

На правах рукописи

САКАЕВА Эльвира Раисовна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ульяновск, 2024

Работа выполнена на кафедре терапии и профессиональных болезней в ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Научный руководитель: **Шутов Александр Михайлович**,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Сигитова Ольга Николаевна**,
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, профессор кафедры

Казакова Ирина Александровна,
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «15» мая 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 при ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 106, корп. 1, ауд. 703.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, Отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Новая коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19, COronaVirus Disease 2019) – 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, 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]. Учитывая, что заболеваемость коронавирусной инфекцией сохраняется, появляются новые штаммы вируса, актуальным является изучение фенотипов и механизмов острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции [Баймухамбетова Д.В. и др., 2021] с целью профилактики ОПП, улучшения прогноза и уменьшения смертности пациентов с COVID-19.

Степень разработанности темы исследования. Анализ научной литературы показал, что частота ОПП у пациентов с COVID-19 варьирует от 0% до 56,9% случаев [Томилина Н.А. и др., 2021; Fisher M. et al., 2020; Guan W.J. et al., 2020]. В литературе описаны возможные механизмы развития ОПП при COVID-19 [Głowacka M. et al., 2021], 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].

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 важное значение, так как дегидратация потенциально корригируемый 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.

Целью исследования является определение частоты, тяжести, времени развития, факторов риска острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 на догоспитальном и госпитальном этапах лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту, тяжесть течения, влияние острого повреждения почек на внутрибольничную летальность у 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. Диссертационное исследование является когортным скрининговым исследованием, выполненным методом сплошной выборки. Методологической основой исследования является применение комплекса клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Протокол исследования был разработан с учётом положений Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» и «Правил клинической практики в Российской Федерации» (2003 г.). 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 новой 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 расчетная осмолярность сыворотки крови.

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

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным по объёму клиническим материалом (329 пациентов с COVID-19), статистической обработкой полученных данных. При статистической обработке анализируемых данных применялись методы описательной и сравнительной статистики. Обработка проведена средствами Statistica 12.0 и StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Апробация результатов исследования. 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; III Межрегиональная конференция «Школа нефрологов Татарстана и ПФО. Актуальные вопросы нефрологии и гемодиализа», 17 ноября 2023 года, Казань.

Внедрение 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 ИМЭиФК федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».

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, работа с медицинской документацией, сформирована база данных по клиническим, лабораторным, инструментальным методам исследования, результаты обработаны современными статистическими методами, сделаны выводы, разработаны практические рекомендации.

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

Связь с научной темой организации, в которой выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в связи с глобальным вызовом 21 века

– пандемией COVID-19 в рамках научной школы, занимающейся проблемой кардио-ренальных взаимоотношений, медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».

Объём 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета. Базой для проведения исследования явилось 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 с участием 329 пациентов, госпитализированных в стационар с подтверждённым случаем COVID-19.

Критерием включения в исследование являлось наличие диагноза COVID-19, подтверждённого положительными результатами лабораторных исследований на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР [Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 4].

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. Цель наличия в работе критериев исключения – исключить заболевания, при которых нередко развивается ОПП вне связи с COVID-19.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

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.

Острое повреждение почек и его стадию диагностировали согласно Рекомендациям KDIGO (2012) 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]. 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 $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или при нарастании $\geq 1,5$ раза в течение 7 дней.

Для уточнения характера ОПП (преренальное, ренальное) рассчитан показатель отношения азота мочевины к креатинину крови (АМК/Кр). При

значении АМК/Кр (при выражении параметров в мг/дл) >20 диагностировалось преренальное ОПП [Agrawal M. et al., 2000].

Диагностика дегидратации вызывает трудности: "золотого стандарта" не существует, каждый из используемых методов имеет ограничения. В диссертационной работе для диагностики дегидратации определяли расчетную осмолярность сыворотки крови [мОсм/л] с использованием уравнения Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., Krahn J., 2005; Volkert D. et al., 2019], рекомендованную экспертами Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и включённую в официальные клинические рекомендации [Volkert D. et al., 2019]:

Расчетная осмолярность сыворотки крови =

$$1,86 \times (\text{Na}^+[\text{ммоль/л}] + \text{K}^+[\text{ммоль/л}]) + 1,15 \times \text{глюкоза} [\text{ммоль/л}] + \text{мочевина} [\text{ммоль/л}] + 14$$

