < 0,001$ ), диастолическое артериальное давление (площадь под ROC-

кривой составила  $0,612 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,528;0,695],  $p=0,007$ ), ЧСС (площадь под ROC-кривой составила  $0,597 \pm 0,043$  с 95% ДИ [0,514;0,681],  $p=0,02$ ), ЧДД (площадь под ROC-кривой составила  $0,69 \pm 0,04$  с 95% ДИ [0,61;0,77];  $p < 0,001$ ), расчётная осмолярность сыворотки крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,7 \pm 0,041$  с 95% ДИ [0,621;0,781],  $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), возраст ( $p < 0,001$ ), лейкоциты крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,670 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,588;0,752],  $p < 0,001$ ), нейтрофилы крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,707 \pm 0,041$  с 95% ДИ [0,628;0,787],  $p < 0,001$ ), лимфоциты крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,622 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,539;0,705],  $p=0,004$ ), СОЭ (площадь под ROC-кривой составила  $0,68 \pm 0,041$  с 95% ДИ [0,599;0,761],  $p < 0,001$ ), Д-димер (площадь под ROC-кривой составила  $0,633 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,55;0,716],  $p=0,002$ ), протеинурия (ОШ 2,3; 95% ДИ [1,1;4,6],  $p=0,02$ ) (при поступлении в стационар).

Вторым этапом те из показателей, которые подтвердили в однофакторном анализе наличие значимой ассоциации с развитием внебольничного ОПП при новой коронавирусной инфекции, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Независимые предикторы, показавшие наибольшую достоверность с развитием внебольничного ОПП при новой коронавирусной инфекции, представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Параметры, независимо ассоциированные с внебольничным острым повреждением почек при новой коронавирусной инфекции (Результаты многофакторного регрессионного анализа)

Зависимая переменная	Независимые переменные	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Внебольничное ОПП	Расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л	0,017	0,004	4,7	< 0,00001
	Возраст, лет	0,003	0,001	2,48	0,01
	СРБ, мг/л	0,004	0,0006	6,8	< 0,00001
	Д-димер, мг/л	0,028	0,01	2,47	0,01

$R^2 = 0,25$ ;  $F = 26,87$ ;  $p < 0,0001$

Примечания к Таблице 8: ОПП – острое повреждение почек; СРБ – С-реактивный белок.

По результатам многофакторного регрессионного анализа указанные параметры, в наибольшей степени ассоциированные с развитием внебольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, были включены в окончательную модель прогнозирования развития внебольничного ОПП при новой коронавирусной инфекции. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности показателя «внебольничное ОПП» в зависимости от показателей «расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л», «возраст пациента, лет», «СРБ, мг/л» и «Д-димер, мг/л» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1/(1 + e^{-z}).$$

Где P – вероятность наличия внебольничного ОПП; e – основание натурального логарифма ( $e = 2,7183$ );  $Z = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$ ; a – константа,  $a = -5,3$ ;  $X_1 = X_{\text{расчётная осмолярность сыворотки крови}}$  – расчётная осмолярность сыворотки крови (в мОсм/л);  $\beta_1 = 0,02$ ;  $X_2 = X_{\text{возраст пациента}}$  – возраст пациента (лет);  $\beta_2 = 0,003$ ;  $X_3 = X_{\text{СРБ}}$  – СРБ (в мг/л);  $\beta_3 = 0,004$ ;  $X_4 = X_{\text{Д-димер}}$  – Д-димер (в мг/л);  $\beta_4 = 0,03$ . Стандартизированные коэффициенты регрессии показателей, включенных в уравнение, были примерно равны, что свидетельствовало об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска развития внебольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Подставив результаты указанных показателей пациента с COVID-19 в формулу, можно оценить риск развития внебольничного ОПП. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 29,4% наблюдаемой дисперсии показателя "внебольничное ОПП".

С помощью ROC-анализа, где в качестве классифицирующей переменной было наличие/ отсутствие внебольничного ОПП, построена кривая, оценено качество модели (Рисунок 15).

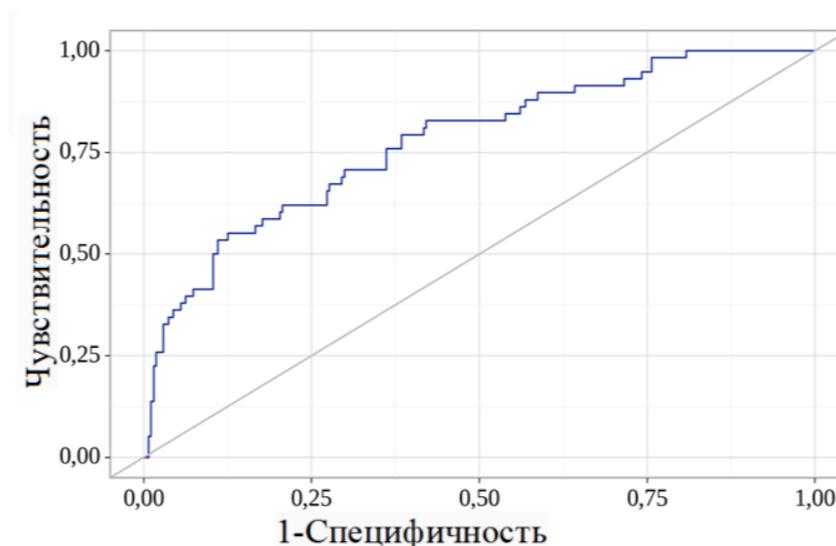


Рисунок 15 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "внебольничное острое повреждение почек" при COVID-19 от значения логистической функции P

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели, приведённый на Рисунке 16.

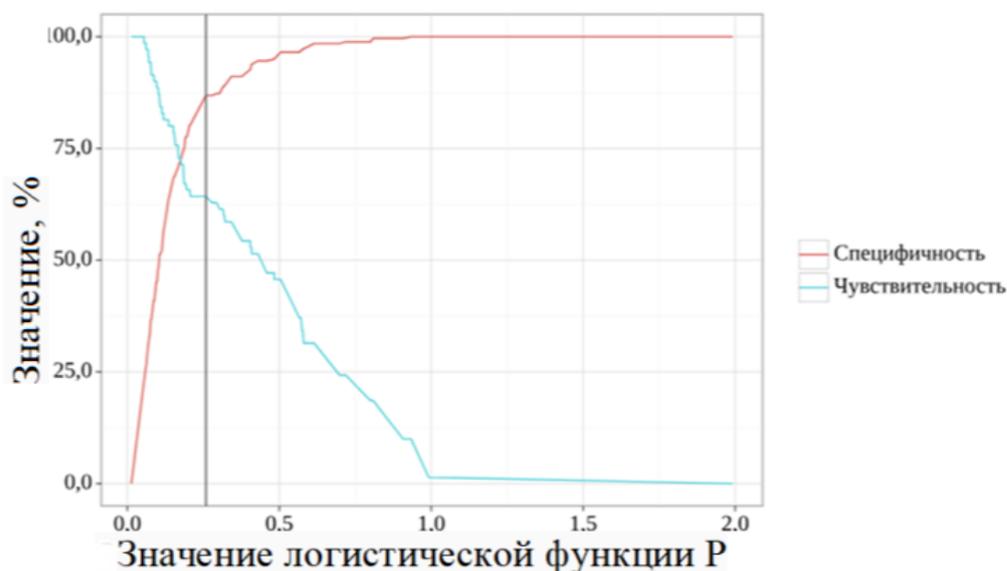


Рисунок 16 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила  $0,776 \pm 0,038$  с 95% ДИ [0,702;0,85]; полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Качество модели оценено как хорошее.

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,251. Развитие внебольничного ОПП прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,7% и 70,1%, соответственно.

Были подробно проанализированы компоненты, входящие в уравнение. Для удобства модели с помощью ROC – анализа найдены отрезные точки исследуемых параметров уравнения, разделяющие пациентов по наличию или отсутствию внебольничного ОПП.

Методом описательной статистики представлены значения параметра «расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л» в зависимости от внебольничного ОПП (Таблица 10).

Таблица 10 - Значения расчётной осмолярности сыворотки крови в зависимости от наличия и отсутствия развившегося внебольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	Расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л. M±SD	n	p
Внебольничное ОПП	Отсутствие внебольничного ОПП	291,49±4,76	271	< 0,001*
	Наличие внебольничного ОПП	295,6±5,64	58	

Примечание: ОПП – острое повреждение почек.

Выявлена достоверная связь между величиной расчётной осмолярности и развитием внебольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ( $p < 0,001$ ).

С использованием ROC-анализа проведены оценка зависимости вероятности

выявления внебольничного ОПП от значений расчётной осмолярности сыворотки крови и определение отрезной точки, разделившей пациентов с новой коронавирусной инфекцией на группы по наличию или отсутствию внебольничного ОПП. Полученная кривая представлена на Рисунке 17.

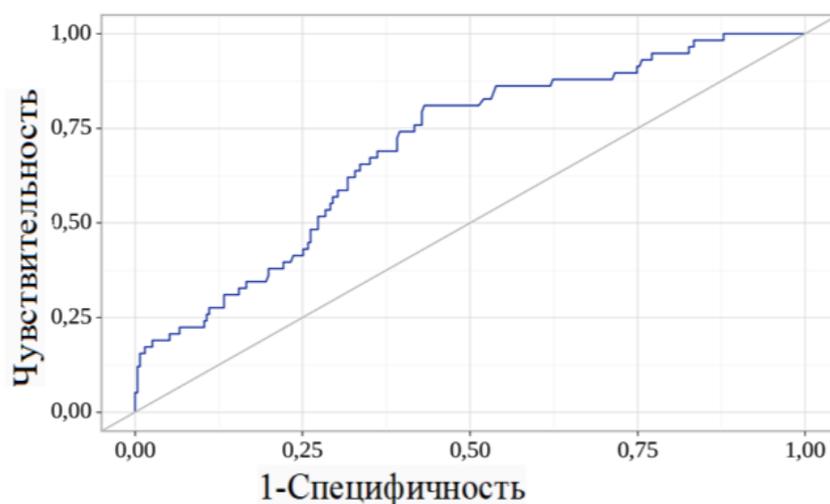


Рисунок 17 - ROC-кривая связи внебольничного острого повреждения почек с расчётной осмолярностью сыворотки крови у пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 18).

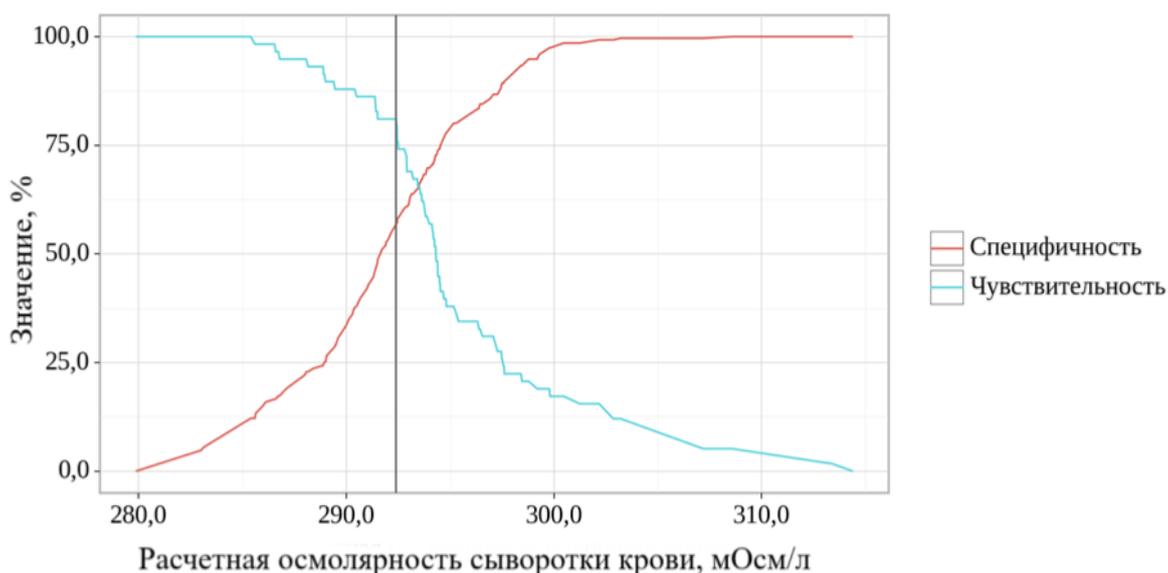


Рисунок 18 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития внебольничного острого повреждения почек в зависимости от пороговых значений расчётной осмолярности сыворотки крови у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,683 \pm 0,041$  с 95% ДИ [0,602;0,764]. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение расчётной осмолярности сыворотки крови в точке cut-off, в которой чувствительность и специфичность были примерно одинаковыми (63,8% и 64,9%, соответственно), составило 294 мОсм/л, а наивысшее значение индекса Юдена с максимальной суммой чувствительности и специфичности соответствовало 292,4 мОсм/л расчётной осмолярности с чувствительностью, равной 77,6%, специфичностью - 56,1%. Таким образом, при возрастании параметра расчётной осмолярности с 292,4 мОсм/л риск развития внебольничного ОПП у пациентов с SARS-CoV-2 возрастает.

Возраст пациентов в зависимости от наличия/ отсутствия внебольничного ОПП представлен в Таблице 11.

Таблица 11 - Значения параметра "возраст пациента, лет" в зависимости от наличия и отсутствия развившегося внебольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	Возраст пациента, лет. $M \pm SD$	n	p
Внебольничное ОПП	Отсутствие внебольничного ОПП	$57,01 \pm 13,96$	271	$< 0,001^*$
	Наличие внебольничного ОПП	$64,14 \pm 14,31$	58	

Примечание: ОПП – острое повреждение почек

Согласно полученным данным выявлено статистически значимое влияние возраста пациентов на развитие внебольничного ОПП при COVID-19 ( $p < 0,001$ ).

С помощью ROC-анализа была проведена оценка развития внебольничного ОПП от возраста пациента с выявлением отрезной точки, разделяющей пациентов по наличию или отсутствию внебольничного ОПП. Полученная кривая

представлена на Рисунке 19.

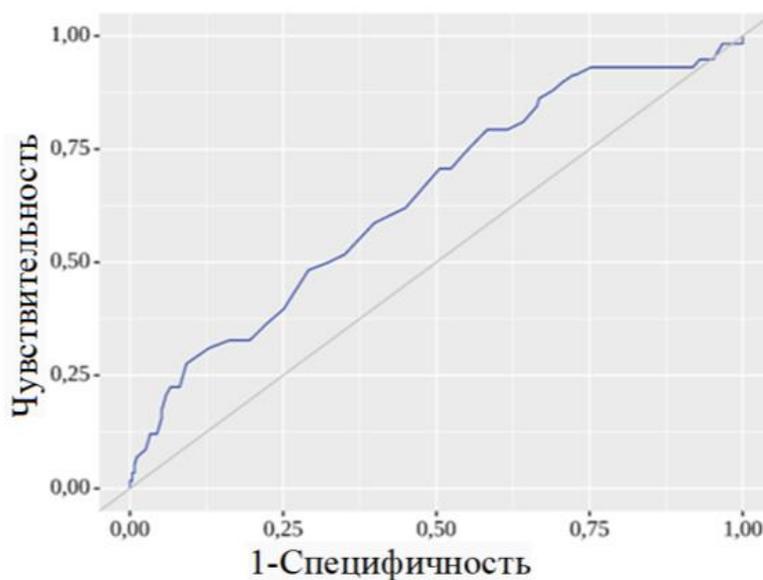


Рисунок 19 - ROC-кривая, характеризующая зависимость внебольничного острого повреждения почек от возраста пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели, в виде графического изображения показанный на Рисунке 20.

