

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование

Н.В. Чеботарева¹, С.А. Бернс², А.Л. Мясников³, Т.В. Андросова¹,
А.С. Бернс¹, Б.Б. Лобзов³, М.В. Лебедева¹, М.Ю. Бровко¹, С.В. Моисеев¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, ²ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, ³Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича ДЗ г. Москвы

Для корреспонденции:
Н.В. Чеботарева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
natasha_tcheb@mail.ru

Для цитирования:
Чеботарева Н.В., Бернс С.А., Мясников А.Л. и др. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование. Клин фармакол тер 2021;30(1):30-35. [Chebotareva N, Berns S, Myasnikov A, et al. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):30-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.

Цель. Изучить частоту, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек в российской когорте госпитализированных больных с COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 1280 госпитализированных пациентов с COVID-19, подтвержденным с помощью ПЦР мазка из рото- и носоглотки и/или компьютерной томографии. Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали на основании динамики сывороточного уровня креатинина в соответствии с критериями KDIGO. Факторы риска развития ОПП и его прогностическое значение анализировали с помощью моделей множественной регрессии.

Результаты. Небольшая или умеренная протеинурия (от 0,3 до 3 г/л) определялась у 648 (50,6%) пациентов с COVID-19, гематурия – у 77 (6,0%), лейкоцитурия – у 282 (22,0%). ОПП развилось у 371 (28,9%) пациента. В большинстве случаев наблюдалось ОПП 1-й стадии, а лечение гемодиализом потребовалось только 10 (2,7%) больным. Независимыми факторами риска ОПП были возраст старше 65 лет, повышение уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка и ферритина), D-димера и удлинение АЧТВ. Во время госпитализации умерли 162 (12,7%) из 1280 пациентов. ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти (отношение рисков 3,96; 95% доверительный интервал 2,83–5,54).

Заключение. ОПП часто встречается у госпитализированных больных с COVID-19 и связано с достоверным увеличением риска летального исхода. Важную роль в развитии ОПП при COVID-19 играют воспалительный ответ и тромбообразование.

Ключевые слова. COVID-19, острое

повреждение почек, маркеры воспаления, D-димер.

В декабре 2019 г. в Китае были зарегистрированы первые случаи SARS-CoV-2 инфекции, которая в части случаев приводит к развитию двусторонней интерстициальной пневмонии, осложняющейся острым респираторным дистресс-синдромом [1,2]. Функциональным рецептором SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), экспрессирующийся в различных органах и тканях человека – слизистой оболочке полости рта и носа, легких, желудочно-кишечном тракте, коже, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, печени, почках и головном мозге, что объясняет разнообразные клинические проявления COVID-19 [3,4]. Почки часто становятся мишенью для новой коронавирусной инфекции, так как АПФ2 в ткани почек экспрессируется даже в большем количестве, чем в легких [5,6].

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из осложнений COVID-19, определяющим прогноз заболевания. В нескольких исследованиях было показано, что развитие ОПП при COVID-19 связано с высоким риском смерти [7-10]. Однако, приводятся противоречивые данные о частоте ОПП, которая варьировалась от 0,5 до 37% в разных исследованиях [7,9,11,12]. J. Hirsh и соавт. выявили признаки ОПП у 36,6% госпитализированных больных с COVID и у 89,7% больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9]. В другом исследовании ОПП наблюдалось у 27% госпитализированных пациентов с COVID-19 и

чаще встречалось у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями – артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью [10]. Однако в некоторых исследованиях частота ОПП у больных с COVID-19 была значительно ниже. Например, L. Wang и соавт. не выявили нарушений функции почек у 116 госпитализированных пациентов [13]. По данным крупного китайского национального исследования, основанного на клинических данных из 552 больниц в 30 провинциях, автономных регионах и муниципалитетах (n=1099), ОПП развивается у 0,5% пациентов с подтвержденным COVID-19. Следует отметить, что в это исследование вошли пациенты моложе 60 лет, а у большинства из них отмечалось легкое течение заболевания [7]. Причиной несовпадения результатов разных исследований могут быть различия среднего возраста пациентов, доли больных с тяжелым течением вирусной пневмонии, частоты сопутствующих заболеваний и другие факторы.