Статистический анализ материалов проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и программных пакетов «Statistics версия 12». Характер распределения данных оценивался с помощью W- критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk’s W test) (при количестве участников исследования менее 50), критерия Колмогорова-Смирнова (при числе участников исследования более 50). При нормальном распределении данные для количественных показателей описывались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), 25, 75 перцентилей (Me[Q1;Q3]). Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями

оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или коэффициента корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального). При сравнении групп по качественному бинарному признаку использовали χ^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). Для оценки независимого влияния факторов риска на исходы применяли множественную логистическую регрессию. Оценка диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода осуществлялась методом анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 329 пациентов с COVID-19 мужчин было 172 (52,28%), женщин - 157 (47,72%), средний возраст - $58,27 \pm 14,26$ лет. Больных пожилого и старческого возраста было 183 (55,62%). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Клинические и лабораторные параметры	Величины
Всего пациентов, n	329
Женщины, n (%)	157 (47,72%)
Мужчины, n (%)	172 (52,28%)
Возраст, лет (M \pm SD)	58,27 \pm 14,26

Наличие пневмонии, n (%)	
двусторонняя	296 (89,97%)
односторонняя	13 (3,95%)
без пневмонии	20 (6,08%)
Артериальная гипертония, 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%)
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы (Me[Q1;Q3])	4[2;5]
Креатинин, мкмоль/л (Me[Q1;Q3])	90[80,7;116,88]
Мочевина, ммоль/л (Me[Q1;Q3])	6,4[4,5;8,5]
Натрий, ммоль/л (M±SD)	138,05±3,25
Калий, ммоль/л (M±SD)	4,15±0,66
Глюкоза, ммоль/л (Me[Q1;Q3])	5,6[4,9;6,62]
Д-димер, мг/л (Me[Q1;Q3])	1,23[0,58;2,61]
С-реактивный белок, мг/л (Me[Q1;Q3])	57[48;72]

Из 329 пациентов ОПП диагностировано у 70 (21,28%), из них у 12 (17,14%) повышение уровня креатинина сыворотки наблюдалось во время лечения в стационаре - «внутрибольничное ОПП», у 58 (82,86%) – повышение креатинина наблюдалось при поступлении в стационар с последующим снижением – «внебольничное ОПП». Следует отметить превалирование внебольничного ОПП над внутрибольничным ОПП. Это, вероятно, обусловлено целым рядом факторов догоспитального этапа: обильное потоотделение при лихорадке, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, недостаточный питьевой режим, тахипноэ, у некоторых пациентов диарея - 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 (Рис. 1).

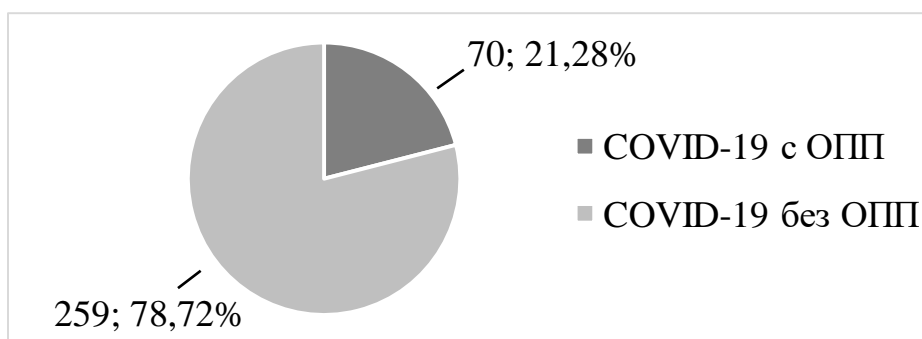


Рисунок 1 - Распространённость острого повреждения почек среди пациентов, госпитализированных с COVID-19.

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). Следует отметить, что изначально пациенты с ХБП, нуждающиеся в заместительной почечной терапии, в исследование не включались. Относительно невысокая потребность в ИВЛ и ЗПТ объясняется периодом проведения исследования, когда тяжесть течения COVID-19 уже снизилась.

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

Среди пациентов с COVID-19 отношение АМК/Кр составило 15,1[12,04;19,21], при этом среди 58 пациентов с внебольничным ОПП отношение АМК/Кр >20 в день госпитализации наблюдалось у 16 (27,59%), а среди 12

пациентов с внутрибольничным ОПП отношение АМК/Кр >20 наблюдалось только у 1 (8,33%) пациента (Рис. 2).

Преренальный характер ОПП, развившегося на догоспитальном этапе, и клинические проявления заболевания (лихорадка, отсутствие аппетита, у некоторых пациентов диарея) позволяют предполагать наличие дегидратации как причины преренального ОПП.