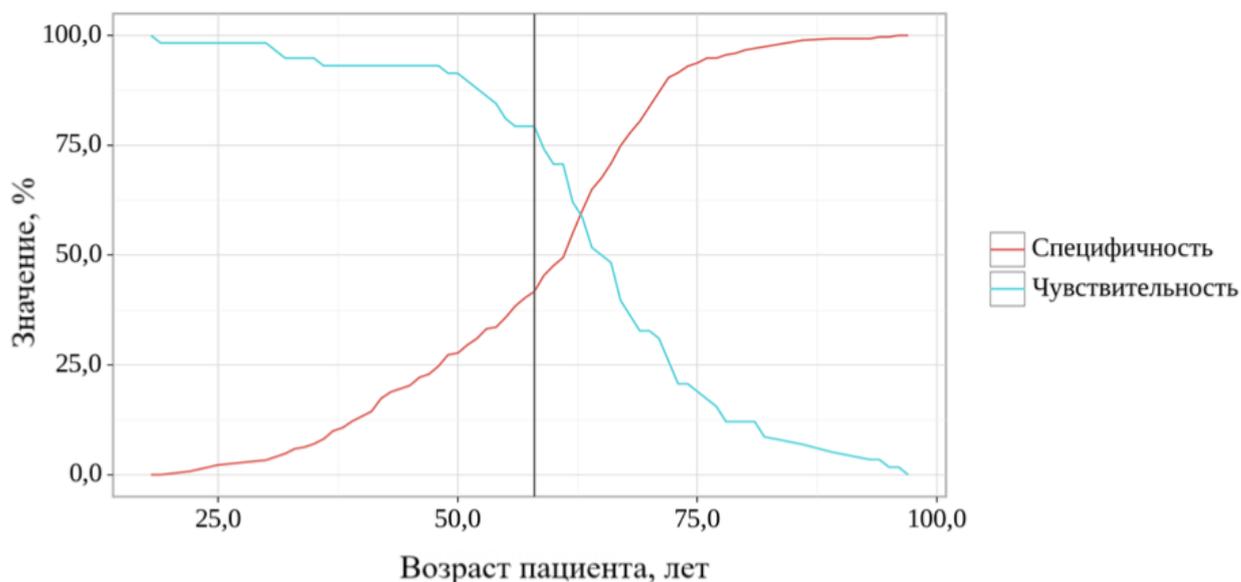


Рисунок 20 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития внебольничного острого повреждения почек в зависимости от возраста у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,642 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,559;0,724]; полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Для показателя "возраст пациента, лет" пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 58,0 лет. Наличие внебольничного ОПП прогнозировалось при значении возраста пациента, равного или превышающего эту величину. Чувствительность и специфичность модели составили 79,3% и 41,7%, соответственно.

Значения СРБ в соответствии с наличием или отсутствием внебольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией представлены в Таблице 12.

Таблица 12 - Значения параметра «С-реактивный белок, мг/л» в зависимости от наличия или отсутствия развившегося внебольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	СРБ, мг/л				p
		Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	n	
Внебольничное ОПП	Отсутствие внебольничного ОПП	56	48	62	271	< 0,001*
	Наличие внебольничного ОПП	85,5	57,25	101,25	58	

Примечания: СРБ - С-реактивный белок; ОПП – острое повреждение почек.

В соответствии с данными таблицы между показателями «внебольничное ОПП» и «СРБ, мг/л» выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Методом построения ROC-кривой выявлена зависимость вероятности развития внебольничного ОПП от значений СРБ (Рисунок 21). Получена отрезная точка величины СРБ, разделяющая пациентов по наличию или отсутствию внебольничного ОПП.

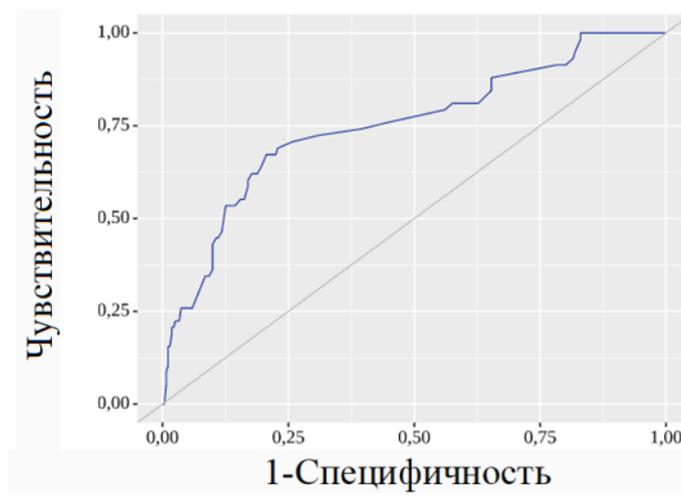


Рисунок 21 - ROC-кривая, характеризующая зависимость внебольничного острого повреждения почек от С-реактивного белка у пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 22).

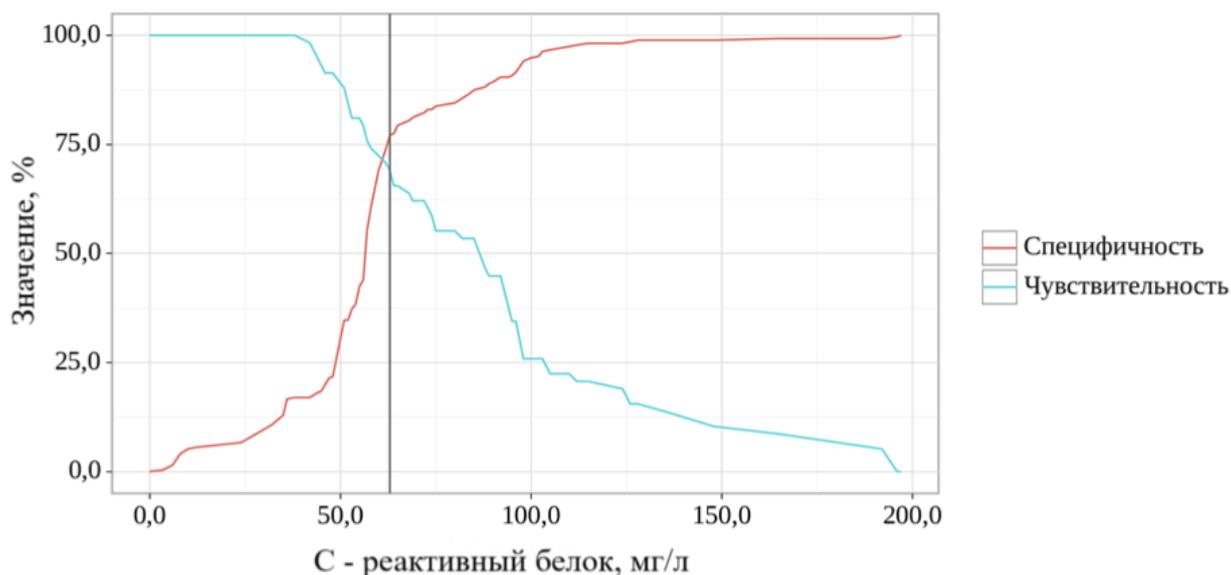


Рисунок 22 - Анализ чувствительности и специфичности модели развития внебольничного острого повреждения почек в зависимости от С-реактивного белка у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,751 \pm 0,039$  с 95% ДИ [0,675;0,828]. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Соответственно, для параметра СРБ пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 63,0

мг/л. Внебольничное ОПП прогнозировалось при значении показателя СРБ, равном указанной величине или превышающем её. Чувствительность и специфичность модели составили 69% и 77,1%, соответственно.

Нами методом описательной статистики охарактеризован параметр «Д-димер, мг/л» в соответствии с наличием/ отсутствием внебольничного ОПП у пациентов с COVID-19, данные приведены в Таблице 13.

Таблица 13 - Значения параметра «Д-димер, мг/л» в зависимости от наличия или отсутствия развившегося внебольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	Д-димер				p
		Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	n	
Внебольничное ОПП	Отсутствие внебольничного ОПП	1,14	0,55	2,25	271	0,001*
	Наличие внебольничного ОПП	2,8	1,01	3,71	58	

Примечание: ОПП – острое повреждение почек.

Согласно полученным данным значения Д-димера сыворотки крови пациентов с COVID-19 достоверно ассоциированы с наличием внебольничного ОПП ( $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности развития внебольничного ОПП от Д-димера сыворотки крови построена ROC-кривая (Рисунок 23).

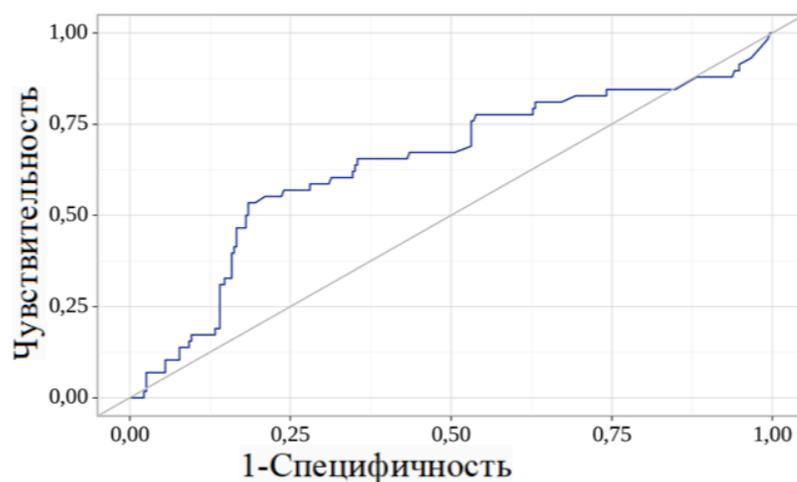


Рисунок 23 - ROC-кривая, характеризующая зависимость внебольничного острого повреждения почек от значений параметра «Д-димер, мг/л» при COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 24).

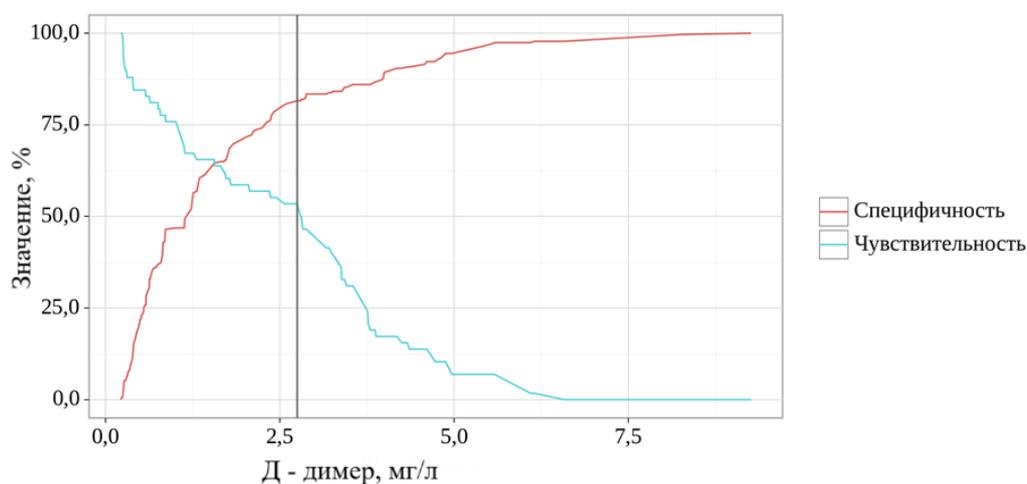


Рисунок 24 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития внебольничного острого повреждения почек в зависимости от Д-димера у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,643 \pm 0,042$  с 95% ДИ [0,56;0,725]; полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговому значению Д-димера в точке cut-off, где значения чувствительности и специфичности были одинаковыми (63,8% и 64,6%, соответственно) соответствовало значение 2 мг/л. Наивысшее значение индекса

Юдена было рассчитано для значения 2,75 мг/л, где сумма чувствительности и специфичности была наивысшей (чувствительность 53,4%, специфичность 81,5%).

Таким образом, в результате совместного включения всех клинико-лабораторных параметров с  $p < 0,05$  в регрессионную модель оказалось, что независимыми предикторами развития ОПП на догоспитальном этапе при коронавирусной инфекции являются расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,0001$ ), уровень С-реактивного белка ( $p < 0,0001$ ), возраст ( $p=0,01$ ) и Д-димер ( $p=0,01$ ) ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 26,87$ ;  $p < 0,0001$ ).

### **3.4.3. Факторы риска развития внутрибольничного острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией**

Для того, чтобы выявить факторы риска развития внутрибольничного ОПП при коронавирусной инфекции были проанализированы клинико-лабораторные признаки пациентов. Статистически значимую ассоциацию с развитием внутрибольничного ОПП при однофакторном регрессионном анализе показали: СРБ ( $p < 0,001$ ), возраст ( $p < 0,001$ ), хроническая болезнь почек (ОШ 4,432; 95% ДИ [1,347;14,582],  $p=0,008$ ), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 4,43; 95% ДИ [1,176;16,678],  $p=0,032$ ), уровень лейкоцитов крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,687 \pm 0,086$  с 95% ДИ [0,518;0,857],  $p=0,028$ ), нейтрофилы крови (площадь под ROC-кривой составила  $0,695 \pm 0,086$  с 95% ДИ [0,526;0,864],  $p=0,022$ ) (при поступлении в стационар).

Следует отметить, что проведённый анализ связи между параметром расчётной осмолярности сыворотки крови и показателем «развитие внутрибольничного ОПП» статистически значимых различий между группами не выявил ( $p=0,406$ ).

Вторым этапом был проведён многофакторный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной выступало развитие или отсутствие внутрибольничного ОПП, независимых – факторы, статистически достоверно ассоциированные с развитием внутрибольничного ОПП. Независимые предикторы, показавшие наибольшую достоверность с развитием

внутрибольничного ОПП при новой коронавирусной инфекции, представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Параметры, независимо ассоциированные с внутрибольничным ОПП при новой коронавирусной инфекции (Результаты многофакторного регрессионного анализа)

Зависимая переменная	Независимые переменные	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Внутрибольничное ОПП	СРБ, мг/л	0,003	0,0006	5,4	< 0,00001
	Возраст, лет	0,004	0,001	2,55	0,01

$R^2 = 0,102$ ;  $F = 18,5$ ;  $p < 0,0001$

Примечания: ОПП – острое повреждение почек; СРБ – С-реактивный белок.

Таким образом, в окончательную модель прогнозирования развития внутрибольничного ОПП вошли два параметра: СРБ и возраст. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности показателя "внутрибольничное ОПП" в зависимости от показателя "С-реактивный белок, мг/л" и «возраст, лет», методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}).$$

Где P – вероятность наличия ОПП; e – основание натурального логарифма ( $e = 2,7183$ );  $Z = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$ ; , a – константа,  $a = -0,35$ ;  $X_1 = X_{\text{С-реактивный белок}}$  – С-реактивный белок (в мг/л);  $\beta_1 = 0,003$ ;  $X_2 = X_{\text{возраст}}$  – возраст пациента (лет);  $\beta_2 = 0,004$ . Подставив результаты указанных показателей пациента с новой коронавирусной инфекцией в формулу, можно оценить риск ОПП. Стандартизированные коэффициенты регрессии показателей, включенных в уравнение, были примерно равны, что свидетельствовало об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска развития внебольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Полученная регрессионная модель показала статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, модель объясняет 25,0% наблюдаемой дисперсии показателя "внутрибольничное ОПП".