Целью когортного исследования было определить частоту, факторы риска и прогностическое значение ОПП у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии отбора пациентов. В ретроспективное когортное исследование включали больных с COVID-19, госпитализированных с апреля по июнь 2020 года, независимо от результата анализа мазка из носоглотки и ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Если результаты вирусологического исследования были отрицательными, то диагноз устанавливали на основании клинических признаков острой респираторной инфекции в сочетании с характерными данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки при отсутствии других этиологических факторов.

КТ легких проводили всем больным при поступлении в стационар. Диагноз COVID-19 считали высоко вероятным при наличии многочисленных двухсторонних периферических (субплевральных) уплотнений легочной ткани по типу “матового стекла”, в том числе с консолидацией и/или симптомом “булыжной мостовой” [14]. Распространенность поражения легких оценивали следующим образом: КТ1 – 0-25% паренхимы легкого; КТ2 – 25-50%; КТ3 – 50-75% и КТ4 – более 75%.

Лабораторные показатели. При поступлении и в динамике с помощью стандартных методов определяли содержание в крови С-реактивного белка, ферритина (n=1087), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; n=1217), D-димера (n=760), международное нормализованное соотношение (МНО; n=1179), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; n=906).

Критерии диагностики ОПП. ОПП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO [15]: повышение сывороточного содержания креатинина по крайней мере на 26,4 мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным показателем в течение предыдущих 7 дней или снижение объема мочи <0,5 мл/кг/ч в течение более 6 ч. Пациентов с ОПП распределяли по стадиям с учетом степени повышения сывороточного содержания креатинина по сравнению с исходным значением: 1-я – в 1,5-1,9 раза; 2-я – в 2,0-2,9 раза; 3-я – в 3,0 раза и более или повышение сывороточной концентрации креатинина $\geq 353,6$ мкмоль/л (4,0 мг/дл) или начало заместительной почечной терапии.

Повышение уровня D-димера в сочетании с увеличени-

ем АЧТВ и уменьшением количества тромбоцитов в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) расценивали как признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Статистический анализ. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Различия между группами проанализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни, а кумулятивную частоту ОПП – с помощью метода Каплана–Мейера. Для оценки факторов риска ОПП применяли модель линейной регрессии, в которую включали следующие факторы: возраст, индекс массы тела, максимальные уровни МНО, АЧТВ, D-димера, показателей воспаления (СРБ, ферритина, фибриногена, ЛДГ), D-димера, протеинурии, уровень калия, наличие или отсутствие сахарного диабета и артериальной гипертонии, вид респираторной поддержки (отсутствует, введение увлажненного кислорода через назальные канюли, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких). Взаимосвязь ОПП и его тяжести с летальностью анализировали с использованием одно- и многофакторной регрессии Кокса с включением следующих факторов: возраст, пол, индекс массы тела, максимальные уровни МНО, АЧТВ, СРБ, ферритина, фибриногена, D-димера, ЛДГ, протеинурия, степень поражения легких по КТ, наличие и отсутствие респираторной поддержки и сопутствующих заболеваний, а также ДВС-синдрома.

Результаты

Клиническая характеристика больных. В исследование были включены 1280 госпитализированных больных с COVID-19 (медиана возраста 63 года). Число мужчин и женщин было сопоставимым. Более чем у половины пациентов имелись сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Почти две трети больных нуждались в респираторной поддержке (преимущественно введение кислорода через носовые канюли (табл. 1).