С использованием вычисления расчётной осмолярности сыворотки крови было показано, что в общей группе пациентов с COVID-19 при госпитализации осмолярность составила $292,22 \pm 5,16$ мОсм/л, при этом у пациентов с ОПП была статистически достоверно выше ($295,12 \pm 5,29$ мОсм/л), чем без ОПП ($291,43 \pm 4,84$ мОсм/л) ($p < 0,001$).

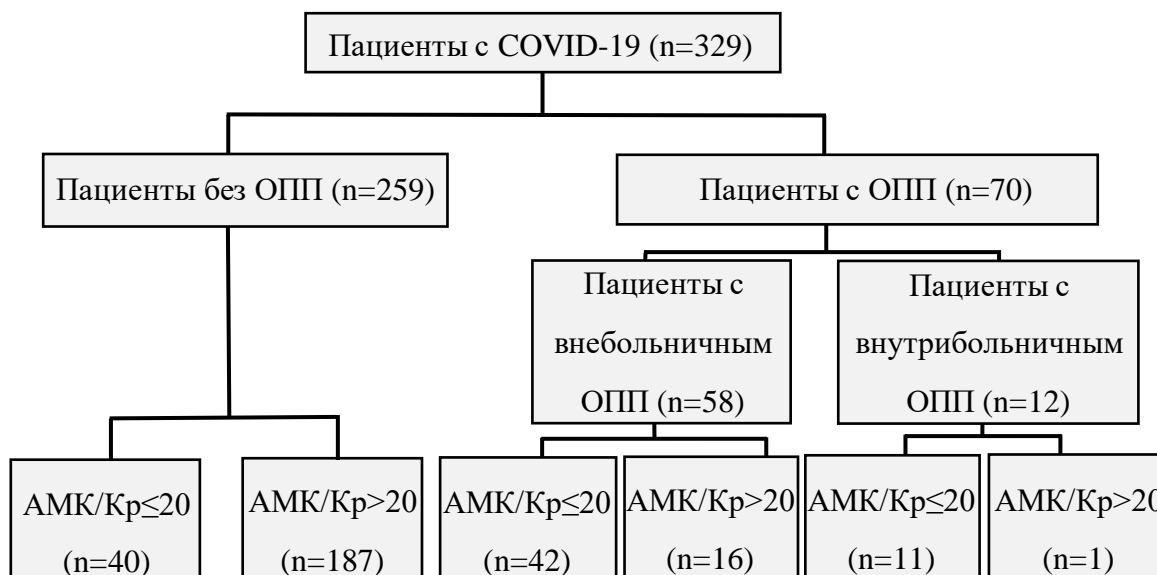


Рисунок 2 - Отношение азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр) и острого повреждения почек у пациентов с COVID-19.

Связь между наличием ОПП и расчётной осмолярностью сыворотки крови при госпитализации в стационар представлена на рисунке 3.

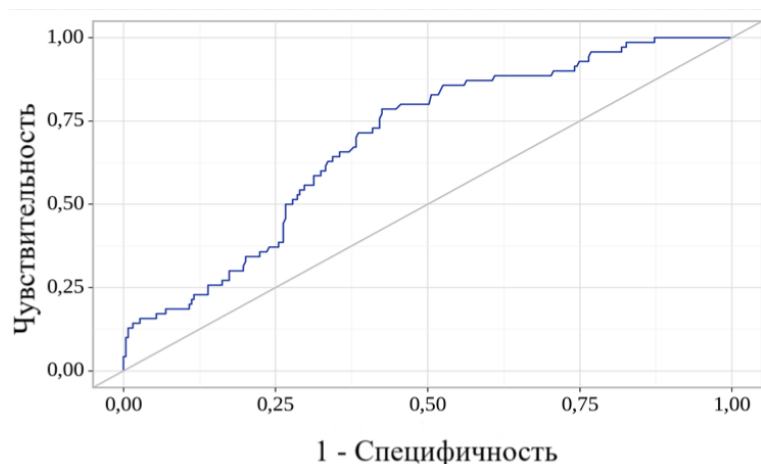


Рисунок 3 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя острого повреждения почек от показателя расчётной осмолярности сыворотки крови.

Площадь под ROC-кривой составила $0,689 \pm 0,038$ с 95% ДИ [0,615;0,764]. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Анализ чувствительности и специфичности модели представлен на рисунке 4.

