

Острое повреждение почек и повышение трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19

Ю.В. Хрулева*, О.С. Аришева, М.А. Ефремовцева, И.В. Гармаш, Ж.Д. Кобалава

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия

Для цитирования: Хрулева Ю.В., Аришева О.С., Ефремовцева М.А. и соавт. Острое повреждение почек и повышение трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19. Нефрология и диализ. 2022; 24(1):90-98. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-90-98

Acute kidney injury and elevated transaminases in hospitalized patients with COVID-19

Y.V. Khruleva*, O.S. Arisheva, M.A. Efremovtseva, I.V. Garmash, Z.D. Kobalava

RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

For citation: Khruleva Y.V., Arisheva O.S., Efremovtseva M.A. et al. Acute kidney injury and elevated transaminases in hospitalized patients with COVID-19. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(1):90-98. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-90-98

Ключевые слова: острое повреждение почек, COVID-19, повышение трансаминаз

Резюме

Цель исследования: изучить связь повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) при поступлении с распространённостью, риском развития, вариантом течения острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Был выполнен ретроспективный анализ регистра госпитализированных пациентов с подтвержденной лабораторно инфекцией COVID-19, поражением легких по данным компьютерной томографии и оценкой уровня АСТ и АЛТ в течение 48 часов. Для выявления и оценки тяжести ОПП использовались критерии KDIGO 2012.

Результаты. Было включено 828 пациентов, 51% – мужского пола, средний возраст 65 ± 16 лет, артериальная гипертензия (АГ) – у 70%, сахарный диабет – у 26%, хроническая болезнь почек (ХБП) – у 8%. Внутрибольничная смертность составила 21%. ОПП было зарегистрировано у 27% пациентов, большинство эпизодов относились к внебольничному ОПП (16% и 11%). Эритроцитурия при поступлении была отмечена у 16%, протеинурия – 33%. Повышение аминотрансфераз при поступлении было у 41% пациентов. Эти пациенты имели выше уровень воспалительных маркеров, д-димера, выше частоту протеинурии при поступлении (41% vs 27%, $p < 0,001$), ОПП (33% vs 23%, $p = 0,003$) и госпитальную смертность (24,6% vs 18,2%, $p = 0,03$). При анализе групп с преимущественным повышением АСТ или АЛТ было показано, что у пациентов из первой группы были значимо хуже исходы: перевод в отделение интенсивной терапии (35% vs 29%), потребность в инвазивной вентиляции легких (21% vs 16%), вазопрессорной поддержке (12% vs 10%), прогрессирование объема поражения легких (25% vs 20%), смертность (26% vs 18%) и частота развития ОПП (35% vs 25%). По данным

Адрес для переписки: Юлия Викторовна Хрулева
e-mail: julia-wk@mail.ru

Corresponding author: Dr. Yulia V. Khruleva
e-mail: julia-wk@mail.ru

* ORCID: 0000-0001-9255-901X

мультиномиальной логистической регрессии с внебольничным ОПП ассоциировались АГ, ХБП, повышение АСТ и эритроцитурия, предикторами госпитального ОПП – возраст старше 65 лет, АГ, онкология, повышение АСТ и эритроцитурия.

Заключение. ОПП статистически чаще встречалось у пациентов с повышением трансаминаз при поступлении. У пациентов с преимущественным повышением АСТ чаще встречались неблагоприятные исходы, ОПП, чем у пациентов с повышением АЛТ. Повышение АСТ при поступлении было ассоциировано с внебольничным ОПП и являлось предиктором госпитального ОПП у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Abstract

The aim: to study the relationship of elevated alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) at admission with the prevalence, risk of development, and the course of acute kidney injury (AKI) in patients with a novel coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A retrospective analysis of the register of patients with COVID-19 was performed. We included patients with the laboratory-confirmed infection, the presence of the typical computer tomography (CT) picture, and assessment of the AST, ALT levels within 48 hours. Definition of AKI was based on KDIGO criteria.

Results. 828 patients were included, 51% were male, the mean age was 65 ± 16 years, arterial hypertension (HTN) was diagnosed in 70%, diabetes mellitus – in 26%, chronic kidney disease (CKD) – in 8%. In-hospital mortality was 21%. The AKI incidence was 27%, the most episodes were related to community-acquired AKI (CA-AKI) (16% and 11%). 16% of patients had hematuria at admission, 33% – proteinuria. At admission, 41% of patients had abnormal level of aminotransferases. These patients had higher levels of inflammatory markers, d-dimer, the higher frequency of proteinuria at admission (41% vs 27%, $p < 0.001$), AKI (33% vs 23%, $p = 0.003$) and in-hospital mortality (24.6% vs 18.2%, $p = 0.03$). Clinical outcomes were poorer in the group with a predominant elevated AST, such as intensive care unit hospitalization (35% vs 29%), the need for mechanical ventilation (21% vs 16%), vasopressor support (12% vs 10%), progression of lung lesion by CT (25% vs 20%), in-hospital mortality (26% vs 18%) and the AKI incidence (35% vs 25%). Multinomial logistic regression found that HTN, CKD, elevated AST and hematuria were shown to be associated with CA-AKI, and age over 65 years HTN, oncology, elevated AST and hematuria were predictors of hospital-acquired AKI (HA-AKI).