У 648 (50,6%) пациентов с COVID-19 была выявлена протеинурия, которая в большинстве случаев (у 638) не превышала 1 г/л. Более высокая протеинурия (от 1 до 3 г/л) определялась только у 10 (0,8%) пациентов. У 279 пациентов с протеинурией анализы мочи оценивали в динамике. У 223 больных протеинурия уменьшилась или исчезла к моменту выписки из стационара, у 34 – экскреция белка с мочой оставалась стабильной, а у 22 – увеличилась. Гематурия была выявлена у 77 (6,0%) пациентов, лейкоцитурия – у 282 (22,0%).

Частота и тяжесть ОПП. Развитие ОПП было отмечено у 371 (28,9%) из 1280 пациентов. У 10 (2,7%) из них была начата почечная заместительная терапия гемодиализом. У большинства больных (69,0%) наблюдалось ОПП 1-й стадии, реже – 2-й и 3-й стадии (у 18,3% и 12,7%, соответственно). Среди 134 пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ОПП диагностировали в 63 (47,0%) случаях.

У 96 (25,8%) из 371 пациента с ОПП сывороточное содержание креатинина было повышено уже на момент поступления в стационар (медиана 143,5 [118–160] мкмоль/л), в то время как у остальных больных ухудше-

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика 1280 больных с COVID-19

Показатели	Значения
Возраст, годы	63 [52-75]
Мужчины, n (%)	645 (50,4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертензия	742 (58,0)
Сахарный диабет	264 (20,6)
Ожирение	495 (38,7)
ХБП 3-4-й стадии	70 (5,4)
Инсульт в анамнезе	79 (6,2)
Сердечно-сосудистые заболевания*	216 (16,9)
ХОБЛ	88 (6,9)
Солидные опухоли и гемобласты	59 (4,6)
ИМТ, кг/м ²	29,5 [24,8-32,4]
Распространенность поражения легких, n (%)	
КТ 0	45 (3,5)
КТ 1	256 (20,0)
КТ 2	558 (43,5)
КТ 3	331 (26,0)
КТ 4	90 (7,0)
Респираторная поддержка, n (%)	
Не требовалась	541 (42,2)
Введение кислорода через канюли	619 (48,4)
Неинвазивная вентиляция легких	42 (3,3)
Механическая вентиляция легких	78 (6,1)
Длительность госпитализации, дни	10 [8-14]

Примечание: ХБП - хроническая болезнь почек, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ - индекс массы тела.

*ИБС, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

ние функции почек было выявлено впервые во время госпитализации.

При сопоставлении групп пациентов с ОПП и без ОПП мы выявили достоверные различия показателей воспаления (СРБ, ферритин, ЛДГ), гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер) и количества тромбоцитов. Наиболее высокие значения показателей воспаления и гемостаза определялись у пациентов с ОПП 3-й стадии (табл. 2). Уровень калия сыворотки составлял менее 3,5 ммоль/л при поступлении у 113 (8,8%) пациентов. У 90 (79,6%) из них наблюдались изменения в анализах мочи, а у 51 (45,1%) – в дальнейшем развилось ОПП.

Факторами риска ОПП в модели линейной регрессии были возраст более 65 лет, максимальные уровни СРБ, ферритина, а также увеличение АЧТВ (табл. 3). При построении ROC кривых уровню СРБ более 80

мг/л соответствовал наибольший показатель площади под кривой (AUC) – 0,722 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,686–0,758) с чувствительностью 70,4% и специфичностью 60,2% для прогнозирования развития ОПП. Факторами риска ОПП 3 стадии помимо увеличения АЧТВ были максимальная концентрация D-димера во время госпитализации и необходимость в респираторной поддержке (табл. 3).

Прогностическое значение ОПП. Во время госпитализации умерли 162 (12,7%) пациента из 1280 госпитализированных больных, в том числе 111 (29,6%) из 371 пациентов с ОПП и 51 (5,6%) из 909 больных без ОПП. Развитие ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти (отношение рисков [ОР] 3,958, 95% ДИ 2,828- 5,542, p<0,0001). Самым высоким риск смерти был у пациентов с ОПП 3-й стадии (ОР 6,006, 95% ДИ 4,143-8,709, p<0,0001). В многофакторном регрессионном анализе Кокса факторами риска смерти госпитализированных больных с COVID-19 были ОПП (ОР 2,239, 95% ДИ 1,379-3,645), высокие концентрации СРБ (ОР 1,003, 95% ДИ 1,001-1,005) и тяжелое повреждение легких, требующее проведения неинвазивной и инвазивной вентиляции легких (ОР 2,315, 95% ДИ 1,867-2,871).

Обсуждение

В нашем исследовании развитие ОПП наблюдалось почти у трети (28,9%) из 1280 госпитализированных больных с COVID-19, хотя у большинства из них отмечалось ОПП 1-й стадии, а лечение гемодиализом потребовалось в единичных случаях. Независимыми факторами риска ОПП были пожилой возраст (старше 65 лет), а также высокие уровни С-реактивного белка и D-димера, удлинение АЧТВ и необходимость в респираторной поддержке. ОПП имело неблагоприятное прогностическое значение и ассоциировалось с 4-кратным увеличением риска смерти. Наиболее значительное увеличение риска смерти было отмечено у пациентов с ОПП 3-й стадии. Сходные данные были получены и в другом российском исследовании, в котором анализировали исходы у 1522 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ для респираторной поддержки [16]. Частота ОПП у умерших пациентов была примерно в 3 раза

ТАБЛИЦА 2. Лабораторные показатели у больных с ОПП различных стадий и без ОПП

Показатели	Без ОПП	С ОПП	p	ОПП 1 стадии	ОПП 2 стадии	ОПП 3 стадии	p
МНО	1,08 (0,99-1,16)	1,17 (1,05-1,35)	<0,0001	1,12 (1,03-1,28)	1,19 (1,09-1,35)	1,38 (1,20-1,62)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,001
АЧТВ, с	25,2 (22,0-29,7)	29,3 (24,8-41,8)	<0,0001	28,7 (24,7-37,3)	30,3 (25,3-49,0)	44,3 (28,5-67,6)	1, 2 vs 3 p<0,05
Ферритин, мкг/л	357 (178-521)	534 (360-649)	<0,0001	503 (349-631)	589 (421-653)	611 (486-660)	1 vs 2, 3 p<0,05
ЛДГ, ЕД/л	543 (433-688)	742 (518-1105)	<0,0001	662 (502-947)	877 (540-1230)	826 (717-1413)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,05
СРБ, мг/л	64 (29-117)	122 (70-198)	<0,0001	104 (64-152)	134 (84-210)	218 (135-299)	1 vs 2 p<0,01 2 vs 3 p<0,001
D-димер, мг/л	0,1 (0,02-0,5)	0,4 (0,04-0,9)	<0,0001	0,4 (0,04-0,8)	0,5 (0,1-1,3)	1,8 (0,1-3,7)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,05
Δ фибриноген, г/л	0 (0,0-1,8)	1,0 (0-3,2)	<0,001	0,1 (0-2,6)	1,3 (0-3,2)	2,1 (0-5,7)	1 vs 3 p<0,05
Δ тромбоциты, тыс/мкл	117 (106-127)	121 (115-134)	>0,05	111 (98-124)	114 (89-149)	153 (114-179)	1 vs 3 p<0,05

Примечание: Δ - разница между минимальным и максимальным показателем во время госпитализации

ТАБЛИЦА 3. Факторы риска ОПП у больных с COVID-19

Параметры	Нестандартизированные коэффициенты		Стандарт. коэффициенты, β	T	p
	B	Δ			
ОПП					
Возраст	0,002	0,001	0,063	2,034	0,042
АЧТВ	0,002	0,001	0,092	2,291	0,022
Ферритин	0,001	0,0001	0,254	6,210	0,0001
СРБ	0,163	0,039	0,162	4,218	0,0001
Респ. поддержка	0,363	0,012	0,726	29,91	0,0001
ОПП 3-й стадии					
АЧТВ	0,001	0,0001	0,171	2,491	0,013
D-димер, макс	0,020	0,008	0,109	2,400	0,017
% поражения легких	0,002	0,0001	0,426	5,717	0,0001
Респ. поддержка	0,143	0,013	0,723	11,185	0,0001

выше, чем у выживших больных, а ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска летального исхода, в том числе после внесения поправки по полу и возрасту.

ОПП, вызванное COVID-19, является результатом взаимодействия нескольких патологических процессов. Полагают, что поражение почек может быть связано с прямым цитотоксическим действием вируса на клетки, поскольку вирусные частицы были обнаружены в подоцитах, канальцевом эпителии и эндотелии [10,17-19]. Прямое воздействие вируса на подоциты объясняет развитие протеинурии у части больных COVID-19. В нашем исследовании протеинурия встречалась достаточно часто – у половины пациентов с COVID-19, хотя преимущественно отмечались следовые значения протеинурии, которые не имели клинического значения. Мы также наблюдали изменения осадка мочи – гематурию и лейкоцитурию. Гематурия в нашем исследовании отмечалась несколько реже, чем в исследованиях других авторов [9,20]. Лейкоцитурия определялась чаще, чем гематурия, хотя прямую связь мочевого синдрома с вирусной инфекцией подтвердить сложно, учитывая возможность развития инфекции мочевыводящих путей у пожилых людей, а также вероятную связь этих изменений с установкой мочевых катетеров в ОРИТ. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что появление протеинурии и/или эритроцитурии у больных COVID-19 может быть предиктором развития ОПП [20], однако мы не выявили такой связи в нашей когорте больных.

В нескольких опубликованных работах приводятся данные нефробиопсий, проведенных у больных с COVID-19 и высокой протеинурией/нефротическим синдромом в сочетании с нарушением функции почек [21-24]. Во всех случаях было установлено канальцевое повреждение разной степени выраженности (вплоть до острого канальцевого некроза). Лишь в единичных клинических наблюдениях нефротического синдрома гистологически определялась картина коллапсирующей нефропатии (фокального сегментарного гломерулосклероза – ФСГС) [21-23]. Важную роль в патогенезе этого варианта нефропатии играют интерфероны (α -, β - или

γ) [25], поэтому развитие ее у больных с COVID-19 связывают с воздействием цитокинов на подоциты. Кроме того, у больных с COVID-19 и коллапсирующей нефропатией, как и при идиопатическом ФСГС, выявлены мутации гена *APOL1* [21,24]. В нашем исследовании высокая протеинурия более 3 г/л отмечалась у нескольких больных, в основном находившихся в ОРИТ с ОПП.

Гипокалиемия при поступлении определялась у 8,8% больных, т.е. значительно реже, чем в исследовании китайских авторов, которые выявили снижение сывороточного уровня калия у 93% госпитализированных пациентов с COVID-19 [26]. Гипокалиемия может быть следствием увеличения экскреции калия с мочой, которое у больных с COVID-19 связывают с активацией ангиотензина II и приемом диуретиков [26]. Итальянские исследователи выявили ассоциацию гипокалиемии у пациентов с COVID-19 с увеличением калий уреза, которое в половине случаев объяснялось приемом диуретиков. Однако примерно четверть пациентов не получали какие-либо лекарственные препараты, вызывающие гипокалиемию [27]. Одним из возможных объяснения усиления калийуреза при COVID-19 может быть повреждение канальцев под действием вируса или высоких концентраций цитокинов. Показано, что SARS-CoV-2 способствует привлечению CD68⁺ макрофагов в тубулоинтерстиций. В свою очередь, провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, могут способствовать повреждению канальцев и развитию канальцевой дисфункции [10]. Еще одной причиной гипокалиемии может быть потеря электролитов через желудочно-кишечный тракт при диарее.

Отсутствие точных доказательств наличия вируса в ткани почки свидетельствует о том, что почки могут повреждаться цитокинами, циркулирующими в крови или выделяющимися макрофагами и лимфоцитами в интерстициальных инфильтратах. Не менее важным считают повреждение вирусом SARS-CoV-2 эндотелия сосудов, активацию комплемента и гемостаза [10,28-30]. Обсуждается роль эндотелия и активации комплемента в развитии тромботической микроангиопатии почек при COVID-19. SARS-CoV-2, как известно, влияет на лектиновый путь активации комплемента [28], что было подтверждено обнаружением депозитов C5b-9, C4d и лектина в сосудах кожи, легких и почек у пациентов с COVID-19 [29].

Также известно, что стимуляция врожденного иммунитета (макрофагов и нейтрофилов) вирусом способствует высвобождению макрофагами тканевого фактора с активацией внешнего пути свертывания крови и выбросу нейтрофилами ферментов и нитей ДНК (так называемый NETosis от англ. *neutrophil extracellular traps*) с активацией внутреннего пути коагуляции [30,31]. По аналогии с синдромом активации макрофагов при COVID-19 наблюдается процесс иммунотромбоза, который запускается в легких и прогрессирует с развитием ДВС [32]. Мы выявили достоверную связь удлинненного

АЧТВ, высокого уровня D-димера, потребления фибриногена и тромбоцитов с развитием ОПП 3-й стадии. Аналогичные результаты были получены Cheng и соавт. [20] которые показали, что у пациентов с ОПП наблюдаются серьезные нарушения коагуляции, в том числе удлинение АЧТВ, повышение концентрации D-димера и снижение количества тромбоцитов.

Дополнительным неблагоприятным фактором развития ОПП, по-видимому, является гипоксия, в частности в нашем исследовании необходимость в респираторной поддержке была независимым фактором риска ОПП. По данным литературы, распространенное поражение легочной ткани и степень снижения насыщения крови кислородом свидетельствовали о более тяжелом поражении легких у пациентов с ОПП [33].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что помимо гипервоспаления и продукции цитокинов, не менее важным фактором повреждения почек при COVID-19 является активация свертывания крови, а также острый респираторный дистресс синдром, особенно у больных с ОПП 3-й стадии, что согласуется с результатами опубликованных ранее исследований [9,11]. ОПП может быть одним из проявлений полиорганной недостаточности при сепсисе, вызванным как самим SARS-CoV-2, так и вторичной бактериальной или грибковой инфекцией [34-36]. В российском исследовании развитие септического шока было отмечено у 214 (19,9%) из 1078 больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ для респираторной поддержки [37]. Обсуждаются и другие причины, которые могут приводить к ОПП, такие как гиповолемия, прием нефротоксичных препаратов, кардио-ренальный синдром и рабдомиолиз [38-41].

Заключение

ОПП наблюдалось примерно у трети госпитализированных пациентов с COVID-19. В большинстве случаев было зарегистрировано небольшое и преходящее повышение сывороточного уровня креатинина, однако ОПП, особенно 3-й стадии, ассоциировалось со значительным увеличением риска смерти. Помимо пожилого возраста, факторами риска развития ОПП были высокие уровни С-реактивного белка, ферритина, D-димера и АЧТВ, что указывает на роль воспалительного ответа и тромбообразования в патогенезе повреждения почки при COVID-19.

Конфликт интересов: нет.

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-81
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):21-9 (In Russ.)].
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature* 2003;426:450-454. doi: 10.1038/nature02145.7
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis, *J Pathol* 2004;203:6317.
- He X, Zhang L, Ran Q, et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. *medRxiv preprint*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.20020206.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- Ali H, Daoud A, Mohamed MM, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. *Renal Failure* 2020;42 (1):393-7.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Inter* 2020;98:209-18.
- Diao B, Wang CH, Wang RS, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, *medRxiv preprint*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
- Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *Med Rx preprint* 2020. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
- Wang L, Li X, Chen H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;51:343-8.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Amer J Roentgenol* 2020;215:87-93.
- KDIGO - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern* 2012;2Suppl 1 Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клин фармакол тер* 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)]
- Hua S, Ming Y, Chen W, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Intern* 2020;98:219-27.
- Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: A post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020. doi:10.1016/s2666-5247(20)30115-4.
- Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* 2020;396:597-8.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv preprint* (2020). doi: 10.1101/2020.02.18.20023242.
- Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
- Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *JASN* 2020;31:1959-68.
- Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. *JASN* 2020;31(9):1948-58.
- Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>.
- Markowitz G, Nasr S, Stokes M, D'Agati V. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *CJASN* 2010;5(4):607-15.
- Chen D, Li X, Song Q et al. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
- Gaetano A, Annachiara F, Francesco F, et al. Hypokalemia in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131169>.
- Zhou Y, Lu K, Pfefferle S. A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. *J Virol* 2010;84: 8753-8764.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1-13.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thrombo-inflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133:906-918.
- Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation in infection. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:85.
- Henry BM, Vikse J, Benoit C, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hyper coagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clinica Chimica Acta* 2020;507:167-73.
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Rev Nephrol* 2020;16:308-10.
- Hui DS, Azhar EI, Madani TA et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel Coronaviruses to global health - the latest 2019 novel Coronavirus outbreak in Wuhan China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6.
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallaró FV et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit*

- Care Med 2020 doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
37. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. *Терапевтический архив* 2020;11:17-23 [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Risk factors for early development of septic shock in patients with severe COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020;11:17-23 (In Russ.)].
 38. Yuan H, Lu X, Guo E, et al. Clinical features of acute kidney injury in Corona-virus disease 2019 - A case report with review of literature. *Urol Nephrol* 2020 DOI: 10.21203/rs.3.rs-18031/v1.
 39. Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13:e237616.
 40. Tram N, Chiodini B, Montesinos I, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney onjury as leading COVID-19 presentation in an adolescent. *Pediatr Inf Dis J* 2020; 39:314-15.
 41. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, et al. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. *Egypt Heart J* 2020;72:41.

Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study

N.V. Chebotareva¹, S.A. Berns², A.L. Myasnikov³,
T.V. Androsova¹, A.S. Berns¹, B.B. Lobzov¹,
M.V. Lebedeva¹, M.Yu. Brovko¹, S.V. Moiseev¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, ³Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the prevalence, risk factors and prognostic significance of acute kidney injury (AKI) in the Russian cohort of hospitalised patients with COVID-19.

Material and methods. We enrolled 1280 consecutive hospitalized patients with COVID-19 in a retrospective study. Diagnosis of COVID-19 was verified by PCR and/or typical CT findings. Changes in serum creatinine were evaluated dur-

ing hospitalisation to diagnose AKI according to KDIGO criteria. Factors associated with development of AKI and its prognostic significance were studied using multiple regression models.

Results. Mild to moderate proteinuria (0.3 to 3 g/L) was found in 648 (50.6%) patients with COVID-19, hematuria in 77 (6.0%) patients, and leucocyturia in 282 (22.0%) patients. After admission, AKI occurred in 371 (28.9%) patients. Most of them presented with mild increase in serum creatinine, whereas only 10 (2.7%) patients required treatment with hemodialysis. Independent risk factors for AKI included age over 65 years, elevated inflammatory biomarkers (C-reactive protein and ferritin), D-dimer and ACTT. 162 (12.7%) of 1280 patients with COVID-19 died in the hospital. AKI was associated with a higher risk of death (hazards ratio of 3.96, 95% confidence interval 2.83-5.54).

Conclusion. AKI frequently occurred in hospitalized patients with COVID-19 and was associated with a higher risk of death. Inflammatory response and thrombosis contribute significantly to AKI in patients with COVID-19.

Key words. COVID-19, acute kidney injury, inflammatory biomarkers, D-dimer.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Chebotareva. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. natasha_tcheb@mail.ru.

To cite: Chebotareva N, Berns S, Myasnikov A, et al. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):30-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.