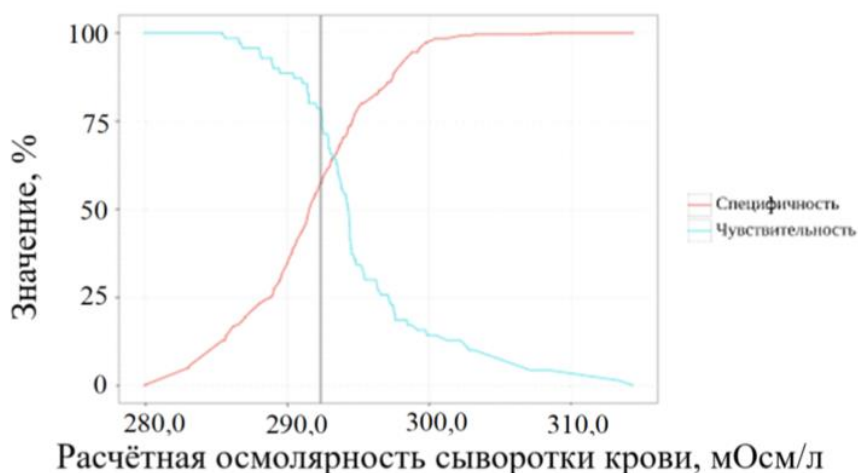


Рисунок 4 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя расчётной осмолярности сыворотки крови.

Пороговое значение показателя "расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 292,35. ОПП прогнозировалось при значении показателя

«расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,6% и 57,5%, соответственно.

У 22 (37,93%) пациентов с внебольничным ОПП расчётная осмолярность превышала 295 мОсм/л, у 10 (17,24%) – 300 мОсм/л. У пациентов с «тяжёлым» внебольничным ОПП (2 и 3 стадии ОПП) расчётная осмолярность была достоверно выше ($300,1 \pm 6,56$ мОсм/л), чем у пациентов с 1 стадией внебольничного ОПП ($294,5 \pm 4,9$ мОсм/л, $p=0,006$). Показатели расчётной осмолярности сыворотки крови в зависимости от наличия внебольничного ОПП представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметр «расчётная осмолярность сыворотки крови» в зависимости от наличия внебольничного ОПП

Показатель	Категории	Расчётная осмолярность сыворотки крови, мОсм/л	n	p
Внебольничное ОПП	Внебольничного ОПП нет	$291,49 \pm 4,76$	271	<0,001*
	Внебольничное ОПП есть	$295,6 \pm 5,64$	58	

Примечание. 1)*- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

2) ОПП – острое повреждение почек.

Согласно представленным в таблице 2 данным расчётная осмолярность сыворотки крови была статистически достоверно выше у пациентов с внебольничным ОПП ($p < 0,001$).

Среди 58 пациентов с внебольничным ОПП у 16 (27,59%) пациентов с преренальным ОПП расчётная осмолярность составила $298,71 \pm 5,35$ мОсм/л, у 13 (81,25%) из них значения равнялись или превышали 295 мОсм/л, у 6 (37,5%) – 300 мОсм/л. Расчётная осмолярность сыворотки крови была значительно выше у

больных с внебольничным преренальным ОПП, чем с внебольничным ренальным ОПП ($p=0,003$).

При принятии в качестве референсного значения величины расчётной осмолярности 300 мОсм/л развитие внебольничного ОПП можно прогнозировать с чувствительностью 66,67% и специфичностью 80,9% ($p < 0,001$).

Индекс коморбидности Чарлсон был выше у больных с ОПП (5[4;6]), чем без ОПП (3[2;4], $p < 0,001$).

Таким образом, установлено наличие влияния дегидратации у пациентов с COVID-19 на развитие ОПП, а также разные значения индекса коморбидности Чарлсон в зависимости от наличия ОПП. Учитывая неоднородность группы ОПП по времени возникновения, можно предположить влияние различных факторов на развитие внебольничного и внутрибольничного ОПП. В связи с этим был отдельно проведён анализ факторов, ассоциированных с наличием внебольничного и внутрибольничного ОПП.