Conclusions. AKI incidence was statistically higher in patients with elevated aminotransferases at admission. Patients with predominant elevated AST were more likely to have adverse outcomes, AKI, than patients with elevated ALT. Elevated AST at admission was associated with CA-AKI and was a predictor of HA-AKI in hospitalized patients with COVID-19.

Key words: acute kidney injury, COVID-19, elevated transaminases

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) захватила весь мир и, несмотря на активные противоэпидемиологические меры, остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения.

Изначально COVID-19 рассматривалась как преимущественно респираторная инфекция, смертность от которой связана с прогрессированием дыхательной недостаточности [1].

В настоящее время описано множество внелегочных проявлений заболевания, помимо клинической картины, лабораторно-инструментальных признаков, мультиорганное поражение подтверждается обнаружением РНК вируса не только в эпителии дыхательных путей, но и в других тканях [2, 3].

Одним из самых распространенных вариантов осложненного течения COVID-19 является острое повреждение почек (ОПП), однако распространенность ОПП варьирует в широком диапазоне (0,5-80,3%) [4]. ОПП является общепризнанным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного про-

гноза. Так, в исследование, в которое было включено 4 тысяч человек, госпитализированных с COVID-19, развитие ОПП увеличивало риск летального исхода в 9 раз [5]. По данным мета-анализа, включившего более 13 тысяч пациентов, ОПП было ассоциировано с 15-кратным увеличением риска неблагоприятного исхода [6]. Данные по Российской Федерации ограничены, но также подтверждают повышение риска внутрибольничной смертности у пациентов с ОПП – отношение рисков 3,96 (95% доверительный интервал (ДИ), 2,83-5,54) [7]. При этом части пациентов с ОПП требуется проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), что значительно увеличивает затраты на их лечение. Учитывая вышесказанное, выявление факторов риска развития ОПП, может помочь выделить группу для более агрессивной терапии.

Также, одним из частых внелегочных проявлений COVID-19 является поражение печени. В работе D. Ze-Yang et.al. было показано, что отклонения в лабораторных показателях, характеризующих со-

стояние печени в течение госпитализации, встречались у 1282 из 2073 (61,8%), а повышение трансаминаз более 3-х норм у 14,3% госпитализированных пациентов [8]. В мета-анализе о поражении печени при COVID-19 R. Мао et al. выявили повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) в среднем в 18% (от 4 до 40%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 21% (от 4 до 53%), общего билирубина – 6% (от 1 до 18%), снижение альбумина в 6% (от 3 до 11%) случаев [9]. Ранее было продемонстрировано, что риск повышения трансаминаз выше у лиц с более тяжелым течением COVID-19 [10, 11]. Кроме того, повышение АСТ и/или АЛТ ассоциировалось с более частой госпитализацией в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), необходимостью проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) и повышением госпитальной летальности [11-14].

Ранее сообщалось о возможных ассоциациях поражения печени и почек при COVID-19. [12, 15]. По данным Piano et al. в группе пациентов с отклонениями в печеночных тестах распространенность ОПП была 22%, в группе без – 11% ($p=0,004$) [12]. В другом исследовании Huang H. et al. отметили более высокий уровень сывороточного креатинина ($88,5$ vs 70 мкмоль/л, $p=0,02$) у пациентов с ишемическим гепатитом в сравнении с пациентами без него [16]. Генез этой взаимосвязи до конца не ясен и требует дальнейшего изучения, поскольку данные о распространенности и прогностическом значении сочетанного поражения печени и почек при COVID-19 ограничены.

Целью работы было изучить связь повышения АЛТ и/или АСТ при поступлении с распространенностью, риском развития, вариантом течения ОПП у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Был выполнен ретроспективный анализ регистрового исследования госпитализированных в Московскую городскую больницу пациентов с COVID-19 с апреля по июнь 2020. Включались пациенты старше 18 лет с подтвержденной лабораторно инфекцией COVID-19, пневмонией по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и определением креатинина сыворотки, АСТ и АЛТ в течение первых 48 часов госпитализации. Критериями исключения были: однократное исследование креатинина сыворотки за время госпитализации, пребывание в стационаре менее 48 часов, повторная госпитализация, острая хирургическая патология, цирроз печени, хроническая болезнь почек (ХБП) 5 стадии.

Для выявления и оценки тяжести ОПП использовались критерии KDIGO 2012 [17]. Внебольничное ОПП диагностировали при снижении сывороточного креатинина за период госпитализации относительно дня поступления, при повышении

сывороточного креатинина в первые 48 часов после госпитализации или нарастании креатинина сыворотки в вышеуказанные сроки у пациентов в сравнении с известными значениями сывороточного креатинина не более чем шестимесячной давности. Госпитальным ОПП считалось при развитии его спустя 48 часов после госпитализации. Эритроцитурия определялась как наличие более трех эритроцитов в поле зрения, протеинурия – более 0,3 г/л. Нормы АЛТ и АСТ определялись нормативными документами локальной лаборатории, повышением считалось их значение более 40 Е/л. Контролируемой артериальная гипертензия (АГ) считалась при артериальном давлении менее 140/90 мм рт.ст. при поступлении.

Всем пациентам при поступлении проводилось стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови при поступлении и в динамике, КТ ОГК. Степень поражения легких по КТ ОГК оценивалась следующим образом: 1 стадия – 1-25%, 2 – 26-50%, 3 – 51-75% и 4 – более 75% объема поражения легких по КТ ОГК.

На момент начала нашего исследования в регистр было включено 1204 пациента, госпитализированных с COVID-19. Из них критериям исключения соответствовало 376 человек (рисунок 1).



Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов в исследование

Fig. 1. Flow chart of study population

Антропометрические данные при поступлении были доступны у 513 пациентов, общий анализ мочи в течение 48 часов после поступления – у 772, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин и д-димер в течение 48 часов после поступления у 308, 263, 624 пациентов, соответственно.

Математическую и статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программного обеспечения Stata 13.0 for Mac OS (StataCorp, College Station, TX, USA). Непрерывные переменные были описаны как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных данных или значения медианы и интерквартильного диапазона (IQR) для ненормального распределения. Качественные показатели были представлены в виде частоты и процентов. Среднее значение непрерывных переменных сравнивалось с помощью независимых t-тестов. Соотношение качественных переменных сравнивалось с помощью критерия χ^2 . Для изучения потенциальных предикторов внебольничного и госпитального ОПП была проведена мультиномиальная логистическая регрессия. Были рассчитаны коэффициенты относительного риска (ОР) с 95% ДИ. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Было включено 828 пациентов (таблица 1). 51% были мужского пола, средний возраст составил 65 ± 16 лет. Самым распространённым сопутствующим заболеванием была АГ (70%). Ожирение отмечалось у 271 (51%) пациентов. Средняя длительность госпитализации составила 12 [9; 15] дней, 25% пациентов провели как минимум один день в ОРИТ, средняя длительность госпитализации в ОРИТ была 5 [2; 9] дней. Госпитальная смертность составила 21%.

Частота ОПП в нашей популяции составила 27%. Первая стадия ОПП была зарегистрирована у 120/224 (54%), вторая стадия у 63/224 (28%), третья – 41/224 (18%). Большинство пациентов с ОПП поступали уже с нарушенной функцией почек или развивали его в первые 48 часов после госпитализации (внебольничное ОПП 129/224 (57,56%), госпитальное ОПП 95/224 (42,4%).

Повышение аминотрансфераз при поступлении отмечалось у 41% пациентов (таблица 1). Стоит отметить,

что повышение АСТ встречалось чаще, чем АЛТ (37% (304) vs 25% (208), соответственно). Не было выявлено отличий в сопутствующей патологии, взаимосвязи с приемом статинов и антибактериальных препаратов до госпитализации (10% vs 12%, $p=0,4$, 49% vs 47%, $p=0,6$, в группах с повышением трансаминаз и без, соответственно), ожирением (54% vs 50%, $p=0,4$). Обращает на себя внимание, что пациенты с повышенным уровнем трансаминаз имели выше уровни С-реактивного белка, ЛДГ, ферритина, д-димера, чаще встречалась протеинурия. Длительность госпитализации в группах не различалась – 11 [9; 15] vs 12 [9; 16], $p=0,4$, в группах с повышением трансаминаз и без, соответственно. Различия в сатурации, уровне креатинина, хлоридов, общего билирубина сыворотки, гемоглобина между группами с и без повышения трансаминаз были незначительными, хотя и статистически значимыми. Клиническая значимость этих различий требует дополнительного исследования.

Пациенты с повышенным уровнем АЛТ и/или АСТ при поступлении достоверно чаще госпитализировались в ОРИТ (33% vs 19%, $p < 0,001$) и требовали проведения ИВЛ (20,4% vs 9,8%, $p < 0,001$), течение заболевания у них чаще (32,5% vs 23,3%, $p=0,003$) осложнялось развитием ОПП, госпитальная смертность была выше (24,6% vs 18,2%, $p=0,03$) (рисунок 2). Вышеуказанные данные могут свидетельствовать о более тяжелом течении COVID-19 в вышеуказанной группе.

Далее анализ был произведен при разделении групп с преимущественным повышением АЛТ и АСТ. У пациентов с преимущественным повышением АСТ при поступлении были значимо хуже

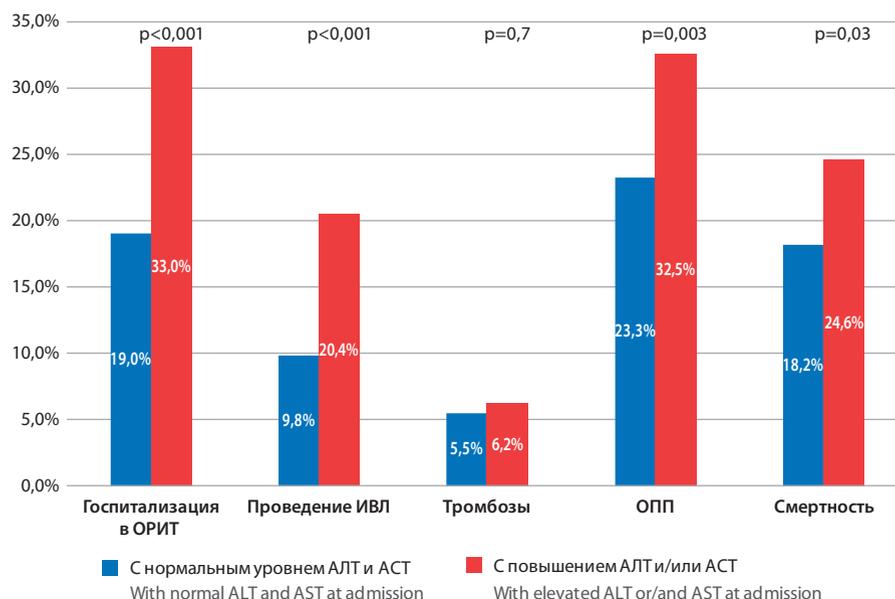


Рис. 2. Исходы у пациентов с нормальным и повышенным уровнем АЛТ и/или АСТ при поступлении

Fig. 2. Outcomes in patients stratified by elevated ALT or/and AST at admission

Таблица 1 | Table 1

**Клинико-демографическая характеристика общей популяции
и групп с повышением и без повышения АЛТ и/или АСТ при поступлении**

Clinical and demographic characteristics of study patients
and groups with elevated and normal AST or/and ALT at admission

| Показатель | Общая популяция (n=828) | С повышением АЛТ и/или АСТ (n=338) | Без повышения АЛТ и/или АСТ (n=490) | P* |
|--|----------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Возраст, M±SD | 65±16 | 63±16 | 66±16 | 0,006 |
| Мужской пол, n (%) | 426 (51) | 156 (46) | 270 (55) | 0,01 |
| День болезни при поступлении, медиана, IQR | 6 [3;8] | 6 [3;8] | 5 [3;8] | 0,07 |
| Сопутствующие заболевания, n (%) | | | | |
| Артериальная гипертония | 582 (70) | 232 (69) | 350 (71) | 0,4 |
| Контролируемая АГ | 462 (79) | 183 (79) | 279 (80) | 0,8 |
| Сахарный диабет | 215 (26) | 87 (26) | 128 (26) | 0,9 |
| Ишемическая болезнь сердца | 141 (17) | 54 (16) | 87 (18) | 0,5 |
| Онкология | 84 (10) | 30 (9) | 54 (11) | 0,3 |
| Хроническая болезнь почек | 70 (8) | 24 (7) | 46 (10) | 0,2 |
| Декомпенсация СН | 120 (14) | 48 (14) | 72 (15) | 0,8 |
| САД/ДАД, мм рт.ст., M±SD | 126±16/80±10 | 126±16/80±11 | 126±16/80±10 | 0,9/0,8 |
| Сатурация на воздухе, %, медиана, IQR | 94 [92;95] | 93 [91;94] | 94 [92;95] | 0,0007 |
| Лабораторные данные, медиана, IQR | | | | |
| АСТ, Е/л | 34 [25;50] | 55 [44;72] | 26 [21;32] | - |
| АЛТ, Е/л | 24 [17;40] | 44 [32;64] | 18 [14;24] | - |
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л | 91 [77;114] | 93 [77;119] | 89 [76;112] | 0,04 |
| Калий сыворотки, ммоль/л | 4,12 [3,75;4,6] | 4,08 [3,73;4,56] | 4,2 [3,77;4,6] | 0,1 |
| Натрий сыворотки, ммоль/л | 138 [135;141] | 138 [135;141] | 138 [135;141] | 0,9 |
| Хлор сыворотки, ммоль/л | 100,4 [97;104] | 100 [97;103] | 101 [98;104] | 0,008 |
| Лейкоциты, x10 ⁹ | 6,1 [4,4;8,3] | 6,2 [4,5;8,8] | 6 [4,4;8,1] | 0,2 |
| Лейкопения, n (%) | 142 (17) | 54 (16) | 88 (18) | 0,5 |
| Лимфоциты, x10 ⁹ | 1 [0,7;1,4] | 1 [0,7;1,3] | 1 [0,7;1,4] | 0,7 |
| Лимфопения, n (%) | 506 (61) | 207 (61) | 299 (61) | 0,9 |
| Тромбоциты, x10 ⁹ | 191 [151;252] | 195 [153;247] | 191 [148;256] | 0,9 |
| Тромбоцитопения, n (%) | 204 (25) | 77 (23) | 127 (26) | 0,3 |
| Гемоглобин, г/л | 130 [119;144] | 133 [122;146] | 129 [117;142] | 0,002 |
| Анемия, n (%) | 216 (26) | 75 (22) | 141 (29) | 0,03 |
| С-РБ, мг/л | 74 [28;125] | 91 [37;146] | 65 [24;109] | <0,0001 |
| ЛДГ, Е/л | 361 [265;539] | 454 [333;660] | 301 [234;412] | <0,0001 |
| Билирубин общий, ммоль/л | 10 [7,3;13,8] | 11 [8;15] | 9,5 [7;13] | 0,0008 |
| Ферритин, нг/мл | 495 [253;676] | 627 [404;747] | 420 [192;618] | <0,0001 |
| Альбумин, г/л | 34 [31;37] | 34 [30;37] | 34 [31;38] | 0,3 |
| Д-димер, нг/мл | 311 [164;593] | 325 [192;592] | 293 [147;593] | 0,02 |
| Фибриноген, г/л | 5,9 [4,9;6,9] | 6 [5;7,1] | 5,8 [4,8;6,8] | 0,2 |
| Эритроцитурия, n (%) | 124/772 (16) | 48/311 (15) | 76/461 (16) | 0,7 |
| Протеинурия, n (%) | 254/772 (33) | 129/311 (41) | 125/461 (27) | <0,001 |

* При сравнении групп с повышением трансаминаз и без.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АГ – артериальная гипертония, СН – сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление С-РБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

* We compared groups with elevated and normal transaminases.

Abbreviations – ОПП – acute kidney injury, АСТ – aspartate transaminase, АЛТ – alanine transaminase, АГ – arterial hypertension, СН – heart failure, САД – systolic blood pressure, ДАД – diastolic blood pressure, С-РБ – C reactive protein, ЛДГ – lactate dehydrogenase.

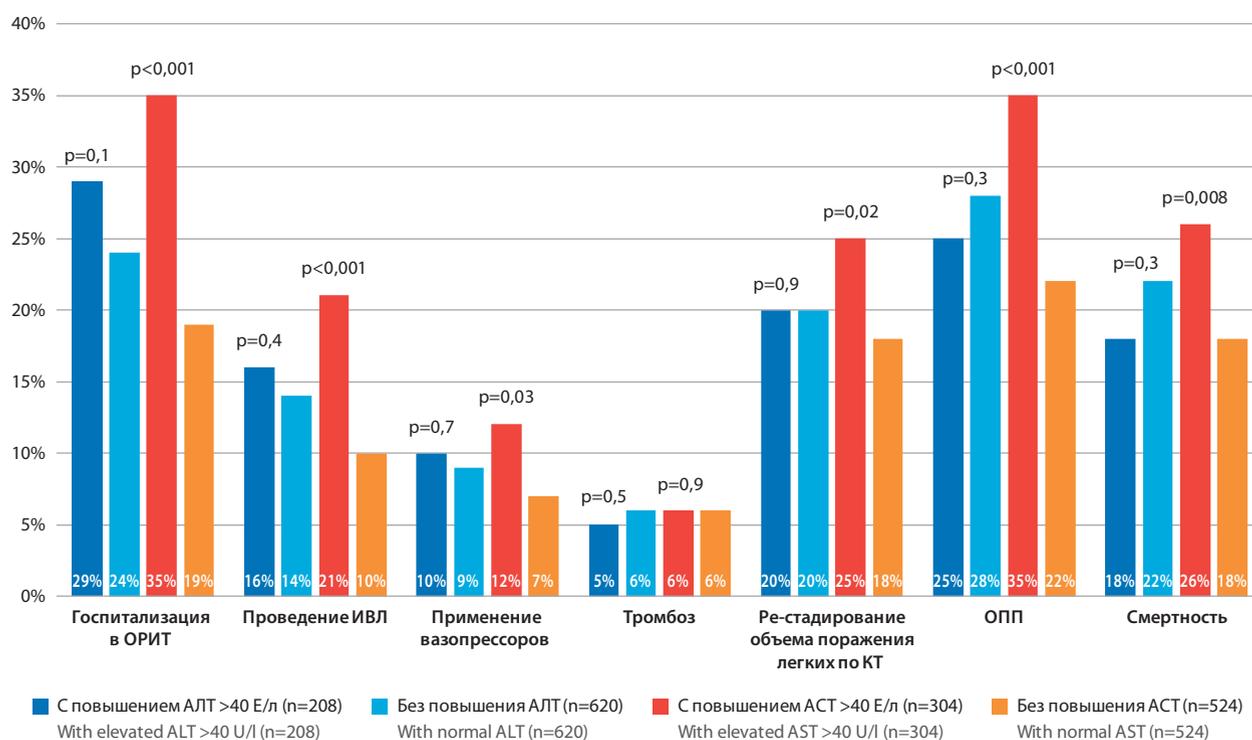


Рис. 3. Исходы у пациентов в зависимости от преимущественного повышения АЛТ и АСТ при поступлении

Fig. 3. Outcomes in patients stratified by predominant elevated ALT or AST at admission

исходы, такие как перевод в ОРИТ, потребность в ИВЛ, прогрессирование объема поражения легких, смертность и частота развития ОПП (рисунок 3).

По данным мультиномиальной логистической регрессии с внебольничным ОПП ассоциировались анамнез АГ и ХБП, повышение АСТ и эритроцитурия при поступлении, предикторами госпитального ОПП – возраст старше 65 лет, анамнез АГ, онкологии, повышение АСТ и эритроцитурия при поступлении (таблица 2). Обращает на себя внимание, что повышение АЛТ при поступлении не было связано с развитием внебольничного ОПП, но ассоциировалось с уменьшением риска развития госпитального ОПП.

Дискуссия

В нашей работе с 828 госпитализированными пациентами с COVID-19 у четверти пациентов было отмечено ухудшение функции почек, соответствующее критериям ОПП KDIGO 2012 года. Далее было показано, что большинство эпизодов ОПП являлись внебольничными (16% vs 11%), что соотносится с ранее опубликованными данными [18-20].

Также в нашем исследовании было показано, что повышение печеночных трансаминаз встречается часто и ассоциировано с более тяжелым течением, что соответствует ранее опубликованным данным [11-13]. Так, в анализе Sharma, et al., в который вошли

24 исследования с участием 12882 пациента, повышение АЛТ было отмечено у 29%, АСТ у 41%. Показано, что повышение АСТ (отношение шансов (ОШ) 2,98; с 95% ДИ 2,35-3,77; $p < 0,00001$) или, в меньшей степени, АЛТ (ОШ 1,85; с 95% ДИ 1,49-2,29; $p < 0,00001$) ассоциировано с плохими исходами, такими как госпитализация в ОРИТ, снижение сатурации ниже 90%, инициация ИВЛ или госпитальная смертность [11]. В другом многоцентровом исследовании из Китая, в которое было включено 830 пациентов, повышение АЛТ было отмечено у 42% госпитализированных пациентов, в АСТ – у 48,5%, что коррелирует с нашими данными [21]. Повышение трансаминаз статистически чаще встречалась у пациентов с более высоким уровнем воспалительных биомаркеров (С-РБ, процент лимфоцитов) и тяжелым течением COVID-19, что также было выявлено в нашем исследовании [21].

В нашей работе обращает на себя внимание, что повышение АСТ и/или АЛТ не было связано с частотой сопутствующих заболеваний или возрастом, что отмечалось другими авторами [12]. В то же время ассоциации гипертрансаминаземии с уровнем воспалительных маркеров доказывают вероятную связь с тяжестью течения инфекции, объясняя плохой прогноз у данной группы пациентов. Патогенез повышения трансаминаз при COVID-19 сложен и не до конца ясен, поскольку потенциально может включать в себя несколько факторов: ишемическое

Таблица 2 | Table 2

Мультиномиальная логистическая регрессия предикторов внебольничного и госпитального ОПП у пациентов с COVID-19
Independent predictors of community-acquired and hospital-acquired AKI development from multinomial logistic regression

| Параметр | Внебольничное ОПП | | | Госпитальное ОПП | | |
|----------------------------------|-------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| | ОР | 95%ДИ | p | ОР | 95%ДИ | p |
| Старше 65 лет | 1,40 | 0,82-2,39 | 0,2 | 3,09 | 1,52-6,29 | 0,002 |
| Пол | 0,89 | 0,56-1,41 | 0,6 | 0,98 | 0,58-1,67 | 0,9 |
| Декомпенсация СН | 0,99 | 0,54-1,83 | 0,9 | 1,76 | 0,95-3,28 | 0,07 |
| ИБС | 1,43 | 0,82-2,49 | 0,2 | 0,62 | 0,31-1,22 | 0,2 |
| АГ | 2,65 | 1,38-5,01 | 0,003 | 2,66 | 1,14-6,19 | 0,02 |
| Анамнез ХБП | 2,55 | 1,32-4,92 | 0,006 | 1,84 | 0,86-3,96 | 0,6 |
| Онкология | 1,73 | 0,88-3,39 | 0,1 | 2,24 | 1,09-4,56 | 0,03 |
| СД | 1,26 | 0,78-2,04 | 0,3 | 1,24 | 0,71-2,16 | 0,4 |
| SaO ₂ <93% на воздухе | 1,24 | 0,79-1,95 | 0,4 | 1,29 | 0,76-2,16 | 0,3 |
| Анемия | 1,14 | 0,68-1,91 | 0,6 | 1,64 | 0,94-2,87 | 0,08 |
| Лейкопения | 0,53 | 0,27-1,04 | 0,06 | 0,82 | 0,40-1,66 | 0,6 |
| Лимфопения | 1,32 | 0,80-2,17 | 0,3 | 1,52 | 0,82-2,84 | 0,2 |
| Тромбоцитопения | 1,63 | 0,97-2,75 | 0,07 | 1,45 | 0,79-2,64 | 0,3 |
| С-РБ >75 г/л | 0,96 | 0,60-1,55 | 0,9 | 1,63 | 0,93-2,86 | 0,09 |
| АСТ >40 Е/л | 2,51 | 1,46-4,31 | 0,001 | 2,13 | 1,17-3,88 | 0,01 |
| АЛТ >40 Е/л | 0,90 | 0,50-1,65 | 0,7 | 0,38 | 0,17-0,85 | 0,02 |
| Общий билирубин >21 мкмоль/л | 1,25 | 0,56-2,81 | 0,6 | 1,83 | 0,78-4,34 | 0,2 |
| Альбумин <35 г/л | 1,35 | 0,82-2,21 | 0,2 | 0,86 | 0,48-1,55 | 0,6 |
| Эритроцитурия | 2,57 | 1,51-4,39 | 0,001 | 2,86 | 1,59-5,16 | 0,001 |
| Протеинурия | 1,36 | 0,85-2,17 | 0,2 | 1,43 | 0,83-2,45 | 0,2 |

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, SaO₂ – сатурация, С-РБ – С-реактивный белок, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Abbreviations – ОПП – acute kidney injury, ОР – relative risk, ДИ – confidence interval, СН – heart failure, ИБС – coronary artery disease, АГ – arterial hypertension, ХБП – chronic kidney disease, СД – diabetes mellitus, SaO₂ – saturation, С-РБ – C reactive protein, АСТ – aspartate transaminase, АЛТ – alanine transaminase.

повреждение печени, так как у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз отмечалась более низкая сатурация, повреждение вследствие системного воспалительного синдрома, нарушениями коагуляции, в том числе с развитием тромбозов. [1, 22] В нашей работе не было выявлено значимых различий по частоте тромбозов у пациентов с и без повышения трансаминаз.

В более ранних исследованиях было показано, что повышение АСТ встречается чаще у пациентов с COVID-19, нежели АЛТ, что коррелирует с нашими данными [9, 11, 15, 23, 24]. Более того, в описанной нами популяции, повышение АСТ в большей степени ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, нежели повышение АЛТ. В ретроспективном исследовании 2073 госпитализированных пациентов из Китая повышение АСТ было ассоциировано с внутрибольничной смертностью – ОШ 1,61 (95% ДИ 1,20-2,15, $p=0,001$) [9]. Также, при анализе результатов 64 исследований (11245 пациентов с COVID-19), повышение АСТ чаще встречалось при тяжелом течении заболевания (45,5% vs 15%) [24]. Несмотря на большое количество данных о негативном прогностическом значении повышения АСТ и соотношения АСТ/АЛТ в сравнении с АЛТ

при COVID-19, причина этой разницы до конца не ясна и требует дальнейших исследований.

В нашем исследовании повышение АСТ более 40 Е/л ассоциировалось с внебольничным ОПП (ОР 2,51, ДИ 1,46-4,31, $p=0,001$) и являлось предиктором госпитального ОПП (ОР 2,13, ДИ 1,17-3,88, $p=0,01$).

Наличие взаимосвязи внебольничного ОПП и повышения АСТ доказывает, что данные параметры коррелируют с тяжестью течения заболевания, поскольку пациенты с внебольничным ОПП поступают в более тяжелом состоянии, нежели без ОПП [20]. Также сочетание поражения различных систем и органов подтверждает мультисистемный характер поражения при COVID-19. С другой стороны, ранее в исследовании A.J. Martínez-Rueda et al. было показано, что у пациентов с внебольничным ОПП при COVID-19 по сравнению с госпитальным чаще встречаются сопутствующие хронические заболевания, что соотносится с нашими данными, ведь кроме повышения АСТ при поступлении, внебольничное ОПП статистически чаще встречалось у лиц с анамнезом АГ и ХБП, что еще раз подчеркивает повышенные риски неблагоприятных исходов у коморбидной популяции пациентов с COVID-19 [20].

АГ была самым распространенным сопутствующим заболеванием в нашей популяции. В исследовании с 5700 пациентами, в котором оценивалась частота сопутствующих заболеваний, более половины (56,6%) имели гипертонию в анамнезе [25]. АГ является общепризнанным фактором риска ОПП при COVID-19 [26-28]. Так, по данным исследования К. Parker et al., целью которого было изучить возможное влияние постоянной антикоагулянтной терапии до госпитализации на профилактику ОПП, факторами риска ОПП являлись ХБП, АГ и мужской пол [28]. В нашей работе анамнез АГ являлся предиктором развития внебольничного и госпитального ОПП.

В нашем исследовании эритроцитурия при поступлении была ассоциирована с внебольничным и госпитальным ОПП. Наши данные согласуются с более ранними исследованиями, где было показано, что протеинурия и гематурия являются предикторами неблагоприятного прогноза и развития госпитального ОПП у пациентов с COVID-19 [29, 30]. Следует отметить, что роль изменений мочевого осадка как предиктора ОПП отмечалась и ранее при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях [31].

В нашем исследовании впервые показано, что повышение АСТ ассоциировано с внебольничным ОПП и может рассматриваться в качестве предиктора развития госпитального ОПП у пациентов с COVID-19. Преимуществом нашего исследования явилось исключение пациентов с циррозом печени и определение уровня трансаминаз при поступлении в стационар, что позволило снизить вероятность других, не связанных с COVID-19, причин цитолиза [32, 33].

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 повышение трансаминаз при поступлении встречается часто. ОПП статистически чаще встречалось у пациентов с повышением трансаминаз при поступлении. У пациентов с преимущественным повышением АСТ чаще встречались неблагоприятные исходы, чем у пациентов с повышением АЛТ: перевод в ОРИТ, потребность в инвазивной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке, прогрессирование объема поражения легких, внутрибольничная смертность и частота развития ОПП. Повышение АСТ более 40 Е/л при поступлении было ассоциировано с внебольничным ОПП и являлось предиктором госпитального ОПП у пациентов с COVID-19.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Authors declare no conflicts of interests.

Вклад авторов: Ю.В.Х. – сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка

данных, написание исходного варианта текста, О.С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи, М.А.Е. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи, И.В.Г. – обработка клинических данных, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи, Ж.Д.К. – редактирование текста рукописи, общее руководство.

Authors' contributions: Y.V.K. – data curation, formal analysis, writing-original draft, O.S.A. – conceptualization, writing – review & editing, M.A.E. – conceptualization, writing-review & editing, I.V.G. – formal analysis, writing-review & editing, Z.D.K. – investigation, writing-review & editing.

Список литературы

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 30; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Thakur V., Ratho R.K., Kumar P. et al. Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations. *J Clin Med.* 2021 24; 10(3): 446. doi: 10.3390/jcm10030446
3. Puelles V.G., Lütgebetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 6; 383(6): 590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
4. Zabid U., Ramachandran P., Spitalerwitz S. et al. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *Am J Nephrol.* 2020; 51(10): 786-796. doi: 10.1159/000511160.
5. Chan L., Chaudhary K., Saba A. et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(1): 151-160. doi: 10.1681/ASN.2020050615.
6. Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L. et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020 25; 5(8): 1149-1160. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013.
7. Chebotareva N., Berns S., Berns A. et al. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021; 40(2): 241-249. doi: 10.23876/j.krcp.20.128.
8. Ding Z.Y., Li G.X., Chen L. et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2021; 74(6): 1295-1302. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.012.
9. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): 667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
10. Medetalibeyoglu A., Catma Y., Senkal N, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):614-621. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.068.
11. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y. et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2021;21:100273. doi:

10.1016/j.aohep.2020.10.001.

12. Piano S., Dalbeni A., Vettore E. et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020; 40(10): 2394-2406. doi: 10.1111/liv.14565.

13. Lv Y., Zhao X., Wang Y. et al. Abnormal Liver Function Tests Were Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Cohort Study of 2,912 Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;8:639855. doi: 10.3389/fmed.2021.639855.

14. Taramasso L., Vena A., Bovis F. et al. Higher Mortality and Intensive Care Unit Admissions in COVID-19 Patients with Liver Enzyme Elevations. *Microorganisms*. 2020; 8(12): 2010. doi: 10.3390/microorganisms8122010.

15. Hasel, K., Verma, S., Salim A. et al. Elevated aspartate transaminase (AST) and inflammatory markers are associated with acute kidney injury and increased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology*; 72(1 SUPPL):272A, 2020.

16. Huang H., Li H., Chen S. et al. Prevalence and Characteristics of Hypoxic Hepatitis in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit: A First Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 11;7:607206. doi: 10.3389/fmed.2020.607206.

17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.2.

18. Pelayo J., Lo K.B., Bhargav R. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med.* 2020; 10(4): 223-231. doi: 10.1159/000509182.

19. Pitre T., Dong A.H.T., Jones A. et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:20543581211027759. doi: 10.1177/20543581211027759.

20. Martínez-Rueda A.J., Álvarez R.D., Méndez-Pérez R.A. et al. Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif.* 2021 19:1-11. doi: 10.1159/000513948.

21. Chen F., Chen W., Chen J. et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. *Ann Hepatol.* 2021; 21: 100267. doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.011.

22. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

23. Benedé-Ubieto R., Estévez-Vázquez O., Flores-Perojo V. et al. Abnormal Liver Function Test in Patients Infected with Coronavirus (SARS-CoV-2): A Retrospective Single-Center Study from Spain. *J Clin Med.* 2021; 10(5): 1039. doi: 10.3390/jcm10051039.

24. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjwatanan P. et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33(7): 990-995. doi: 10.1097/MEG.0000000000001817

25. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

26. Khruleva Y., Mubayazvamba T., Troitskaya E., et al. Hypertension is a risk factor for acute kidney injury and a predictor of mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Hypertens.* 2021 1;39: 406. doi: 10.1097/01.hjh.0000749296.26490.d9

27. de Almeida D.C., Franco M.D.C.P., Dos Santos D.R.P. et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021 25; 16(5):e0251048. doi: 10.1371/journal.pone.0251048.

28. Parker K., Hamilton P., Hanumapura P. et al. Chronic anticoagulation is not associated with a reduced risk of acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients. *BMC Nephrol.* 2021; 22(1): 224. doi: 10.1186/s12882-021-02436-5.

29. Chaudhri I., Moffitt R., Taub E. et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(6): 1018-1032. doi: 10.1159/000511946.

30. Nogueira S.Á.R., Oliveira S.C.S., Carvalho A.F.M., et al. Renal changes and acute kidney injury in COVID-19: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Sep 21;66Suppl 2(Suppl 2):112-117. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.112

31. Han S.S., Ahn S.Y., Ryu J. et al. Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2014; 15:93. doi: 10.1186/1471-2369-15-93.

32. Serviddio G., Villani R., Stallone G. et al. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 7;13:1756284820959183. doi: 10.1177/1756284820959183.

33. Harrill A.H., Roach J., Fierl et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(2): 214-20. doi: 10.1038/clpt.2012.40.

Дата получения статьи: 29.09.2021

Дата принятия к печати: 28.01.2022

Submitted: 29.09.2021

Accepted: 28.01.2022