С помощью ROC-анализа была построена кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии (Рисунок 25).

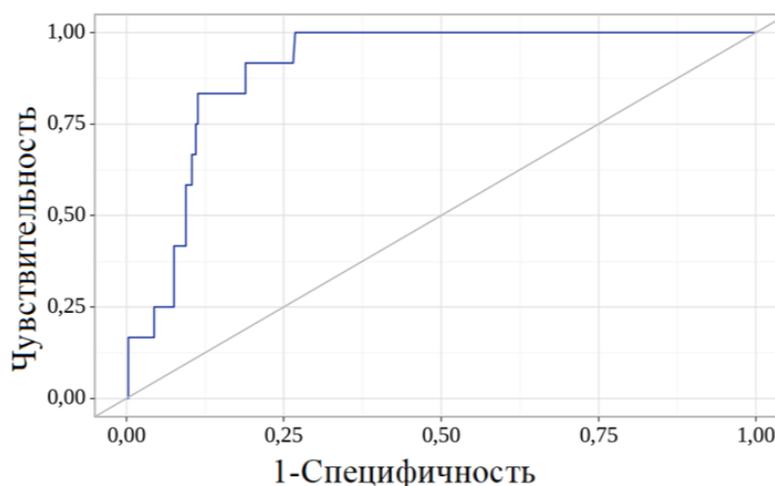


Рисунок 25 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «внутрибольничное острое повреждение почек» от значения логистической функции P

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 26).

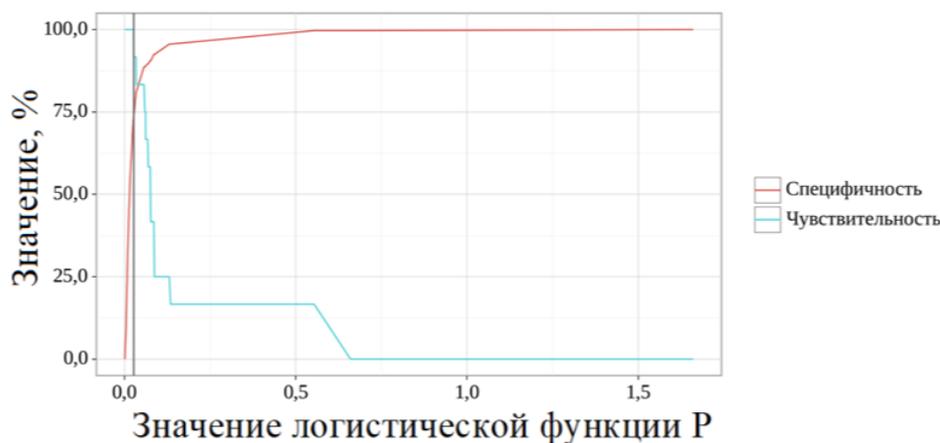


Рисунок 26 - Анализ чувствительности и специфичности модели

Площадь под ROC-кривой составила  $0,902 \pm 0,059$  с 95% ДИ [0,786;1,00]. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Качество модели оценено как отличное. Пороговое значение логистической функции P в точке cut-

off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,027. Наличие внутрибольничного ОПП прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 72,6%, соответственно.

Проанализированы компоненты прогностического уравнения развития внутрибольничного ОПП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Данные описательной статистики для показателя "возраст пациента, лет" в соответствии с наличием/ отсутствием "внутрибольничное ОПП" представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Значения параметра "возраст пациента, лет" в зависимости от наличия и отсутствия внутрибольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	Возраст пациента, лет		P
		M±SD	n	
Внутрибольничное ОПП	Отсутствие внутрибольничного ОПП	57,86±14,34	317	< 0,001*
	Наличие внутрибольничного ОПП	69,1±4,98	12	

Примечание: ОПП – острое повреждение почек.

Полученные данные статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности развития внутрибольничного ОПП от возраста пациента с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 27.

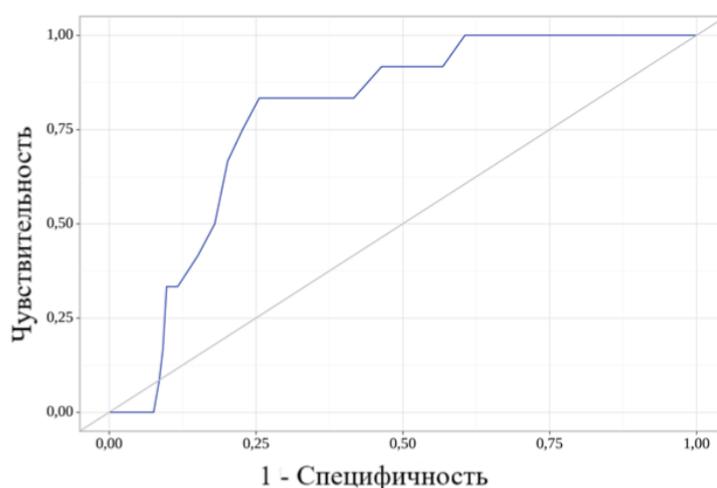


Рисунок 27 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности внутрибольничного острого повреждения почек от возраста пациента с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности модели (Рисунок 28).

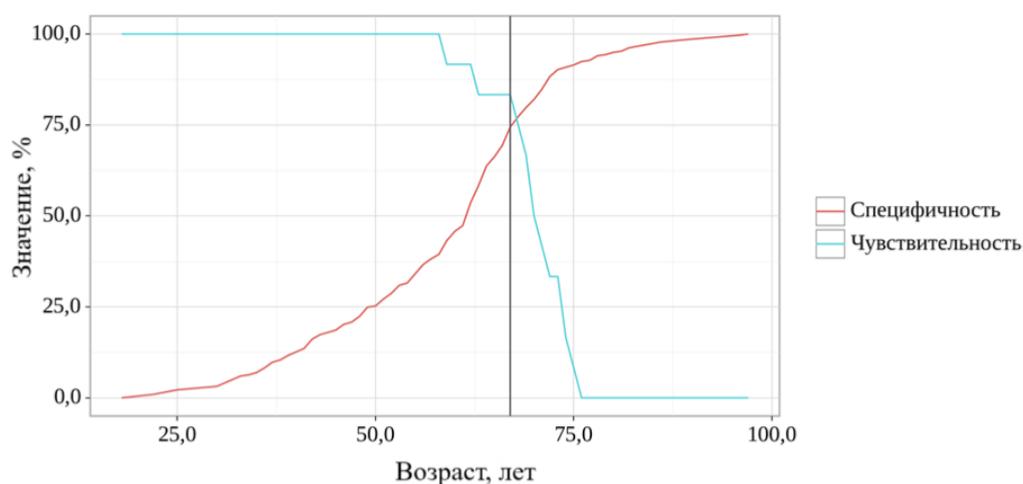


Рисунок 28 - Анализ чувствительности и специфичности вероятности развития внутрибольничного острого повреждения почек в зависимости от возраста у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,790 \pm 0,079$  с 95% ДИ [0,635;0,944]. Полученная модель была статистически достоверной ( $p < 0,001$ ). Пороговому значению логистической функции в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена соответствовал возраст 67,0 лет. Соответственно, внутрибольничное ОПП прогнозировалось при значении возраста, равного или превышающего 67,0 лет. Чувствительность и специфичность

модели составили 83,3% и 74,4%, соответственно.

Выполнен анализ параметра "СРБ, мг/л" в зависимости от наличия/отсутствия внутрибольничного ОПП, результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Значения параметра "С-реактивный белок, мг/л" в зависимости от наличия и отсутствия развившегося внутрибольничного острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Категории	СРБ, мг/л				p
		Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	n	
Внутрибольничное ОПП	Отсутствие внутрибольничного ОПП	56	48	65	317	< 0,001*
	Наличие внутрибольничного ОПП	95	89,75	110,5	12	

Примечания: ОПП – острое повреждение почек; СРБ – С-реактивный белок.

Между группами пациентов с COVID-19 и наличием/отсутствием внутрибольничного ОПП установлены статистически значимые различия по величине СРБ ( $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности развития внутрибольничного ОПП от показателя "СРБ, мг/л" с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 29.

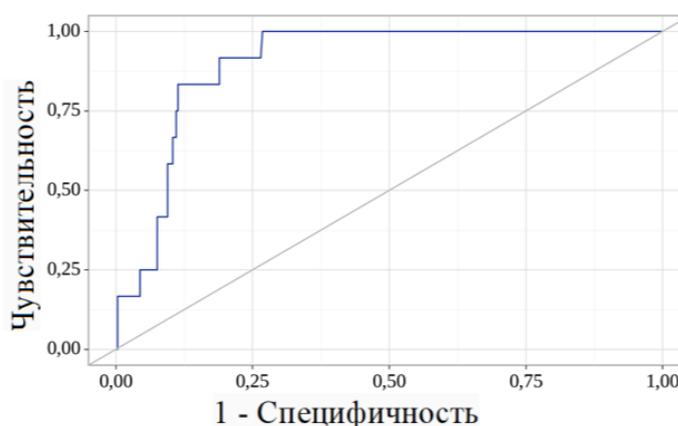


Рисунок 29 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя внутрибольничного острого повреждения почек от С-реактивного белка у пациентов с COVID-19

Проведён анализ чувствительности и специфичности, графически представленный на Рисунке 30.

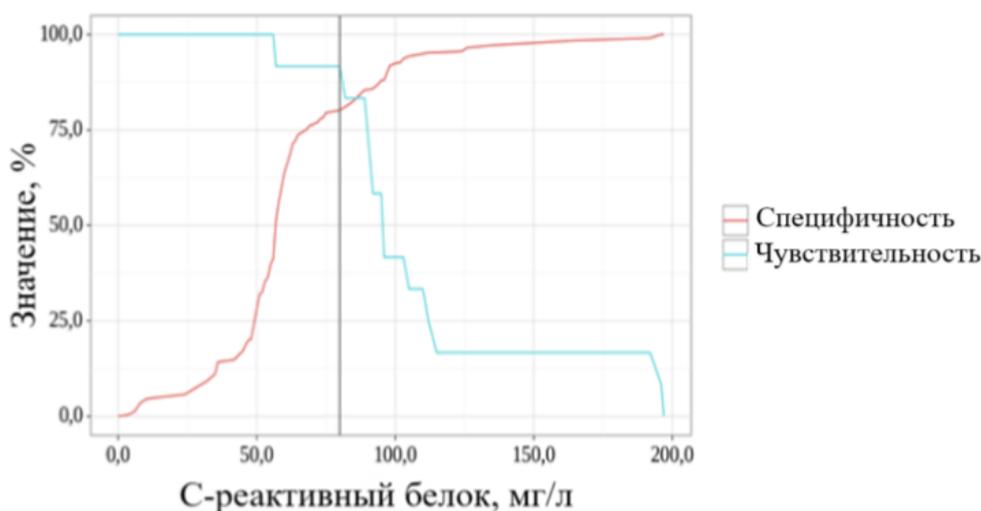


Рисунок 30 - Анализ чувствительности и специфичности модели вероятности развития внутрибольничного острого повреждения почек от С-реактивного белка у пациентов с COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,870 \pm 0,067$  с 95% ДИ [0,739;1,00]. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение показателя «С-реактивный белок» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 80 мг/л. При достижении или превышении его можно прогнозировать развитие внутрибольничного ОПП. Чувствительность и специфичность модели 91,7% и 80,1%, соответственно.

Таким образом, в результате совместного включения всех клинико-лабораторных параметров с  $p < 0,05$  в регрессионную модель оказалось, что независимыми предикторами развития внутрибольничного ОПП являются уровень С-реактивного белка ( $p < 0,0001$ ) и возраст ( $p = 0,01$ ) ( $R^2 = 0,102$ ;  $F = 18,5$ ;  $p < 0,0001$ ).

### 3.4. Медикаментозная терапия пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Проанализирована лекарственная терапия, которую пациенты получали на догоспитальном этапе. Наличие дегидратации (осмолярность 295 мОсм/л или более) при поступлении в стационар было ассоциировано с приёмом петлевых диуретиков ( $p=0,01$ ) и верошпирона ( $p=0,002$ ).

Были проанализированы лекарственные препараты, которые пациенты получали во время лечения COVID-19 (Таблица 17).

Таблица 17 – Лекарственные препараты, которые пациенты с внутрибольничным острым повреждением почек и без острого повреждения почек принимали во время госпитализации

Название лекарственного препарата	Пациенты без ОПП*, n = 259	Пациенты с внутрибольничным ОПП, n = 12	p
Парацетамол	174	8	0,97
Метамизол натрия	183	9	0,75
Дифенгидрамин	183	9	0,75
Умифеновир	113	6	0,66
Фавипиравир	84	3	0,59
Ремдесивир	13	1	0,61
Лопинавир/Ритонавир	24	2	0,4
Гидроксихлорохин	14	1	0,67
Дексаметазон	217	10	0,97
Олоклизумаб	47	4	0,19
Барицитиниб	43	3	0,45
Амоксиклав	57	1	0,26
Ванкомицин	2	0	0,76
Левифлоксацин	126	7	0,51
Цефтриаксон	132	5	0,53
Цефипим	8	1	0,32

Продолжение Таблицы 17

Азитромицин	166	8	0,86
Имипинем/циластатин	4	0	0,67
Бисопролол	64	5	0,19
Метопролол	20	2	0,27
Амлодипин	20	1	0,94
Нифедипин	10	0	0,49
Ацетилсалициловая кислота	68	5	0,24
Клопидогрел	8	1	0,32
Тикагрелор	5	0	0,63
Аторвастатин	48	4	0,2
Розувастатин	21	2	0,3
Амброксол	194	8	0,52
Препараты гепарина	248	11	0,5
Петлевые диуретики	12	2	0,07
Индапамид	14	2	0,11
Верошпирон	18	2	0,21
Эплеренон	10	1	0,44
Эналаприл	73	3	0,81
Лизиноприл	37	1	0,56
Рамиприл	8	0	0,54
Периндоприл	11	0	0,47
Каптоприл	50	3	0,63
Валсартан	10	1	0,44
Лозартан	27	2	0,5
Кандесартан	5	0	0,63
Метатрексат	10	0	0,49
Солифенацин	3	0	0,71
Платифиллин	17	1	0,81

Продолжение Таблицы 17

Нольпаза	14	2	0,11
Омепразол	173	7	0,54
Инсулин НПХ	7	0	0,56
Инсулин Актрапид	9	1	0,38
Метформин	34	1	0,63

Примечание: \* - пациенты с COVID-19, у которых не было диагностировано острое повреждение почек; ОПП – острое повреждение почек.

Необходимо учесть, что по мере накопления новых данных о заболевании подходы к его лечению менялись [Временные методические рекомендации... Версии 1-9, 2020]. На момент диагностики внутрибольничного ОПП у пациентов с COVID-19 достоверной разницы в частоте назначения анализируемых препаратов по сравнению с группой пациентов с COVID-19 без ОПП не получено.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первые данные о тяжёлом поражении почек при новой коронавирусной инфекции в мировой литературе датированы февралём 2020 года: в исследовании, проведённом С. Huang с соавт., частота ОПП составляла 7% от числа заболевших COVID-19 [Huang C. et al., 2020], в исследовании D. Wang с соавт. - 3,6% [Wang D. et al., 2020]. В целом среди госпитализированных пациентов с COVID-19 частота ОПП варьирует от 0% до 56,9% [Wang L. et al., 2020; Fisher M. et al., 2020; Guan W. J., 2020; Nogueira G.M. et al., 2022], а среди пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии достигает 80% [Argenziano M. G. et al., 2020]. У пациентов после трансплантации почки при COVID-19 частота ОПП составляет от 11,6% до 85,1% [Camargo-Salamanca A. et al., 2020; Fiorentino M. et al., 2023].

В настоящем диссертационном исследовании частота ОПП среди пациентов с COVID-19 составила 21,28%. При этом следует учесть, что для адекватной оценки исследуемой выборки и статистически обоснованных выводов были разработаны критерии исключения: исключены пациенты, при которых ОПП нередко развивается вне связи с COVID-19.

Существующая разница в частоте ОПП при COVID-19 может объясняться как отличиями в исследуемых группах, так и использованием разных классификационных критериев ОПП [Selby N.M. et al., 2022]. Более того, некоторыми авторами отмечается, что общее бремя ОПП при COVID-19 может быть недооценено, поскольку значения креатинина при поступлении в стационар могут не отражать истинную исходную функцию почек до поступления, а предыдущие значения креатинина в сыворотке крови могут быть недоступны [Pavli A. et al., 2021]. Кроме того, до 86% случаев SARS-CoV-2 инфекции остаются неучтёнными [Perico L. et al., 2020].

Следует отметить, что при постановке диагноза ОПП исследователи ориентируются преимущественно на уровень креатинина сыворотки крови, данные

суточного диуреза используя намного реже [Singh B. et al., 2023]. В настоящем исследовании для диагностики ОПП были использованы данные динамики креатинина крови.

В диссертационной работе ОПП считалось внебольничным при возникновении до госпитализации в стационар, и диагностировали по уменьшению сывороточного креатинина относительно исходного значения при поступлении в стационар в 1,5 и более раза, а внутрибольничным – при развитии ОПП во время нахождения в стационаре с увеличением креатинина сыворотки крови на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) или при нарастании в  $\geq 1,5$  раза [Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП), 2020; KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012]. В ряде исследований внебольничным ОПП считалось, если было диагностировано при поступлении в стационар или в течение 48 часов после поступления в стационар, а внутрибольничным ОПП считалось, если развивалось после 48 часов нахождения в стационаре [Hansrivijit P. et al., 2021; Singh B. et al., 2023]. В одном исследовании за внебольничное ОПП принимали ОПП, диагностированное в течение 24 часов со времени поступления в стационар [Lu J.Y. et al., 2021].

В настоящей диссертационной работе частота внебольничного ОПП среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией составила 82,86%. Столь высокие значения для внебольничного ОПП были описаны в научной литературе, например, J. L. Kouner с соавт., в исследовании которых частота внебольничного ОПП достигала 83,3% [Kouner J.L. et al., 2023]. Чаще частота внебольничного ОПП была меньше - от 49% до 72%. Однако следует отметить, что помимо отсутствия общепринятых определений внебольничного и внутрибольничного ОПП нет и унифицированного определения базального уровня креатинина. Так, у J. Pelayo с соавт. частота внебольничного ОПП была равна 72%, при этом за базальный уровень креатинина авторы принимали самый низкий уровень в течение предшествующих трёх месяцев [Pelayo J. et al., 2020].

В целом полученная картина распространённости внебольничного ОПП в рассматриваемой когорте пациентов с COVID-19 отражает высокую его частоту и

раннее развитие ОПП до обращения за стационарной медицинской помощью. Высокая распространённость внебольничного ОПП, вероятно, во многом обусловлена развитием избыточной потери жидкости и недостаточным питьевым режимом у пациентов до госпитализации в стационар. Следует отметить, что по данным клинико-анамнестического исследования пациентов частота желудочно-кишечных симптомов составила около 60% и включала диарею, рвоту, потерю аппетита. Это соответствует данным научной литературы о распространённости желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19, варьирующей от 2% до 73% [Cheung K.S., 2020; Guan W. J., 2020]. При этом у всех пациентов настоящего диссертационного исследования желудочно-кишечные симптомы сопутствовали респираторным симптомам, в отличие, например, от исследования R. Мао с соавт., в котором 10% пациентов с COVID-19 и желудочно-кишечными симптомами не имели респираторных проявлений [Мао R. et al., 2020].

Внутрибольничное ОПП развилось у 17,14% пациентов с ОПП и COVID-19, что существенно ниже внебольничного. Это ниже, чем в ряде других исследований. Например, у J. S. Chávez-Íñiguez с соавт. ОПП развивалось в стационаре у 40,1% пациентов с COVID-19 [Chávez-Íñiguez J. S. et al., 2021], а в исследовании F. Fabrizi распространённость внутрибольничного ОПП среди пациентов, не требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, составляла 30,7% пациентов [Fabrizi F. et al., 2022].

В диссертационной работе в структуре пациентов с ОПП и новой коронавирусной инфекцией преобладали пациенты с первой стадией ОПП (78,57%), что обусловлено, вероятно, спецификой течения заболевания, тяжестью состояния пациентов – преобладанием среди пациентов исследования с сопутствующим ОПП по компьютерной томографии органов грудной клетки степени поражения легких КТ-2 и КТ-3, и критериями исключения, такими как тяжёлая сопутствующая соматическая патология. В то же время исследователями отмечается, что ОПП может возникать у пациентов при любой степени тяжести COVID-19 [Selby N.M. et al., 2020] и на любом этапе SARS-CoV-2 инфекции [Caruano I., 2020]. При этом установлено, что большая частота ОПП и тяжёлое

течение ОПП [Hirsch J.S., 2020] регистрируются у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Таким образом, при любом течении коронавирусной инфекции возможно развитие ОПП.

Основываясь на величине отношения азота мочевины к креатинину сыворотки крови, у 17 (24,29%) пациентов с ОПП нами был выявлен преренальный характер ОПП. При этом из них у 16 пациентов ОПП было внебольничным, у 1 пациента ОПП было внутрибольничным. Это меньше, чем обнаруженная частота преренального ОПП в исследовании В. Tarragon с соавт. (61%) [Tarragon V. et al., 2021], в исследовании Р. Hansrivijit с соавт. (70,4%) [Hansrivijit P. et al., 2021]. В исследовании G. Pei с соавт. среди пациентов с коронавирусной инфекцией было зарегистрировано 4,7% случаев ОПП, а преренальный характер ОПП ни у одного пациента не определялся. Стоит отметить, что критериями исключения в исследовании G. Pei с соавт. были ХБП или подозрение на ХБП [Pei G. et al., 2020].

Подобная разница в частоте преренального ОПП в клинических исследованиях может быть обусловлена различием в количестве пациентов с тяжёлым течением пневмонии, а также демографическими (более равномерное распределение мужчин и женщин в исследовании), анамнестическими особенностями (25,7% пациентов с ХБП, 61,4% с ХСН среди участников исследования с ОПП). Однако отличия в частоте ОПП могут быть обусловлены методами, применяемыми для дифференциации преренального и ренального ОПП. В исследованиях G. Pei с соавт., Р. Hansrivijit с соавт. в основе диагностики преренального ОПП лежали клинические критерии восстановления уровня креатинина до базального при введении жидкости [Hansrivijit P. et al., 2021; Pei G. et al., 2021]. J. Pelayo с соавт. для дифференциации преренального и ренального ОПП использовали фракционную экскрецию натрия и показали, что 69% пациентов с ОПП имели преренальный электролитный профиль мочи, в то время как 31% имели повышенную фракционную экскрецию натрия [Pelayo J. et al., 2020]. Однако, ввиду того, что фракционная экскреция натрия повышается из-за приёма диуретиков и уменьшается при сердечной недостаточности и циррозе печени [Heller F. et al., 2011], а частота пациентов с ОПП, принимавших тиазидные и

петлевые диуретики на момент включения в исследование составляла 15,71% (11 пациентов), в качестве критерия исключения были тяжёлая гепатоцеллюлярная недостаточность, острый инфаркт миокарда, то есть, учитывая характер исследуемой в диссертационной работе когорты, применение параметра фракционной экскреции натрия в нашем исследовании было неприемлемым. Применение фракционной экскреции мочевины из-за низких чувствительности и специфичности [Perazella M.A. et al., 2012] нами не рассматривалось. В рамках диссертационного исследования для разделения преренального от ренального ОПП использовалась величина отношения азота мочевины к креатинину крови, превышающая 20 [Agrawal M. et al., 2000].

Многие пациенты с новой коронавирусной инфекцией и поражением почек имеют неблагоприятный ближайший прогноз. Пациенты с ОПП имеют большую продолжительность госпитализации, в особенности среди нуждающихся в ЗПТ и имеющих тяжёлое течение болезни.

В настоящем диссертационном исследовании потребность в получении лечения в виде ЗПТ при COVID-19 составила 1,22% (4 пациента с 3 стадией ОПП). Среди них 3 пациента с внебольничным ОПП и 1 пациент с внутрибольничным ОПП. Пациенты с внебольничным ОПП на ЗПТ имели летальность 66,67% (умерли 2 пациента), пациенты с внутрибольничным ОПП на ЗПТ – 100% (умер 1 пациент). Следует отметить, что изначально пациенты с ХБП, нуждающиеся в заместительной почечной терапии, в исследование не включались.

Представленные данные свидетельствуют об относительно высокой частоте потребности в ЗПТ среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией и высокой распространённости случаев летального исхода среди пациентов с ОПП, нуждающихся в ЗПТ во время госпитализации по поводу COVID-19.

Согласно исследованию J. S. Chavez-Iñiguez с соавт., пациенты с внебольничным ОПП чаще нуждались в ЗПТ, чем пациенты с внутрибольничным ОПП (29,7% против 20%) [Chavez-Iñiguez J. S. et al., 2021], а в исследовании J. L.

Koynier с соавт. напротив, частота применения ЗПТ у пациентов с внебольничным ОПП была равной 7%, с внутрибольничным ОПП - 23,4% [Koynier J.L. et al., 2023].

В настоящем исследовании у пациентов с COVID-19 и ОПП внутрибольничная летальность составила 12,86%, тогда как у пациентов без ОПП – 3,86%. ОПП является сильным и независимым фактором риска смертности при COVID-19, повышающим относительный риск смерти в 3,67 раз. Высокие цифры летальности при COVID-19 и ОПП обусловлены тяжестью состояния пациентов, мультиорганным поражением, взаимным отягощением дыхательной недостаточности и ОПП. По данным научной литературы наличие ОПП также значимо повышало внутрибольничную летальность. Так, внутрибольничная летальность при ОПП и COVID-19 варьирует, по данным исследований, от 4% до 50% [Chan L. et al., 2021; Pei G. et al., 2020; Fabrizi F. et al., 2022]. Стоит отметить, что при высоком уровне летальности среди пациентов, находящихся на ИВЛ, развитие ОПП не было ассоциировано с повышенным уровнем летальности ( $p=0,2$ ).

В большинстве проведенных исследований по изучению повреждения почек при COVID-19, в которых выделялись группы внебольничного и внутрибольничного ОПП, было показано, что летальность при внутрибольничном ОПП превышает летальность при внебольничном ОПП [Pelayo J. et al., 2020; Lu J.Y. et al., 2021; Koynier J.L. et al., 2023]. В то же время существуют исследования, по результатам которых летальность при внебольничном и внутрибольничном ОПП статистически значимо не отличалась [Chavez-Iñiguez J. S. et al., 2021]. Для сравнения, в исследованиях пациентов с ОПП без коронавирусной инфекции было показано, что смертность от внебольничного ОПП чаще превышала смертность при внутрибольничном ОПП [Kaul A. et al., 2012].

В соответствии с данными настоящего исследования внутрибольничная летальность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и с внебольничным ОПП составила 10,4%, с внутрибольничным ОПП - 25%.

Таким образом, результаты данного диссертационного исследования не совпадают с рядом данных мировой научной литературы, а отражают данные изучаемой когорты, тем самым привнося некоторую ясность в знания о структуре

летальности при поражении почек SARS-CoV-2 инфекцией.

По данным литературы факторы риска развития почечных осложнений при коронавирусной инфекции многочисленны и требуют уточнения для выделения группы пациентов, требующих проведения профилактических мероприятий и раннего начала лечения. В рамках проведённого диссертационного исследования по результатам однофакторного анализа ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, расчётная осмолярность сыворотки крови, СРБ, возраст, АСТ, СОЭ, Д-димер, протеинурия, содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, величина диастолического артериального давления, ЧСС, ЧДД, потеря аппетита ассоциированы с развитием ОПП при новой коронавирусной инфекции. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска развития ОПП при коронавирусной инфекции являются расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,0001$ ), СРБ ( $p < 0,0001$ ), возраст ( $p=0,0001$ ) и Д-димер ( $p=0,03$ ) ( $R^2=0,35$ ,  $F=42,96$ ).

СРБ синтезируется печенью при повышении уровня ИЛ-6, являясь маркером системного воспаления и тяжёлой инфекции, связывается Са-опосредованно с фосфохолином патогенов и мембраной клеток хозяина, действуя тем самым в качестве опсонина и участвуя в фагоцитозе, а также инициирует классический путь системы комплемента [Smilowitz N.R. et al., 2021]. По данным научной литературы в ответ на SARS-CoV-2 уровень С-реактивного белка обычно повышается, иногда более чем в 40 раз превышая верхнюю границу нормы, при этом более высокие концентрации С-реактивного белка коррелируют с более тяжёлым течением заболевания. Учитывая сложное и доказанное участие данного параметра в патогенезе развития ОПП при коронавирусной инфекции, важен контроль параметра с начала заболевания.

Д-димер - биомаркер активации коагуляции и фибринолиза. Описана его ассоциация с повышением вязкости крови через активацию транскрипционного фактора, связанного с гипоксией. В научной литературе показана роль Д-димера в развитии болезни при SARS-CoV-2 и его корреляция содержанием СРБ, а поэтому

при COVID-19 он применяется для оценки тяжести течения заболевания [Berger J. S., 2020].

Возраст и расчётная осмолярность сыворотки крови – два показателя, значение которых также продемонстрировано в работе для прогнозирования ОПП. Расчётная осмолярность – параметр, важная роль которого ввиду специфики заболевания позволяет, основываясь на данных проведённого диссертационного исследования, с большой степенью достоверности выделить когорту пациентов группы риска почечного повреждения на основании составляющих показателей: натрия, калия, мочевины и глюкозы крови. Возрастные изменения сопровождаются ремоделированием и дисфункцией сердечно-сосудистой системы, ортостатической гипотонией нейроэндокринного генеза, потребностью в применении диуретиков, увеличением чувствительности почек к нефротоксинам вследствие дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, дегидратацией, а также рядом других изменений, которые могут повышать риск развития ОПП. К тому же среди пациентов пожилого возраста течение пневмонии, в частности внебольничной пневмонии, более тяжёлое, а смертность выше [Серов В.А. и др., 2021]. Ввиду указанных изменений важно проводить своевременную профилактику ОПП, уменьшая число летальных исходов.

На развитие внебольничного и внутрибольничного ОПП могут влиять различные факторы. В связи с этим в диссертационной работе факторы риска были изучены в соответствии с возникновением ОПП на догоспитальном или госпитальном этапе. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска развития ОПП на догоспитальном этапе были расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,0001$ ), уровень С-реактивного белка ( $p < 0,0001$ ), возраст ( $p = 0,01$ ), Д-димер ( $p=0,01$ ) ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 26,87$ ;  $p < 0,0001$ ).

Для сравнения, по данным одного из зарубежных исследований с развитием внебольничного ОПП чаще, чем с развитием внутрибольничного ОПП, ассоциированы выраженная коморбидность, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ХБП, хронической обструктивной болезни лёгких,

меньшее содержание в крови гемоглобина, бикарбонатов, повышенный уровень сывороточного калия [Chavez-Iñiguez J. S. et al., 2021]. В литературе также описано, что хрупкость, определенная по шкале «Clinical Frailty Scale», количество баллов по шкале SOFA, механическая вентиляция, приём антикоагулянтов и стероидов могут быть предикторами развития внебольничного ОПП [Bell J. S. et al., 2021]. Кроме того, в научной литературе есть данные, что внебольничное ОПП чаще встречается в странах с низким и средне-низким уровнем дохода по сравнению со странами со средне-высоким уровнем дохода [Wainstein M. et al., 2023].

По результатам проведённого нами многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска ОПП, развившегося в стационаре, являлись С-реактивный белок ( $p < 0,0001$ ) и возраст ( $p = 0,01$ ) ( $R^2 = 0,102$ ;  $F = 18,5$ ). В исследовании J. S. Chavez-Iñiguez с соавт. только тяжёлое течение COVID-19 и уровень сывороточного ферритина  $> 500$  нг/мл были значимыми факторами развития внутрибольничного ОПП [Chavez-Iñiguez J. S. et al., 2021]. В отдельных работах повышенный уровень тропонина I, уровень гликемии при поступлении в стационар, систолическое артериальное давление показали вклад в развитие внутрибольничного ОПП [Bell J. S. et al., 2021].

По данным диссертационной работы обследованные пациенты имели высокую коморбидность – 66,6% пациентов имели  $\geq 1$  коморбидного заболевания или состояния. Среди них наиболее часто встречались артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Эти данные выше полученных, например, Y. Cheng с соавт. – 42,6% пациентов [Cheng Y. et al., 2020]. В то же время в исследовании АКЕ-ЕРІ 2015 года до 71,5% пациентов имели в анамнезе как минимум одно коморбидное заболевание: рак, артериальную гипертензию, ХСН, цирроз печени и некоторые другие [Hoste E. A. et al., 2015].

При этом, учитывая, что среди пациентов с COVID-19 распространённость ХБП варьирует от 0,4 до 49% [Brogan M. et al., 2023], требуется более углубленное изучение вопроса участия ХБП в патогенезе поражения почек при коронавирусной инфекции. Пациенты с ХБП имеют более высокий риск возникновения пневмонии, риск заражения и тяжёлого течения COVID-19 [Кравченко А.Я. и др., 2022; Singh

V. et al., 2023].

В ходе настоящего исследования выявлена зависимость развития ОПП от высоких значений индекса коморбидности Чарлсон. Этот достоверный и простой метод в ряде исследований показал предсказательную значимость при COVID-19 для определения неблагоприятного прогноза и развития смертельных исходов и служит в качестве предиктора выживаемости и долговременного прогноза [Núñez-Cortés R. et al., 2022]. Параметр может использоваться с целью индивидуального подхода в диагностике ОПП при значении индекса коморбидности Чарлсон  $\geq 5$  и, тем самым, в профилактике COVID-19.

У пациентов с внутрибольничным ОПП медиана индекса коморбидности Чарлсон была равна 6[4;8], чаще встречались такие заболевания как ХСН, ИБС, ХБП по сравнению с пациентами с внебольничным ОПП, у кого медиана индекса коморбидности Чарлсон была равна 5[4;6]. Эти данные уточняют уже имеющиеся противоречивые данные в научной литературе о структуре заболеваемости при ОПП и коронавирусной инфекции. Так, по одним данным пациенты с внутрибольничным ОПП имели большую величину коморбидности по сравнению с пациентами со внебольничным ОПП [Lu J. Y. et al., 2021]. Вместе с тем, есть отличные исследования, в которых показано, что пациенты с внебольничным ОПП, по сравнению с пациентами с внутрибольничным ОПП, имели большую коморбидность [Chavez-Iñiguez J.S. et al., 2021].

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, внося в целом ясность в структуру заболеваемости пациентов с новой коронавирусной инфекцией, демонстрирует, что ближайший прогноз развития смертельного исхода у пациентов с внутрибольничным ОПП хуже, чем при внебольничном ОПП, а именно выше внутрибольничная летальность, что диктует большую потребность в дополнительных мерах медикаментозной и немедикаментозной поддержки.

Пациенты с ОПП имели ниже уровень сатурации, чем пациенты без ОПП, что, вероятно, указывает на то, что альвеолярное повреждение и дыхательная недостаточность вносят вклад в развитие гипоксии почек через COVID-индуцированный цитокиновый шторм [Ronco C. et al., 2020]. Кроме того, следует

упомануть о кардиоренальном синдроме, развивающимся у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, когда избыточное количество ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 способствуют повреждению кардиомиоцитов, а развивающаяся ацидемия, в свою очередь, способствует лёгочной вазоконстрикции, повышает правожелудочковую постнагрузку [Ahmed A.R., 2020].

При поступлении в стационар 39,82% пациентов имели протеинурию, 12,8% - гематурию, что ниже значений, полученных Y. Cheng с соавт. у пациентов с COVID-19 (43,9% и 26,7%, соответственно), а также результатов J. S. Hirsch с соавт., G. Pei с соавт. [Cheng Y. et al., 2020; Hirsch J.S. et al., 2020; Pei G. et al., 2020].

Параметры крови характеризовались дизэлектролитемией, изменением уровня глюкозы, мочевины в силу особенностей влияния на организм вируса SARS-CoV-2 и в зависимости от клинических ситуаций. Формулу для расчёта осмолярности сыворотки крови Khjuria A. и Krahn J. [Khajuria A., J. Krahn J, 2005; Volkert D. et al., 2019], которая учитывает не только содержание электролитов, можно использовать для прогнозирования развития острого повреждения почек у пациентов с коронавирусной инфекцией.

В соответствии с результатами диссертационного исследования 81,3% пациентов из тех, кто имел прerenальное ОПП по отношению АМК/Кр на догоспитальном этапе, имели признаки дегидратации. Таким образом, повышение расчётной осмолярности сыворотки крови на догоспитальном этапе у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может указывать на высокий риск развития ОПП и коррелировать с тяжестью течения заболевания. Причиной дегидратации является отрицательный баланс жидкости в организме ввиду особенностей SARS-CoV-2 инфекции и сопутствующих лихорадке диареи и рвоты, тошноты, обонятельных и вкусовых нарушений, обильного потоотделения, отсутствия аппетита и жажды, ограничения подвижности, тахипноэ, кашля, слабости, социальной изоляции и малодоступностью амбулаторной медицинской помощи для отдельных категорий пациентов.

Одной из возможных причин дегидратации может быть лекарственная терапия. В этой связи проанализированы лекарственные препараты, которые

пациенты получали на догоспитальном этапе. Прослеживалась связь между дегидратацией (осмолярность, равная или превышающая 295 мОсм/л) и приёмом петлевых диуретиков (фуросемида/ торасемида) ( $p=0,01$ ), верошпирона ( $p=0,002$ ). Литературных данных о влиянии лекарственной терапии на амбулаторном этапе на развитие дегидратации при COVID-19 нет. Однако в марте 2020 года L. Fang с соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой НПВС ибупрофен способствует развитию COVID-19 [Fang L. et al., 2021]. А в исследовании А. А. Нidayat с соавт. показано, что приём НПВС является фактором риска развития ОПП при коронавирусной инфекции [Нidayat А.А. et al., 2023]. Среди пациентов исследования с момента появления первых симптомов до госпитализации в стационар нефротоксические препараты из групп аминогликозидов, гликопептидов, а также контрастные вещества использовались менее 5% пациентов.

Трёхкратное увеличение смертности у пациентов с COVID-19 и ОПП заставляет обратить внимание на полученные данные при ведении пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения. Основываясь на распространённости дегидратации в группе пациентов с внебольничным ОПП можно предположить, что на догоспитальном этапе можно корректировать факторы риска развития и прогрессирования ОПП, уделяя внимание состоянию гидратации пациентов с COVID-19, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста.

Интеграция правильно выделенных факторов риска в рутинную клиническую практику позволит через определение фенотипов пациентов с коронавирусной инфекцией относить их к группам риска развития острого повреждения почек, тем самым позволяя своевременно разрабатывать стратегию профилактики с целью уменьшения внутрибольничной летальности и увеличения продолжительности жизни при COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с результатами настоящего исследования острое повреждение почек наблюдалось у 21,28% пациентов с COVID-19 с высоким уровнем внутрибольничной летальности, достигавшей в группе пациентов с ОПП 12,86%, без ОПП - 3,86%. При этом часто развивалось внебольничное ОПП.

С помощью расчёта отношения азота мочевины к креатинину крови (АМК/Кр) у 27,59% пациентов с острым повреждением почек, развившимся на догоспитальном этапе лечения, был выявлен преимущественно преренальный характер ОПП. При этом только у 8,33% пациентов с ОПП, развившимся во время лечения в стационаре наблюдался преимущественно преренальный характер ОПП.

Учитывая распространённость симптомов, способствующих развитию дегидратации при новой коронавирусной инфекции и преренальный характер поражения, с использованием уравнения Khjuria A. и Krahn J. были определены расчётная осмолярность сыворотки крови, выявлен значимый вклад дегидратации в развитие ОПП при COVID-19 на догоспитальном этапе.

Обнаружена связь дегидратации при поступлении в стационар с лекарственной терапией, принимаемой на догоспитальном этапе.

Анализ анамнеза пациентов и данных лабораторных исследований при применении методов статистической обработки позволили выделить параметры расчётной осмолярности сыворотки крови, СРБ, возраста, Д-димера в качестве неблагоприятных факторов риска развития внебольничного ОПП, а СРБ и возраста – факторов риска внутрибольничного ОПП при коронавирусной инфекции.

Таким образом, изучение фенотипов и факторов риска ОПП позволило выявить разные факторы риска, ассоциированные с развитием острого повреждения почек при коронавирусной инфекции на догоспитальном и госпитальном этапах лечения. Установлено влияния дегидратации на развитие внебольничного острого повреждения почек при коронавирусной инфекции, что указывает на важность предупреждения острого повреждения почек на догоспитальном этапе лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек наблюдается у 21,28% пациентов с COVID-19 (период наблюдения: апрель 2020 года - январь 2021 года), при этом у 82,86% пациентов ОПП развилось на догоспитальном этапе, у 17,14% - во время госпитализации. Преобладало ОПП I стадии – у 78,57% пациентов.

2. Внутрибольничная летальность среди пациентов с COVID-19 и острым повреждением почек значительно выше, чем без ОПП (12,86% против 3,86%, соответственно,  $\chi^2=8,196$ ;  $p=0,005$ ).

3. Преренальный характер острого повреждения почек, о чем свидетельствует отношение азота мочевины крови к креатинину крови, выраженные в мг/дл, свыше 20 ( $AMK/Kp > 20$ ), наблюдается у 27,59% пациентов с ОПП, развившемся на догоспитальном этапе лечения, и только у 8,33% во время лечения в стационаре.

4. Среди пациентов с COVID-19 и догоспитальным преренальным ОПП 81,25% имеют расчетную осмолярность сыворотки крови  $\geq 295$  мОсм/л, это свидетельствует о роли дегидратации в развитии острого повреждения почек на амбулаторном этапе лечения и ассоциировано в том числе с лекарственной терапией на догоспитальном этапе: приём петлевых диуретиков ( $p=0,01$ ), верошпирона ( $p=0,002$ ).

5. Независимыми факторами, прямо ассоциированными с развитием ОПП на догоспитальном этапе являются расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,0001$ ), уровень С-реактивного белка ( $p < 0,0001$ ), возраст ( $p = 0,01$ ), Д-димер ( $p=0,01$ ) ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 26,87$ ;  $p < 0,0001$ ); у пациентов с ОПП, развившимся в стационаре: С-реактивный белок ( $p < 0,0001$ ) и возраст ( $p=0,01$ ) ( $R^2 = 0,102$ ;  $F = 18,5$ ;  $p < 0,0001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов с COVID-19 необходимо уделять повышенное внимание проблеме догоспитального развития ОПП, следует учесть, что у ряда пациентов на догоспитальном этапе ОПП носит преренальный характер и часто обусловлено дегидратацией;

2. Для диагностики преренального характера ОПП необходимо рассчитать отношение АМК/Кр (мг/дл : мг/дл); показатель, превышающий 20, свидетельствует о преренальном характере ОПП;

3. Для диагностики дегидратации рекомендуется вычислить расчётную осмолярность сыворотки крови по уравнению Khajuria A. и Krahn J.: расчётная осмолярность сыворотки крови (mOsm/l)=[1.86x(натрий+калий)+(1,15xглюкоза)+мочевина+14]. Показатель осмолярности 295 мОсм/л или более свидетельствует о дегидратации и является фактором риска развития острого повреждения почек;

4. Необходима осторожность при использовании диуретиков для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМК/Кр - отношение азота мочевины крови к креатинину крови

АПФ-2 - ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ГУЗ - городское учреждение здравоохранения

ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ОПП - острое повреждение почек

ОРДС - острый респираторный дистресс – синдром

ОШ – отношение шансов

ПЦР - метод полимеразной цепной реакции

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФ - Российская Федерация

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

УЗИ - метод ультразвукового исследования

ФГБОУ ВО - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ХБП - хроническая болезнь почек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ADQI - Инициатива по улучшению качества острого диализа

ADL - активность повседневной жизни

ACE2 - ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

AKIN - Группа по изучению острого почечного повреждения

AT1R - ангиотензиновый рецептор первого типа

AT2R - ангиотензиновый рецептор второго типа

COVID-19 - коронавирусная инфекция

DRIE - исследование «The Dehydration Recognition In our Elders study»

EPILAT-IRA Study – исследование «The Estudio Epidemiologico Longitudinal de Injuria Renal Aguda»

HIF-1 - фактор, индуцируемый гипоксией 1 $\alpha$

KDIGO - Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

M – среднее арифметическое значение

Me - медиана

Q<sub>1</sub> - нижний квартиль

Q<sub>3</sub> – верхний квартиль

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease - Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Терминальная стадия почечной недостаточности

SARS-CoV-2 – коронавирус-2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

SD – стандартное отклонение

SOFA – шкала динамической оценки органной недостаточности

TNF $\alpha$  - фактор некроза опухоли альфа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. N 66 "О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих". – Текст : непосредственный // Собрание законодательства Российской Федерации. – 10.02. 2020 . – № 6. – Ст. 674.
2. Анциферов, М. Б. Центральный несахарный диабет – современные представления о диагностике и лечении / М. Б. Анциферов, Н. В. Маркина. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, №13. – С. 966-969.
3. Атипичный гемолитико-уремический синдром, связанный с COVID-19 и применение терапии Экулизумабом / А. В. Хомяков, Л. Ю. Журавлёва, А. Е. Романова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2023. – Т. 2, № 56. – С. 8-15.
4. Белоцерковская, Ю. Г. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом : новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 12-20.
5. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич. – Текст : непосредственный // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 50-61. – DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
6. Свиридов, С. В. Возможности пероральной регидратации при волевических расстройствах / С. В. Свиридов, А. В. Бутров. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2008. – №6. – с. 427-431.
7. Внебольничная пневмония – актуальная проблема современного общества / В. А. Серов, В. В. Гноевых, Д.В. Серова, Э. Р. Сакаева. – Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – №1. – С. 57-70. DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-57-70.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и

- лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 1 (29. 01. 2020 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [Б. и.], 2020 – 51 с. – Текст : непосредственный.
9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27. 03. 2020 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [Б. и.], 2020 – 65 с. – Текст : непосредственный.
  10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [Б. и.], 2020 – 121 с. – Текст : непосредственный.
  11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [Б. и.], 2020 – 166 с. – Текст : непосредственный.
  12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [Б. и.], 2023 – 250 с. – Текст : непосредственный.
  13. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645-657. – DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
  14. Гасилина, Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 7-12.
  15. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек / Е. Л. Амелина, Н. Ю. Каширская, Г. В. Шмарина [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 344–349. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349.
  16. Жареникова, Н. В. Нефрология: история и современность / Н. В. Жареникова,

- Н. В. Лопатинская. – Текст : непосредственный // История и педагогика естествознания. – 2015. – №3. – С. 23-27.
17. Заместительная почечная терапия при лечении пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / С. Н. Авдейкин, Д. М. Костин, А. В. Средняков [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С.23-30. – DOI:10.21292/2078-5658-2021-18-2-23-30.
  18. Зарубин, Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19 / Е. А. Зарубин, Е. А. Коган. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, №6. – С. 54-59. – DOI: 10.17116/patol20218306154.
  19. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 / И. В. Маннанова, В. Т. Семенов, Ж. Б. Понежева [и др.]. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 22-25.
  20. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП) / Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России, Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции.– [Б. м.] : [б. и.], 2020. – 142 с. – Текст : непосредственный.
  21. Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19 / Г. И. Нуруллина, Т. Н. Халфина, Г. М. Исламова [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 129-132. – DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132.
  22. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.]. – Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48 (S 1) – С. 1-10. – DOI: 10.18786/2072- 0505-2020-48-040.
  23. Лаврищева, Ю. В. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2 / Ю. В. Лаврищева, А. О. Конради, А. А.

- Яковенко // Нефрология. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 9-17. – DOI 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17.
24. Макарова, А. А. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19 / А. А. Макарова, А. М. Батняева, В. И. Прекина. – Текст : непосредственный // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – № 3 (71). – С. 102-107.
25. Матвейчук, А. О. Острое повреждение почек. Новая классификация (Обзор литературы) / А. О. Матвейчук, Р. В. Скоробогатый, Е. В. Сорочинская. – Текст : непосредственный // Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний. – 2023. – Т. 8, №1. – С. 84-93.
26. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. ВОЗ. Женева: 1995–1998;1–3.
27. Милехина, С. А. COVID-19. Обзор литературы / С. А. Милехина, И. И. Самсонов, В. В. Волкова. – Текст : непосредственный // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей StudNet. – 2020. – № 7. – С. 509-520.
28. Моргошия, Т. Ш. Профессор Ричард Брайт (1789-1858) – основоположник клинической нефрологии и выдающийся учёный (к 230-летию со дня рождения) / Т. Ш. Моргошия, Г. П. Сергеева, А. М. Рыжова. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2019. – №2. – С. 76-80. – DOI: 10.18565/nephrology.2019.2.76-80.
29. Наточин, Ю. В. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19 / Ю. В. Наточин, О. Б. Чернышев // Нефрология. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 27-33. – DOI 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33.
30. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов) / В. А. Добронравов, А. В. Ватазин, А. В. Смирнов [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 9-17. – DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17.
31. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и патология почек / А. Я.

- Кравченко, А. В. Концевая, А. В. Будневский, Т. А. Черник. – Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 92-97. – DOI: 10.17116/profmed20222503192.
32. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 87-93. – DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
33. Осмолярность. ОФС.1.2.1.0003 : Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Текст : электронный // Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – URL : <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-2/1-2-1/1-2-1-3/osmolyarnost/> (дата обращения: 23.01.2024).
34. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19 / В. В. Гриневич, Ю. А. Кравчук, Е. И. Ткаченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №4 (176). – С. 3-18. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18.
35. Острое повреждение почек / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев, И. Г. Каюков. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2015. – 488 с. – Текст : непосредственный.
36. Острое повреждение почек в патогенезе коронавирусной инфекции / В. Н. Павлов, А. И. Тарасенко, А. О. Папоян [и др.]. – Текст : непосредственный // Урология. – 2021. – №2. – С. 116-119. – DOI: 10.18565/urology.2021.2.116-119.
37. Острое повреждение почек и повышение трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Ю. В. Хрулева, О. С. Аришева, М. А. Ефремовцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 90-98. – DOI: 10.28996/2618-9801-2022-1-90-98.
38. Острое повреждение почек при COVID-19: клинико-морфологические

- сопоставления на основании данных аутопсийных исследований / М. В. Ковылина, О. И. Астахова, О. В. Зайратьянц [и др.]. – Текст : непосредственный // Урология. – 2020. – № 6. – С. 5-10.
39. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19 / Э. Р. Сакаева, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова, И. О. Попондополо // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – №4. - С.49-57.
40. Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему / М. М. Батюшин, Л. И. Руденко, А. А. Кастанаян, Б. И. Воробьев. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 43 – 48.
41. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях / А. А. Ковалев, Б. К. Кузнецов, А. А. Ядченко, В. А. Игнатенко. - Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. - 2020. – Т. 66, №4. – С. 105-113.
42. Оценка коморбидности у больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, А. С. Подусов [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Т. 23 (приложение 1). – С. 26 -27.
43. Оценка осмоляльности крови и мочи пациентов реанимационного отделения для определения лечебной тактики: применения активного метода детоксикации гемодиализации / М. А. Гусева, Е. В. Кривошеева, Е. С. Рыжова, Н. В. Мешкова. – Текст : непосредственный // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6, №2. – С. 210-213.
44. Пигарова, Е.А. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №4. – С. 48-55. - DOI: 10.14341/OMET2014448-55.
45. Поражение печени у пациентов с COVID-19: клинико-патогенетические особенности и факторы риска / М. Е. Жарова, И. О. Иваников, Ю. В. Григорьева, Е. Л. Никонов. – Текст : непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Т. 12 (3). – С. 51–62. - DOI: 10.17116/dokgastro20231203151.
46. Постковидное состояние у взрослых и детей. Д. В. Баймухамбетова, А. О.

- Горина, М. А. Румянцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31 (5). – С. 562–570. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570.
47. Постковидный синдром: частота, клинический спектр и проблемы для амбулаторной службы / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 5. – С. 15-20. – DOI:10.32000/2072-1757-2021-5-15-20.
48. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С. Н. Авдеев, Н. А. Царева, З. М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30 (2). – С. 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
49. Применение заместительной почечной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции в условиях новой коронавирусной инфекции. Опыт медицинских учреждений города Москвы / С. И. Рей, Н. В. Васина, Л. В. Марченкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – Т. 4. – С. 40-47. – DOI: 10.17116/anaesthesiology202204140.
50. Роль дегидратации в развитии острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 / Э. Р. Сакаева, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – 104 (5). – С.692-698.
51. Савин, И. А. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И. А. Савин, А. С. Горячев. – Москва : Аксиом Графикас Юнион, 2016. – 331 с. – Текст : непосредственный.
52. Сваровская, А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 26-31. – DOI:10.15829/1560-4071-2022-4711.
53. Современная концепция - почечный континуум (острое повреждение почек,

- острая болезнь почек, хроническая болезнь почек) / А. М. Шутов, Е. В. Ефремова, М. В. Мензоров [и др.]. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 94-97. – DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97.
54. Сорокина, Т. С. Евгений Михайлович Тареев – основоположник российской нефрологии / Т. С. Сорокина, В. М. Остапенко. – Текст : непосредственный // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 55-59.
55. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, Е. Р. Макеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2S. – С. 25-30. – DOI: 10.18087/cardio.2533.
56. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. А. Щепалина, Н. В. Чеботарева, А. А. Китбальян [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 6. – С. 743-747. – DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201568.
57. Хрулева, Ю. В. Распространённость, предикторы, прогностическое значение острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хрулева Юлия Викторовна ; Российский университет дружбы народов. - Москва, 2022. – 125 с. – Библиогр.: с. 94-104. - Текст : непосредственный.
58. Шамхалова, М. Ш. COVID-19 и почки / М. Ш. Шамхалова, Н. Г. Мокрышева, М. В. Шестакова. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 235-241. – DOI: 10.14341/DM12506.
59. Шпаков, А. О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 / А. О. Шпаков. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2020. – Т. 106, № 6. – С. 795-

810. – DOI: 10.31857/S086981392006013.
60. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии / В. В. Рассохин, А. В. Самарина, Н. А. Беляков [и др.]. – Текст : непосредственный // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 7-30. – DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30.
61. COVID-19 и офтальмология : обзор литературы / У. С. Пляскина, М. А. Фролов, И. В. Воробьева [и др.]. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, №11. – С. 46-51. – DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-11-46-51.
62. COVID-19 – индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов / Е. И. Алексеева, Р. В. Тепаев, И. Ю. Шилькрот [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 51-66. – DOI: 10.15690/vramn1410.
63. Covid-19: связь с патологией почек : обзор литературы / Н. А. Томилина, Н. Ф. Фролова, Л. Ю. Артюхина [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 147-159. – DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-147-159.
64. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии / Н. А. Мухин, Л. В. Козловская, Л. Ю. Милованова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2011. – № 2. – С. 61-69. – EDN NXOQDZ.
65. A multidisciplinary consensus on dehydration: definitions, diagnostic methods and clinical implications / J. Lacey, J. Corbett, L. Forni [et al.]. – Text : unmediated // Annals of medicine. – 2019. – Vol. 51 (3-4). – P. 232-251. – DOI: 10.1080/07853890.2019.1628352.
66. A Review on the Possible Pathophysiology of Potassium Abnormalities in COVID-19 / M. Noori, S.A. Nejadghaderi, M.J.M. Sullman [et al.] - Text : unmediated //

- Iranian journal of kidney diseases – 2021. – Vol. 15 (6) – P. 397-407.
67. Abbate, M. How does proteinuria cause progressive renal damage? / M. Abbate, C. Zoja, G. J. Remuzzi. – Text : unmediated // American Society Nephrology. – 2006. – Vol. 17 (11). – P. 2974-2984. – DOI: 10.1681/ASN.200604037.
68. Accuracy of prediction equations for serum osmolarity in frail older people with and without diabetes / M. Siervo, D. Bunn, C.M. Prado, L. Hooper. – Text : unmediated // The American journal of clinical nutrition. – 2014. – Vol. 100. – P. 867-876.
69. Acute Dialysis Quality Initiative work group. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum [et al.]. – Text : unmediated // Critical Care: the official journal of the Critical Care Forum. – 2004. – Vol. 8 (4). – P. 204-212.
70. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19 / B. Tarragón, M. Valdenebro, M. L. Serrano [et al.]. – Text : unmediated // Nefrología. – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 34-40. – DOI: 10.1016/j.nefro.2020.08.005.
71. Acute kidney injury and electrolyte disorders in COVID-19 / Nogueira G.M., Silva N.L.O.R., Moura A.F. [et al.]. - Text : unmediated // World journal of virology. – 2022. – Vol. 11 (5). – P. 283-292. DOI: 10.5501/wjv.v11.i5.283.
72. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study / J. A. Kari, M. A. Shalaby, A. S. Albanna [et al.]. – Text : unmediated // BMC nephrology. – 2021 – Vol. 22 (1). – P. 202. – DOI: 10.1186/s12882-021-02389-9.
73. Acute kidney injury in COVID-19 / M. Głowacka, S. Lipka, E. Młynarska [et al.]. – Text : unmediated // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22 (15). – P. 8081. – DOI: 10.3390/ijms22158081.
74. Acute kidney injury in COVID-19 pandemic / I. Capuano, P. Buonanno, E. Riccio, A. Pisani. – Text : unmediated // Nephron. – 2020.– Vol. 144 (7). – P. 345-346. – DOI: 10.1159/000508381.
75. Acute kidney injury in COVID-19 pneumonia: a Single-Center Experience in

- Bahrain / A. Taher, A. A. Alalwan, N. Naser [et al.]. – Text : unmediated // *Curēus*. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. e9693. – DOI10.7759/cureus.9693. 2020.
76. Acute Kidney Injury in Hospitalized Kidney Transplant Recipients / Camargo-Salamanca A., Garcia-Lopez A., Patino-Jaramillo N., Giron-Luque F. - Text : unmediated // *Transplantation proceedings*. – 2020. – Vol. 52 (10). – P. 3209-3213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.12.046
77. Acute Kidney Injury in Kidney Transplant Patients in Intensive Care Unit: From Pathogenesis to Clinical Management / Fiorentino M., Bagagli F., Deleonardis A. [et al.] – Text : unmediated // *Biomedicines*. – 2023. -Vol. 11 (5). – P. 1474-1494. DOI: 10.3390/biomedicines11051474.
78. Acute kidney injury in non-intensive care unit (ICU) hospitalizations for coronavirus disease (COVID-19) / F. Fabrizi, C. M. Alfieri, P. Molinari [et al.]. – Text : unmediated // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11 (11). – P. 1272. – DOI: 10.3390/pathogens11111272.
79. Acute kidney injury in patient hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.]. – Text : unmediated // *Kidney international*. –2020. – Vol. 98. – P.209-218. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
80. Agrawal, M. Acute renal failure / M. Agrawal, R. Swartz. – Text : unmediated // *American Academy of General Practice*. – 2000. – Vol. 61 (7). – P. 2077-88.
81. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19 : a comparison study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 2020. – Vol. 31 (9). – P. 2145-2157. – DOI: 10.1681/ASN.2020040509.
82. AKI in hospitalized patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 2021. – Vol. 32. – P. 151-160. – DOI: 10.1681/ASN.2020050615.
83. An exploration of the hydration care of older people: a qualitative study / H. Godfrey, J. Cloete, E. Dymond, A. Long. – Text : unmediated // *International journal of nursing studies*. – 2012. – Vol. 49 (10). – P. 1200-1211. – DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.04.009.

84. Arai, S. Thirst in critically ill patients: from physiology to sensation / S. Arai, N. Stotts, K. Puntillo. – Text : unmediated // American Association of Critical – Care Nurses. – 2013. – Vol. 22 (4). – P. 328-335.
85. Argenziano, M.G. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York : retrospective case series / M. G. Argenziano, S. L. Bruce, C. L. Slater [et al.]. – Text : unmediated // BMJ : British medical journal / British Medical Association. – 2020. – Vol. 369. – P. m1996.
86. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China / D. Chen, X. Li, Q. Song [et al.]. – Text : unmediated // JAMA network open. – 2020. – Vol. 3 (6). – P. e2011122. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
87. Association between dehydration and falls / I. Hamrick, D. Norton, J. Birstler [et al.]. – Text : unmediated // Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes. – 2020. – Vol. 4 (3). – P. 259-265. – DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.01.003.
88. Association between early recovery of kidney function after acute kidney injury and long-term clinical outcomes / P. K. Bhatraju, L. R. Zelnick, V. M. Chinchilli [et al.] // JAM Anetworkopen. –2020. – Vol. 3. – P. e202682.
89. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries / R. Palladino, J. T. Lee, M. Ashworth [et al.]. – Text : unmediated // Age and ageing. – 2016. – Vol. 45 (3). – P. 431-435. – DOI: 10.1093/ageing/afw044.
90. Association of country income level with the characteristics and outcomes of critically ill patients hospitalized with acute kidney injury and COVID-19 / M. Wainstein, N. Spyrisson, D. Dai [et al.]. – Text : unmediated // Kidney international reports. – 2023. – Vol. 8 (8). – P. 1514–1530. - DOI: 10.1016/j.ekir.2023.05.015.
91. Association of proteinuria and hematuria with acute kidney injury and mortality in hospitalized patients with COVID-19 / I. Chaudhri, R. Moffitt, E. Taub [et al.]. – Text : unmediated // Kidney & blood pressure research. – 2020. – Vol. 45 (6). –P.

- 1018-1032. – DOI: 10.1159/000511946.
92. Asymptomatic hyponatremia precipitated by COVID-19 pneumonia / A. R. Chittal, S. J. Rao, P. Lakra, M. E. Zulty. – Text : unmediated // Journal of community hospital internal medicine perspectives. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 779-781. – DOI: 10.1080/20009666.2021.1979738.
  93. Axillary sweating in clinical assessment of dehydration in ill elderly patients / D. Eaton, P. Bannister, G.P. Mulley, M.J. Connolly // British medical journal. – 1994. – Vol. 308. – P. 1271. DOI: 10.1136/bmj.308.6939.1271.
  94. Bagshaw, S. M. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo ; ANZICS Database Management Committee. – Text : unmediated // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. – 2008. – Vol.23. – P.1569-1574.
  95. Baum, N. Blood urea nitrogen and serum creatinine / N. Baum, C. C. Dichoso, C. E. Carlton. – Text : unmediated // Urology. – 1975. – Vol. 5. – P. 583-588.
  96. Bhatia V. Tracing the path of inhaled nitric oxide: biological consequences of protein nitrosylation / V. Bhatia, L. Elnagary, S. Dakshinamurti. – Text : unmediated // Pediatric pulmonology. – 2021. – Vol. 56 (2). – P. 525-538. – DOI: 10.1002/ppul.25201.
  97. Biological variation and diagnostic accuracy of dehydration assessment markers / S. N. Cheuvront, B. R. Ely, R. W. Kenefick, M. N. Sawka. – Text : unmediated // The American journal of clinical nutrition. – 2010. – Vol. 92 (3). – P. 565-573. – DOI: 10.3945/ajcn.2010.29490.
  98. Both hyperthermia and dehydration during physical work in the heat contribute to the risk of acute kidney injury / C. L. Chapman, B. D. Johnson, N. T. Vargas [et al.]. – Text : unmediated // Journal of applied physiology. – 2020. – Vol. 128 (4). – P. 715-728. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00787.2019.
  99. Bouchard, J. Estimating Baseline Serum Creatinine for Assessing Acute Kidney Injury: Not a One Size Fits All Approach. / J. Bouchard. - Text : unmediated // Kidney international reports. – 2021. – Vol. 6 (3). - P. 562-564. - DOI:

- 10.1016/j.ekir.2021.01.030.
100. Brogan, M. COVID-19 and kidney disease / M. Brogan, M. J.Ross. – Text : unmediated // Annual review of medicine. – 2023. – Vol. 74. – P. 1-13. – DOI: 10.1146/annurev-med-042420-104753.
  101. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N. R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick [et al.]. – Text : unmediated // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (23). – P. 2270-2279. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
  102. Çelik, D. Serum osmolarity does not predict mortality in patients with respiratory failure / D. Çelik, M. Yildiz, A. Çifci. – Text : unmediated // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101 (6). – P. e28840. – DOI: 10.1097/MD.00000000000028840.
  103. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.]. – Text : unmediated // Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 323 (16). – P. 1612-1614. – DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
  104. Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York : retrospective case series / M. G. Argenziano, S. L. Bruce, C. L. Slater [et al.]. – Text : unmediated // MedRxiv : the preprint server for health sciences. – 2020. – P.2007-2116. – DOI: 10.1101/2020.04.20.20072116.
  105. Cheung, K.S. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis / K. S. Cheung, I. F. N. Hung, P. P. Y. Chan // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159 (1). – P. 81-95. - DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
  106. Chronic dehydration in nursing home residents / M. Nagae, H. Umegaki, J. Onishi [et al.]. – Text : unmediated // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3562. – DOI: 10.3390/nu12113562.
  107. Clinical characteristics and outcomes of community - and hospital-acquired acute kidney injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System / J. Pelayo, K. B. Lo, R. Bhargav [et al.]. – Text : unmediated // Cardiorenal Medicine. – 2020. – Vol. 10 (4). – P. 223-231. – DOI: 10.1159/000509182.

108. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.]. – Text : unmediated // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382 (18). – P. 1708-1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
109. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.]. – Text : unmediated // JAMA. – 2020. – Vol. 323. –P. 1061-1069. – DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
110. Clinical features and outcomes of COVID-19 patients with acute kidney injury and acute kidney injury on chronic kidney disease / Z. Xu, Y. Zhang, C. Zhang [et al.]. – Text : unmediated // Aging and Disease. – 2022. – Vol. 13 (3). – P. 884-898. – DOI: 10.14336/AD.2021.1125.
111. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – Text : unmediated // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497-506. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
112. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient / S. Kissling, S. Rotman, C. Gerber [et al.]. – Text : unmediated // Kidney international. – 2020. – Vol. 98. – P. 228-231. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.006.
113. Community- versus hospital-acquired acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients / J. S. Bell, B. D. James, S. Al-Chalabi [et al.]. - Text : unmediated // BioMed Central nephrology. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 269-280. - DOI: 10.1186/s12882-021-02471-2.
114. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury : an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China / L. Wang, X. Li, H. Chen [et al.]. – Text : unmediated // American journal of nephrology. – 2020. – Vol. 51 (5). – P. 343-348. – DOI: 10.1159/000507471.
115. COVID-19-associated acute kidney injury : consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim, G.F.Lui, R. L. Mehta [et al.]. – Text : unmediated // Nature reviews. Nephrology. – 2020. – Vol. 16 (12). – P. 747-764. – DOI:10.1038/s41581-020-00356-5.
116. COVID-19 and acute kidney injury / L. A. Ertuğlu, A.Kanbay, B. Afşar [etal.]. –

- Text : unmediated // *Tüberküloz ve toraks.* – 2020. – Vol. 68 (4). – P. 407-418. – DOI:10.5578/tt.70010.
117. COVID-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines / N. M. Selby, L. G. Forni, C. M. Laing [et al.]. – Text : unmediated // *British medical journal* – 2020. – Vol. 369. – P. m1963. – DOI: 10.1136/bmj.m1963.
118. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie. – Text : unmediated // *European journal of clinical investigation.* – 2020. – Vol. 17 (5). – P. 259-260. – DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
119. COVID-19 effects on the kidney / K. Amann, P. Boor, T. Wiech [et al.]. – Text : unmediated // *Pathologe.* – 2021. – Vol. 42. – P. 76-80. – DOI: 10.1007/s00292-020-00900-x.
120. COVID-19: fighting the invisible enemy with micro RNAs / N. Chauhan, M. Jaggi, S. C. Chauhan, M. M. Yallapu. – Text : unmediated // *Expert review of anti-infective therapy.* – 2021. – Vol. 19. – P. 137-145.
121. COVID-19 in patients with and without acute kidney injury / T. Sabaghian, F. Rommasi, F. Omidi [et al.]. – Text : unmediated // *Bratislavské lekárske listy.* – 2022. – Vol. 123 (5). – P. 382-380. – DOI:10.4149/BLL\_2022\_059.
122. COVID-19-induced new-onset diabetes : trends and technologies / A. A. Metwally, P. Mehta, B. S. Johnson [et al.]. – Text : unmediated // *Diabetes.* – 2021. – Vol. 70 (12). – P. 2733-2744. – DOI: 10.2337/dbi21-0029.
123. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease / J. D. Long, I. Strohbehn, R. Sawtell [et al.]. – Text : unmediated // *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* – 2022. – Vol. 241. – P. 70-82. – DOI:10.1016/j.trsl.2021.11.003.
124. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and Long COVID-19 syndrome / M. A. F. Queiroz, P. F. M. D. Neves, S. S. Lima [et al.]. – Text : unmediated // *Frontiers in cellular and infection microbiology.* – 2022. – Vol. 12 – P. 922422. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.922422.
125. Dehydration and clinical outcome in hospitalised older adults : a cohort study / A. M. El-Sharkawy, A. Virdee, A. Wahab [et al.]. – Text : unmediated // *European*

- Geriatric Medicine. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 22-29. – DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.030.
126. Dehydration in older people : a systematic review of the effects of dehydration on health outcomes, healthcare costs and cognitive performance / C. J. Edmonds, E. Foglia, P. Booth [et al.]. – Text : unmediated // Archives of gerontology and geriatrics. – 2021. – Vol. 95. – P. 104-380. – DOI: 10.1016/j.archger.2021.104380.
127. Diagnostic accuracy of calculated serum osmolarity to predict dehydration in older people : adding value to pathology laboratory reports / L. Hooper, A. Abdelhamid, A. Ali [et al.]. – Text : unmediated // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5 (10). – P. e008846. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008846.
128. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury : a multicenter cohort study / M. Darmon, F. Vincent, J. Dellamonica [et al.]. – Text : unmediated // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2011. – Vol. 15 (4). – 178-186. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
129. Diagnostic performance of serum blood urea nitrogen to creatinine ratio for distinguishing prerenal from intrinsic acute kidney injury in them emergency department / G. Manoeuvrier, K. Bach-Ngohou, E. Batard [et al.]. – Text : unmediated // BMC nephrology. – 2017. – Vol. 18.– P. 173. – DOI:10.1186/s12882-017-0591-9.
130. Dietary reference intakes for dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate / Institute of Medicine. – Washington: The National Academies Press. – 2005. – 638 p. – DOI: 10.17226/10925. – Text : unmediated.
131. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19 / P. Tzoulis, J. A. Waung, E. Bagkeris [et al.] – Text : unmediated // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 106 (6). – P. 1637-1648. – DOI: 10.1210/clinem/dgab107.
132. Dysnatremia in COVID-19 Patients-An Analysis of the COLOS Study / A. Królicka, K. Letachowicz, B. Adamik [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12 (8). – P. 2802-2821. DOI: 10.3390/jcm12082802.

133. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis / A. C. Codo, G. G. Davanzo, L. B. Monteiro [et al.]. – Text : unmediated // Cell metabolism. –2020. – Vol. 32 (3). – P. 498-499. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
134. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J. Lian, J.-H. Hu [et al.]. – Text : unmediated // Gut. – 2020. – Vol. 69 (6). – P. 1002-1009. – DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
135. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E. A. Hoste, S. d M. Bagshaw, R. Bellomo [et al.]. – Text : unmediated // Intensive Care Medicine. – 2015. – Vol. 41 (8). – P. 1411-1423. – DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
136. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in COVID-19 / M. Noori, S. A. Nejadghaderi, M. J. M. Sullman [et al.]. – Text : unmediated // Reviews in medical virology. – 2022. – Vol. 32 (1). – P. e2262. – DOI: 10.1002/rmv.2262.
137. EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America / R. Lombardi, A. Ferreiro, R. Claire-Del Granado [et al.]. – Text : unmediated // PLoS One. – 2019. – Vol 14 (11). - P. e0224655. – DOI: 10.1371/journal.pone.0224655.
138. Erstad, B.L. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. / B.L. Erstad. - Text : unmediated // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23 (9). – P. 1085-1086. DOI: 10.1592/phco.23.10.1085.32751.
139. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics / D. Volkert, A. M. Beck, T. Cederholm [et al.]. – Text : unmediated // Clinical nutrition : official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2019. – Vol. 38 (1). – P. 10-47. – DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
140. Evaluation and initial management of acute kidney injury / J. Himmelfarb, M. Joannidis, B. Molitoris [et al.]. – Text : unmediated // Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. – 2008. – Vol. 3 (4). – P. 962-967. –

DOI: 10.2215/CJN.04971107.

141. Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality / A. S. Fazekas, G. C. Funk, D. S. Klobassa [et al.]. – Text : unmediated // Intensive care medicine. – 2013. – Vol. 39 (2). – P. 302-308. – DOI: 10.1007/s00134-012-2691-0.
142. Extra-pulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] – Text : unmediated // Nature medicine. – 2020. – Vol. 26 (7). – P.1017-1032. – DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
143. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth - Text : unmediated // The Lancet. Respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8 (4). - P. e21.
144. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury / C. Teixeira, F. Garzotto, P. Piccinni [et al.]. – Text : unmediated // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2013. – Vol. 17. – P. 14. – DOI: 10.1186/cc12484.
145. Fluid management in acute kidney injury / A. Perner, J. Prowle, M. Joannidis [et al.]. – Text : unmediated // Intensive care medicine. – 2017. – Vol. 43 (6). – P. 807-815. – DOI: 10.1007/s00134-017-4817-x.
146. Guan, W. J. Clinical characteristics of Covid-19 in China / W. J. Guan, N. S. Zhong. – Text : unmediated // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382 (19). – P. 1861-1862. – DOI: 10.1056/NEJMc2005203.
147. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley, K. N. Naresh, C. Roufousse [et al.]. – Text : unmediated // The Lancet. Microbe. – 2020. – Vol. 1 (6). – P. 245-253. – DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4.
148. Hooper, L. Why, oh why, are so many older adults not drinking enough fluid? Dehydration in long-term care / L. Hooper. – Text : unmediated // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2016. – Vol. 116 (5). – P. 774-778. – DOI: 10.1016/j.jand.2016.01.006.
149. Hultstrom, M. Hyperreninemia and low total body water may contribute to acute kidney injury in COVID-19 patients in intensive care / M. Hultstrom, M. von Seth,

- R. Frithiof. – Text : unmediated // Journal of hypertension. – 2020. – Vol. 38 (8). – P. 1613-1614. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002531.
150. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / B. Diao, C. Wang, R. Wang [et al.]. – Text : unmediated // Natural Communication. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 2506. – DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.
151. Hydration and outcome in older patients admitted to hospital (The HOOP prospective cohort study) / A. M. El-Sharkawy, P. Watson, K. R. Neal [et al.]. – Text : unmediated // Age and ageing. – 2015. – Vol. 44 (6). – P. 943-947. – DOI: 10.1093/ageing/afv119.
152. Hydration assessment using the bio-impedance analysis method / R. AlDisi, Q. Bader, A. Bermak [et al.]. – Text : unmediated // Sensors (Basel, Switzerland). – 2022. - Vol. 22 (17). – P. 6350-6366. - DOI: 10.3390/s22176350.
153. Hyperosmolar dehydration: a predictor of kidney injury and outcome in hospitalised older adults / A. M. El-Sharkawy, M. A. J. Devonald, D. J. Humes [et al.]. – Text : unmediated // Clinical nutrition : official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2020. – Vol. 39(8). – P. 2593-2599. – DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.030.
154. Impaired hydration status in acutely admitted older patients: prevalence and impact on mortality / G. Sanson, I. Marzinotto, D. de Matteis [et al.]. – Text : unmediated // Age and ageing. – 2021. – Vol. 50. – P. 1151-1158. – DOI: 10.1093/ageing/afaa264.
155. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19 / G. Alfano, A. Ferrari, F. Fontana [et al.]. – Text : unmediated // Clinical and experimental nephrology. – 2021. – Vol. 25 (11). – P. 1203-1214. – DOI: 10.1007/s10157-021-02092-x.
156. Increased fluid administration after early acute kidney injury is associated with less renal recovery / M. Raimundo, S. Crichton, J. R. Martin [et al.]. – Text : unmediated // Shock. – 2015. – Vol. 44. – P. 431-437. – DOI: 10.1097/SHK.0000000000000453.

157. Inflammation-related factors identified as biomarkers of dehydration and subsequent acute kidney injury in agricultural workers / M. C. Houser, V. Mac, D. J. Smith [et al.]. – Text : unmediated // *Biological research for nursing*. – 2021. – Vol. 23 (4). – P. 676-688. – DOI: 10.1177/10998004211016070.
158. In-hospital mortality, length of stay, and hospitalization cost of COVID-19 patients with and without hyperkalemia / A. Amin, R. Moon, A. Agiro [et al.]. – Text : unmediated // *The American journal of the medical sciences*. – 2022. – Vol. 364 (4). – P. 444-453. – DOI:10.1016/j.amjms.2022.04.029.
159. Is albumin a predictor of mortality in COVID-19? / F. Violi, R. Cangemi, G. F. Romiti [et al.]. – Text : unmediated // *Antioxidants & redox signaling*. – 2021. – Vol. 35 (2). – P. 139-142. – DOI: 10.1089/ars.2020.8142.
160. Kaydu, A. Inferior vena cava diameter measurements and BUN/creatinine values to determine dehydration in patients with hip fractures preoperatively : a prospective observational study / A. Kaydu, E. Gokcek. – Text : unmediated // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98 (17). – P. 15197. – DOI: 10.1097/MD.00000000000015197.
161. Kellum, J. A. Targeting acute kidney injury in COVID-19 / J. A. Kellum, J. W. O. van Till, G. Mulligan. – Text : unmediated // *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. – 2020. – Vol. 35(10). – P. 1652-1662. – DOI:10.1093/ndt/gfaa231.
162. Khajuria, A. Osmolality revisited – deriving and validating the best formula for calculated osmolality / A. Khajuria, J. Krahn. – Text : unmediated // *Clinical biochemistry*. – 2005. – Vol. 38 (6). – P. 514-519. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.03.001.
163. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. – Text : unmediated // *Kidney international Supplements*. – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 1-138.
164. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y.

- Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.]. – Text : unmediated // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 97. – P. 829-838. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
165. *Kidney injury in COVID-19* / A. R. Ahmed, C. A. Ebad, S. Stoneman [et al.]. – Text : unmediated // *World Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 18-32. – DOI: 10.5527/wjn.v9.i2.18.
166. *Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection* / H. Scholz, F. J. Boivin, K. M. Schmidt-Ott [et al.]. – Text : unmediated // *Nature reviews. Nephrology*. – 2021. – Vol. 17 (5). – P. 335-349. – DOI: 10.1038/s41581-021-00394-7.
167. *Lavizzo-Mourey, R. Risk Factors for Dehydration Among Elderly Nursing Home Residents* / R. Lavizzo-Mourey, J. Johnson, P. Stolley // *Journal of the American geriatrics society*. – 1988. – Vol. 36 (3). – P. 213 – 218. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1988.tb01803.x.
168. *Lee, I. C. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19* / I. C. Lee, T. I. Huo, Y.-H. Huang. – Text : unmediated // *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. – 2020. – Vol. 83 (6). – P. 521-523. – DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
169. *Lee, W. L. Sepsis and endothelial permeability*/ W. L. Lee, A. S. Slutsky. – Text : unmediated // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P.689-691. – DOI: 10.1056/NEJMcibr1007320.
170. *Lehner, G. F. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night?* / G. F. Lehner, L. G. Forni, M. Joannidis. – Text : unmediated // *Nephron*. – 2016. – Vol. 134. – P. 183-190. – DOI: 10.1159/000447979.
171. *Lindeman, R. D. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age* / R. D. Lindeman, J. N. Tobin, N. W. Shock. – Text : unmediated // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1985. – Vol. 33. – P. 278-285. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x.
172. *Lippi, G. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)* / G. Lippi, A. M. South, B. M. Henry. – Text : unmediated // *Annals*

- of clinical biochemistry. – 2020. – Vol. 57 (3). – P. 262-265. – DOI:10.1177/0004563220922255.
173. Longitudinal clinical profiles of hospital vs. Community-acquired acute kidney injury in COVID-19 / J. Y. Lu, I. Babatsikos, M. C. Fisher [et al.]. – Text : unmediated // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 647023. – DOI: 10.3389/fmed.2021.647023.
174. Lorenzo, I. The role of water homeostasis in muscle function and frailty: a review / I. Lorenzo, M. Serra-Prat, J. C. Yébenes. – Text : unmediated // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11 (8). – P. 1857. – DOI: 10.3390/nu11081857.
175. Lumeij, J. T. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons / J. T. Lumeij. – Text : unmediated // *Avian pathology : journal of the W.V.P.A.* – 1987. – Vol. 16 (3). – P. 377-382. – DOI: 10.1080/03079458708436388.
176. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup / M. Joannidis, L. G. Forni, S. J. Klein [et al.]. – Text : unmediated // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 654-672. – DOI: 10.1007/s00134-019-05869-7.
177. Macedo, E. Prerenal failure : from old concepts to new paradigms / E. Macedo, R. L. Mehta. – Text : unmediated // *Current opinion in critical care*. – 2009. – Vol. 15. – P. 467-73. – DOI: 10.1097/MCC.0b013e328332f6e3.
178. Mangalmurti, N. Cytokine storms: understanding COVID-19 / N. Mangalmurti, C. A. Hunter. – Text : unmediated // *Immunity*. – 2020. – Vol. 53 (1). – P.19-25. – DOI:10.1016/j.immuni.2020.06.017.
179. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, J. S. He [et al.]. – Text : unmediated // *The Lancet. Gastroenterology and hepatology*. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 667-678. – DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
180. Martensson, J. Does fluid management affect the occurrence of acute kidney injury? / J. Martensson, R. Bellomo. – Text : unmediated // *Current opinion in anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 30. – P. 84-91. – DOI:

- 10.1097/ACO.0000000000000407.
181. Matsumoto, K. COVID-19-associated AKI / K. Matsumoto, J. R. Prowle. – Text : unmediated // *Current opinion in critical care*. – 2022. – Vol. 28 (6). – P. 630-637. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000988.
  182. Microvascular dysfunction in COVID-19: the mystic study / A. Rovas, I. Osiaevi, K. Buscher [et al.]. – Text : unmediated // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24 (1). – P. 145-157. – DOI:10.1007/s10456-020-09753-7.
  183. Mohamadi Yarijani, Z. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications : review study / Z. Mohamadi Yarijani, H. Najafi. – Text : unmediated // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 142. – P. 111966. – DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111966.
  184. Mortality and evolution between community and hospital-acquired COVID-AKI / J. S. Chávez-Íñiguez, J. H. Cano-Cervantes, P. Maggiani-Aguilera [et al.]. – Text : unmediated // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (11). – P. e0257619. – DOI: 10.1371/journal.pone.0257619.
  185. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury / J. H. Ng, J. S. Hirsch, A. Hazzan [et al.]. – Text : unmediated // *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. – 2021. – Vol. 77 (2). – P. 204-215. – DOI:10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
  186. Outcomes, healthcare resource utilization, and costs of overall, community-acquired, and hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19 patients / J. L. Koyner, R. H. Mackey, N. A. Rosenthal [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of health economics and outcomes research*. – 2023. – Vol. 10 (1). – P. 31-40. – DOI: 10.36469/001c.57651.
  187. Parikh, C. R. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research / C. R. Parikh, S. G. Coca. – Text : unmediated // *Nature reviews. Nephrology*. – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 641-642. – DOI: 10.1038/nrneph.2010.128.
  188. Pavli, A. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals / A. Pavli, M. Theodoridou, H. C. Maltezou. – Text : unmediated // *Archives of medical research*. – 2021. – Vol. 52 (6). – P. 575-

581. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
189. Perazella, M. A. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI / M. A. Perazella, S. G. Coca. – Text : unmediated // *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 167-174. – DOI: 10.2215/CJN.09490911.
190. Perico, L. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi. – Text : unmediated // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144 (5). – P. 213-221. – DOI: 10.1159/000507305.
191. Peron, J. P. S. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE) / J. P. S. Peron, H. Nakaya // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2020. – Vol. 75. – P. 1912. - DOI: 10.6061/clinics/2020/e1912.
192. Physiologic basis for understanding quantitative dehydration assessment / S. N. Cheuvront, R. W. Kenefick, N. Charkoudian, M. N. Sawka. – Text : unmediated // *The American journal of clinical nutrition*. – 2013. – Vol. 97 (3). – P. 455-462. – DOI: 10.3945/ajcn.112.044172.
193. Point-of-Care PCR assays for COVID-19 detection / N. Gupta, A. Shine, N. Tarun [et al.]. – Text : unmediated // *Biosensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 11 (5). – P. 141. – DOI:10.3390/bios11050141.
194. Prevalence and characteristics of hypoxic hepatitis in COVID-19 patients in the intensive care unit : a first retrospective study / H. Huang, H. Li, Sh. Chen [et al.]. – Text : unmediated // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 607206. – DOI: 10.3389/fmed.2020.607206.
195. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19 : a systematic review and meta-analysis / X. Yang, Y. Jin, R. Li [et al.]. – Text : unmediated // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 356. – DOI: 10.1186/s13054-020-03065-4.
196. Prevalence and outcomes of COVID-19 patients with happy hypoxia : a systematic review / B. Bepouka, O. Odio, N. Mayasi [et al.]. – Text : unmediated // *Infection and drug resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 5619-5628. – DOI:

- 10.2147/IDR.S378060.
197. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19 / J. S. Berger, D. Kunichoff, S. Adhikari [et al.] - Text : unmediated // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2020 – Vol. 40 (10). – P. 2539-2547. - DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314872.
  198. Qian, H. Predictive value of blood urea nitrogen/creatinine ratio in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated / H. Qian, C. Tang, G. Yan. – Text : unmediated // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98 (11). – P. e14845. – DOI: 10.1097/MD.00000000000014845.
  199. Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness / C. M. Boyd, C. S. Landefeld, S. R. Counsell [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – Vol. 56 (12). – P. 2171-2179. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02023.x.
  200. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.]. – Text : unmediated // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98. – P. 219-227. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
  201. Renal recovery after acute kidney injury in a minority population of hospitalized COVID-19 patients : a retrospective cohort study / A. Sarwal, E. Gomez, V. Perez-Gutierrez [et al.]. – Text : unmediated // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101 (11). – P. e28995. – DOI: 10.1097/MD.00000000000028995.
  202. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia / G. Pei, Zh. Zhang, J. Peng [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 2020. – Vol. 31 (6). – P. 1157-1165. – DOI: 10.1681/ASN.2020030276.
  203. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection / Y. Ren, L. Zhang, F. Xu [et al.]. – Text : unmediated // *BMC pulmonary medicine*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 17. – DOI: 10.1186/s12890-021-01809-8.
  204. Risk Factors and Clinical Characteristics of Acute Kidney Injury in Patients with

- COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. A. Hidayat, V. A. Gunawan, F. R. Iragama [et al.] // *Pathophysiology*. – 2023. – Vol. 30 (2). – P. 233-247. – DOI: 10.3390/pathophysiology30020020.
205. Risk factors, clinical characteristics, and prognosis of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients : a retrospective cohort study / P. Hansrivijit, K. P. Gadhiya, M. Gangireddy, J. D. Goldman. – Text : unmediated // *Medicines (Basel)*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 4-18. – DOI:10.3390/medicines8010004.
206. Ronco, C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis. – Text : unmediated // *Nat Rev Nephrol*. – 2020. – Vol. 16(6). – P. 308-310. – DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7.
207. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion / U. M. Ashraf, A. A. Abokor, J. M. Edwards [et al.]. – Text : unmediated // *Physiological genomics*. – 2021. – Vol. 53 (2). – P. 51-60. – DOI: 10.1152/physiolgenomics.00087.2020.
208. Selby, N. M. Opportunities in digital health and electronic health records for acute kidney injury care / N. M. Selby, N. Pannu. – Text : unmediated // *Current opinion in critical care*. – 2022. – Vol. 28 (6). – P. 605-612. – DOI: 10.1097/MCC.0000000000000971.
209. Shen, S. The blood urea nitrogen/creatinine (BUN/cre) ratio was U-shaped associated with all-cause mortality in general population / S. Shen, X. Yan, B. Xu. – Text : unmediated // *Renal failure*. – 2022. – Vol. 44 (1). – P. 184-190. – DOI: 10.1080/0886022X.2022.2030359.
210. Sociocultural context of nutrition in care homes / S. Philpin, J. Merrell, J. Warring [et al.]. – Text : unmediated // *Nursing older people*. – 2011. – Vol. 23 (4). – P. 24-30. – DOI: 10.7748/nop2011.05.23.4.24.c8480.
211. Sodium alterations impair the prognosis of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia / M. Martino, P. Falcioni, G. Giancola [et al.]. – Text : unmediated // *Endocrine Connections*. – 2021. – Vol. 10 (10). – P. 1344-1351. – DOI: 10.1530/EC-21-0411.
212. Spectrum of community-acquired acute kidney injury in India: a retrospective study / A. Kaul, R. K. Sharma, R. Tripathi [et al.]. – Text : unmediated // *Saudi*

- journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation. – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 619-628.
213. Spectrum, outcomes, and mortality predictors of acute kidney injury among non-COVID-19 patients during COVID-19 pandemic: data from four intensive care units / B. Singh, P. M Dogra, V. Sood [et al.]. – Text : unmediated // Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 27 (2). – P. 119-126. – DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24408.
214. Stookey, J.D. High prevalence of plasma hypertonicity among community-dwelling older adults: results from NHANES III / J. D. Stookey. – Text : unmediated // Journal of the American Dietetic Association. – 2005. – Vol. 105. – P. 1231-1239. – DOI: 10.1016/j.jada.2005.05.003.
215. The Impact of Charlson Comorbidity Index on the Functional Capacity of COVID-19 Survivors: A Prospective Cohort Study with One-Year Follow-Up / R. Núñez-Cortés, C Malhue-Vidal, F. Gath [et al.]. - Text : unmediated // International journal of environmental research and public health. – 2022. - VOL. 19 (12). – P. 7473-7481. DOI: 10.3390/ijerph19127473.
216. The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function / T. Saotome, K. Ishikawa, C. N. May [et al.]. – Text : unmediated // Intensive care medicine. – 2010. – Vol. 36 (3). – P. 533-540. – DOI: 10.1007/s00134-009-1740-9.
217. Tonicity balance in patients with hypernatremia acquired in the intensive care unit / G. Lindner, N. Kneidinger, U. Holzinger [et al.] // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. – 2009. – Vol. 54. – P. 674-679. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.015.
218. Uchino, Sh. The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury / Sh. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith. – Text : unmediated // Clinical kidney journal. – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 187-191. – DOI: 10.1093/ckj/sfs013.
219. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury / F. Heller, S. Frischmann, M. Grünbaum [et al.]. Text : unmediated //

- Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. – 2011. – Vol. 6 (10). – P. 2347-2355. - DOI: 10.2215/CJN.02490311.
220. Water loss dehydration and aging / L. Hooper, D. Bunn, F. O. Jimoh, S. J. Fairweather-Tait. – Text : unmediated // Mechanisms of ageing and development. – 2014. – Vol. 136-137. – P. 50-58. – DOI: 10.1016/j.mad.2013.11.009.
221. Which Frail Older People Are Dehydrated? The UK DRIE Study / L. Hooper, D.K. Bunn, A. Downing [et al.] // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2016. – Vol. 71 (10). – P. 1341-1347. DOI: 10.1093/gerona/glv205.
222. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // WHO : official website. – URL: <https://covid19.who.int/> (Дата обращения: 24.01.2024).– Text : electronic.
223. World Health Organization declares global emergency : a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) / C. Sohrabi, Z. Alsafi, N. O'Neill [et al.]. – Text : unmediated // International journal of surgery. – 2020. – № 76. – P. 71-76. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034.