Для определения независимого характера связи между клиническими и лабораторными параметрами и наличием внебольничного ОПП был проведён многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной было включено внебольничное ОПП, а в качестве независимых переменных клинические и лабораторные параметры, показавшие статистическую достоверную связь ($p < 0,05$) по результатам однофакторного корреляционного анализа: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, возраст, диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, расчётная осмолярность сыворотки крови, С-реактивный белок, возраст, лейкоциты крови, нейтрофилы крови, лимфоциты крови, скорость оседания эритроцитов, Д-димер, протеинурия, потеря аппетита (при поступлении в стационар). Установлена независимая прямая статистическая достоверная связь между наличием внебольничного ОПП в момент госпитализации и расчётной осмолярностью сыворотки крови ($p<0,0001$), уровнем

С-реактивного белка ($p < 0,0001$), возрастом ($p = 0,01$), Д-димером ($p = 0,01$) ($R^2 = 0,25$; $F = 26,87$; $p < 0,0001$).

Для определения независимого характера связи между наличием внутрибольничного ОПП и клиническими и лабораторными параметрами был проведён многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной было включено наличие ОПП, развившееся во время лечения в стационаре (внутрибольничное ОПП), а в качестве независимых переменных клинические и лабораторные параметры, показавшие статистически достоверную связь ($p < 0,05$) по результатам однофакторного корреляционного анализа: С-реактивный белок, возраст, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, уровень лейкоцитов, нейтрофилы. Установлена независимая статистически достоверная связь между наличием внутрибольничного ОПП и уровнем С-реактивного белка ($p < 0,0001$) и возрастом ($p = 0,01$) ($R^2 = 0,102$; $F = 18,5$; $p < 0,0001$). Одной из возможных причин дегидратации может быть лекарственная терапия. В этой связи проанализирована лекарственная терапия, которую пациенты получали на догоспитальном этапе. Прослеживалась связь между дегидратацией (осмолярность более 295 мОсм/л) и приёмом петлевых диуретиков ($p = 0,01$), верошпирона ($p = 0,002$). Таким образом, установлены разные причины, независимо ассоциированные с развитием разных фенотипов острого повреждения почек у пациентов с COVID-19.

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.

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 лечения в

стационаре. 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 внебольничным преренальным ОПП 81,25% имеют расчетную осмолярность сыворотки крови ≥ 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: петлевые диуретики ($p=0,01$), спиронолактон ($p=0,002$).

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 ($p=0,01$), уровень Д-димера ($p=0,01$) ($R^2=0,25$; $F=26,87$; $p < 0,0001$); 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 азота мочевины крови к креатинину крови (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 COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Ефремова, Е. В. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркёр острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.Р. Макеева, М.В. Мензоров, Э.Р. Сакаева. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. - №2S (59). - С. 25-30.

2. Серов, В. А. 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.

3. Сакаева, Э. Р. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19 / Э.Р. Сакаева, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, И.О. Попондополо. - Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – №4. - С. 49-57.

4. Сакаева, Э. Р. Роль дегидратации в развитии острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 / Э.Р. Сакаева, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.М. Ребровская, Е.С. Семёнова. - Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104. - №5. – С. 692-698.

Тезисы, опубликованные по материалам конференций

5. Ефремова, Е. В. Оценка коморбидности у больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов, И.Ю. Трошина, Э.Р. Сакаева. - Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. - Приложение №1. - С. 26-27.

6. Сакаева, Э. Р. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19 / Э.Р. Сакаева, Е.В. Ефремова, А.М. Шутов. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов РМНОТ V Съезда терапевтов Республики Татарстан. - 2022. - С. 55-56.

7. Сакаева, Э. Р. IL-6, VEGF-A, MCP-1 у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 с острым повреждением почек / Э.Р. Сакаева, Е.В. Ефремова, А.М. Шутов. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой Дню аспиранта в УлГУ. – 2023. – С. 50-55.

8. Ефремова, Е. В. MCP-1 у пациентов после перенесённого COVID-19 и острого повреждения почек / Е.В. Ефремова, Э.Р. Сакаева, Л.В. Ахмад, А.М. Шутов. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой Дню аспиранта в УлГУ. – 2023. – С. 16-19.

9. Сакаева, Э. Р. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19 / Э.Р. Сакаева, А.М. Шутов, И.Е. Савинова, И.Н. Дементьев. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов 58-й научно-практической медицинской конференции в Ульяновской области «Здоровье в 21 веке - ответственность каждого». - 2023. – С. 319.

10. Сакаева, Э. Р. Острое повреждение почек при COVID-19 / Э.Р. Сакаева,

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов II Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний. – 2023. – С. 27-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК/Кр – отношение азота мочевины крови к креатинину крови

ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон

ОПП – острое повреждение почек

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula, метод оценки функции почек

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019 года

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes, инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус-2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром