

COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе de novo как один из предикторов неблагоприятного исхода

Н.Н. Клочкова^{1,2}, М.А. Лысенко^{1,2}, Е.М. Зельтень-Абрамов^{1,2}, Т.Н. Маркова^{1,3}, Н.Г. Потешкина^{1,2}, Н.И. Белавина¹, С.В. Кондрашкина¹

¹ Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения

«Городская Клиническая Больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Московский Государственный Медико-Стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Клочкова Н.Н., Лысенко М.А., Зельтень-Абрамов Е.М. и соавт. COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе de novo как один из предикторов неблагоприятного исхода. Нефрология и диализ. 2023. 25(1):57-75. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75

COVID-19 in patients with advanced stages of diabetic kidney disease: new onset renal replacement therapy as one of the predictors of adverse outcome

N.N. Klochkova^{1,2}, M.A. Lysenko^{1,2}, E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2}, T.N. Markova^{1,3}, N.G. Poteshkina^{1,2}, N.I. Belavina¹, S.V. Kondrashkina¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital 52" of Moscow Healthcare Department,
3/2 Pekhohnaya street, Moscow, 123182, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
1 Ostrovitianov street, Moscow, 117997, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20, p. 1 Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Klochkova N.N., Lysenko M.A., Zeltyn-Abramov E.M. et al. COVID-19 in patients with advanced stages of diabetic kidney disease: new onset renal replacement therapy as one of the predictors of adverse outcome. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(1):57-75. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, инициальный гемодиализ, гипергликемия, гипоальбуминемия

Адрес для переписки: Зельтень-Абрамов Евгений Мартынович
e-mail: ezeltyn@mail.ru

Corresponding author: Dr. Eugeny M. Zeltyn-Abramov
e-mail: ezeltyn@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

Резюме

Обоснование: пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и поздними стадиями диабетической болезни почек (ДБП) – хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5Д стадий, формируют группы высокого риска неблагоприятного течения COVID-19. Причины высокой летальности и прогностическая значимость инициации заместительной почечной терапии – гемодиализа (ГД) de novo – до конца не изучены.

Цель: выявить факторы риска (ФР) неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП 4-5Д ст) вследствие ДБП, определить ФР и прогностическую значимость инициации заместительной почечной терапии (ГД de novo) в рамках Covid-ассоциированной госпитализации у пациентов с ХБП 4-5 ст.

Методы: в ретроспективное наблюдательное исследование включили пациентов с COVID-19 и продвинутыми стадиями ДБП, период наблюдения с 01.04. по 30.10.2020 г. Конечные точки исследования – исходы госпитализации (выписка/летальный исход), инициация ГД de novo в ходе периода наблюдения. Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных выступали демографические, ассоциированные с СД и ХБП, ассоциированные с COVID-19 исходные (при поступлении в стационар) клинические и лабораторные параметры/признаки. Из общей когорты была выделена подгруппа пациентов, у которых в ходе госпитализации произошла инициация лечения ГД (ГД de novo), проведен анализ независимых переменных, соответствующих изучаемым признакам/параметрам общей группы наблюдения.

Результаты: в исследование включено 120 пациентов, средний возраст 69 ± 10 лет, женщины – 52%. Летальность в группе пациентов ХБП 4-5 ст была сопоставима с летальностью в группе пациентов ХБП 5Д (38,2% vs 38,5%, $p=0,975$). В группе ХБП 4-5 ст выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: возраст старше 65 лет (ОШ 12,30; 95% ДИ 1,40-33,5; $p=0,009$), исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 14,5; 95% ДИ 3,7-55,4; $p<0,001$), исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л (ОШ 5,17; 95% ДИ 1,52-17,50; $p=0,012$), индекс коморбидности ССИ ≥ 10 баллов (ОШ 6,69; 95% ДИ 1,95-23,00; $p=0,002$), News2 >4 баллов при поступлении (ОШ 7,58; 95% ДИ 2,18-26,37; $p=0,001$), 3-4 ст поражения легких при поступлении по данным КТ (ОШ 3,39; 95% ДИ 1,09-10,58; $p=0,031$). В группе ХБП 5Д ст независимыми предикторами неблагоприятного исхода стали: исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 28,5; 95% ДИ 7,1-33,5; $p<0,001$), 3-4 ст поражения легких по данным КТ при поступлении (ОШ 8,35; 95% ДИ 2,64-26,40; $p<0,001$), ССИ более 10 баллов (ОШ 6,00; 95% ДИ 1,62-22,16; $p=0,006$). Для определения риска наступления летального исхода с помощью метода логистической регрессии построены прогностические модели с использованием в качестве переменных выявленных ФР, предсказательная ценность которых составила 93% в группе ХБП 4-5 ст и 88% в группе ХБП 5Д. Оценка общей прогностической ценности моделей осуществлялась с помощью ROC-анализа. Летальность в подгруппе пациентов ХБП 4-5 ст без инициации ЗПТ составила 21,6% vs 72,2% в подгруппе пациентов с ГД de novo ($p<0,001$). Выявлены независимые предикторы инициации ГД в ходе госпитализации у пациентов ХБП 4-5 ст: исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 3,38; 95% ДИ 1,04-10,98; $p=0,050$), исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л (ОШ 3,41; 95% ДИ 1,00-11,55; $p=0,050$), News2 >4 баллов при поступлении (ОШ 5,60; 95% ДИ 1,67-19,47; $p=0,006$), СКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м² при поступлении (ОШ 4,24; 95% ДИ 1,29-13,99; $p=0,020$).

ГД de novo определен как независимый предиктор неблагоприятного прогноза (ОШ 9,42; 95% ДИ 2,58-34,4; $p=0,001$). По трем группам пациентов: ХБП 5Д, ХБП 4-5 ст без ГД de novo и ХБП 4-5 ст с ГД de novo проведен анализ кумулятивной 55-дневной выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера). Кумулятивная выживаемость пациентов групп ХБП 5Д и ХБП 4-5 ст без ГД de novo сопоставима. Кумулятивная выживаемость пациентов группы ХБП 4-5 ст с ГД de novo составила 10%.

Заключение: необходимость начала ГД является одним из наиболее мощных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ХБП 4-5 в исходе ДБП. Жесткий контроль и коррекция ФР инициации ГД могут способствовать переходу этих ФР неблагоприятного исхода в разряд потенциально модифицируемых и улучшить прогноз выживаемости пациентов изучаемой когорты.

Abstract

Background: patients with Diabetes Mellitus 2 (DM2) and advanced stages of Diabetic Kidney Disease (DKD) are at high risk for the lethal outcome of COVID-19. The causes of high mortality and the prognostic significance of the new onset of renal replacement therapy (hemodialysis de novo, HD de novo) among these patients are still points of debate.

Aim: the identification of risk factors (RF) of lethal outcome in patients with DKD 4-5D stages and evaluation of the prognostic value of HD de novo in patients not receiving HD at the time of hospital admission.

Methods: the patients with COVID-19 and advanced stages of DKD were included in a retrospective observational study from 04.01. to 10.30.2020. The endpoints were the outcome of hospitalization (discharge/death) and HD de novo initiation during the inpatient course. Several demographic, DM2, DKD, and COVID-19-associated signs and laboratory parameters were analyzed as independent variables. The subgroup of patients with HD de novo was selected from the general cohort.

Results: 120 patients with DKD 4-5D stages were included, with a mean age of 69 ± 10 y, females – 52%. Initially, the observation cohort was divided into subgroups: DKD 4-5 and DKD 5D on maintenance hemodialysis (MHD). The mortality among patients with DKD 4-5 was comparable with the patients on MHD (38,2% vs 38,5%, $p=0,975$). The independent predictors of lethal outcome in group DKD 4-5 were: age ≥ 65 y (OR 12,30; 95% CI 1,40-33,5; $p=0,009$), initial prandial glycemia ≥ 10 mmol/l (OR 14,5; 95% CI 3,7-55,4; $p<0,001$), albuminemia at admission ≤ 35 g/l (OR 5,17; 95% CI 1,52-17,50; $p=0,012$), Charlson comorbidity index (CCI) ≥ 10 (OR 6,69; 95% CI 1,95-23,00; $p=0,002$), News2 >4 at admission (OR 7,58; 95% CI 2,18-26,37; $p=0,001$), lung damage CT 3-4 at admission (OR 3,39; 95% CI 1,09-10,58; $p=0,031$). In subgroup DKD 5D the independent predictors of lethal outcome were prandial glycemia at admission ≥ 10 mmol/l (OR 28,5; 95% CI 7,1-33,5; $p<0,001$), lung damage at admission CT 3-4 (OR 8,35; 95% CI 2,64-26,40; $p<0,001$), CCI ≥ 10 (OR 6,00; 95% CI 1,62-22,16; $p=0,006$). To determine the risk of lethal outcome predictive models were created using identified risk factors and variables. The predictive value for DKD 4-5 group was 93%, and for DKD 5D was 88%. The assessment of the overall predictive value of these models was carried out using ROC analysis. The mortality among patients with DKD 4-5 without HD de novo was 21,6% vs 72,2% in patients with initiated HD de novo ($p<0,001$). The independent predictors of HD de novo during the inpatient course were: prandial glycemia at admission ≥ 10 mmol/l (OR 3,38; 95% CI 1,04-10,98; $p=0,050$), albuminemia at admission ≤ 35 г/л (OR 3,41; 95% CI 1,00-11,55; $p=0,050$), News2 >4 at admission (OR 5,60; 95% CI 1,67-19,47; $p=0,006$), eGFR ≤ 20 ml/min/1,73 m² at admission (OR 4,24; 95% CI 1,29-13,99; $p=0,020$). HD de novo was identified as an independent predictor of adverse outcomes (OR 9,42; 95% CI 2,58-34,4; $p=0,001$). The analysis of cumulative survival demonstrated comparable results in DKD 4-5 without HD de novo group and DKD 5D group. The cumulative 55-day survival in the subgroup with HD de novo was only 10%.

Conclusion: the need to start HD de novo is one of the most powerful predictors of adverse outcomes of COVID-19 in patients with advanced DKD. The comparable mortality rate in DKD 4-5 and DKD 5D groups is due to extremely high mortality in the subgroup with HD de novo. The strict control and correction of HD de novo risk factors could turn them into modifiable ones and thus improve the survival prognosis of patients with advanced stages of DKD.

Key words: COVID-19, risk factors, Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, Hemodialysis de novo, Hyperglycemia, Hypoalbuminemia

Обоснование

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 остается беспрецедентным вызовом мировому медицинскому сообществу. По состоянию на 05 января 2023 г. зарегистрировано более 662 млн случаев и свыше 7,5 млн летальных исходов, текущая летальность в общей популяции составила 1,1%. [1]. Результаты ряда метаанализов свидетельствуют, что вероятность развития неблагоприятных исходов напрямую зависит от выраженности мультиморбидного статуса [2, 3]. Особенно высокая летальность отмечается среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и хронической болезнью почек (ХБП) [4-11]. В условиях пандемии показатели летальности среди пациентов СД 2 колеблются в пределах 15,2-29% [6-9, 12]. В субпопуляции пациентов с ХБП уровень летальности варьирует от 1,3% до 21,3%, экспоненциально воз-

растая пропорционально стадии ХБП [11, 13]. Показатели летальности среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), определяются в диапазоне 20-39,2% [4, 14-18]. Рабочая группа по изучению COVID-19 Европейской Почечной Ассоциации и Европейской Ассоциации диализа и трансплантации (ERACODA), опираясь на базу данных, собранных в условиях пандемии, настоятельно рекомендует рассматривать ХБП в качестве ключевого фактора, влияющего на течение и прогноз новой коронавирусной инфекции [3]. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день диабетическая болезнь почек (ДБП) является наиболее распространенной нозологией, определяющей необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [19]. Пандемия новой коронавирусной инфекции вошла в резонанс с текущими масштабными эпидемиями неинфекционных заболеваний, среди которых выделяются СД и ХБП. Впечатляющие данные,

свидетельствующие о глобальном распространении СД и ХБП, были представлены буквально накануне пандемии COVID-19. Согласно мировым регистрам, количество пациентов с СД достигло 463 млн [20], количество пациентов с ХБП в диапазоне от начальных до продвинутых стадий, в том числе требующих проведения ЗПТ, составило 859 млн по всему миру [21]. Общая численность пациентов с СД в РФ по данным общенационального Федерального регистра на 01 января 2021 г. – более 4,8 млн чел (3,23% населения РФ), из них на долю СД 2 приходится 92,5% [22]. Распространенность ХБП в РФ 19,23%, к началу 2019 г. общее количество пациентов, получавших терапию программным гемодиализом (ПГД), превысило 49 тыс. человек [23].

Высокий уровень заболеваемости COVID-19 у пациентов СД 2 и ХБП, показатели летальности, многократно превышающие общепопуляционные, широкая распространенность данных патологий в целом, обуславливают необходимость пристального изучения факторов риска (ФР) неблагоприятного течения и исхода новой коронавирусной инфекции у данного контингента больных. Определение предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с ХБП в исходе ДБП позволит оптимизировать как лечебные, так и профилактические стратегии их предотвращения, что и определило направление настоящего исследования.

Цель

Цель исследования – выявить факторы риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП 4-5А ст) вследствие ДБП, определить факторы риска и прогностическую значимость инициации заместительной почечной терапии (гемодиализа de novo) в рамках Covid-ассоциированной госпитализации у пациентов с ХБП 4-5 ст.

Методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, верифицированный диагноз СД 2 типа не менее 10 лет, отсутствие в анамнезе других очевидных причин развития ХБП, в том числе атеросклеротической реноваскулярной болезни, наличие ХБП 4-5 (пациенты, имеющие расчетную скорость клубочковой

фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/м²) или ХБП 5Д (пациенты с СД, получающие ПГД), определенность исхода госпитализации (выписка или летальный исход). Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата (ПТ), включая наличие нефункционирующего ПТ в случае продолжения иммуносупрессивной терапии, онкологическое заболевание, требующее противоопухолевого лечения в период наблюдения.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, перепрофилированной на лечение больных с новой коронавирусной инфекцией.

Продолжительность исследования

Период наблюдения составил с 01.04. по 30.10. 2020 г. Включение пациента в исследование определялось датой поступления в стационар, завершение наблюдения – датой исхода госпитализации. Пациенты, продолжающие лечение на момент истечения периода наблюдения, в исследование не включались.

Описание медицинского вмешательства

Сбор клинично-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных изучали следующие параметры/признаки:

1. Демографические и антропометрические: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводили по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. При $ИМТ \geq 25$ кг/м² масса тела считалась избыточной, при $ИМТ \geq 30$ кг/м² констатировалось ожирение 1 степени, при $ИМТ \geq 35$ кг/м² – ожирение 2 степени, при $ИМТ \geq 40$ кг/м² – ожирение 3 степени [24].
2. Характеризующие коморбидность: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического обструктивного заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) без признаков критической ишемии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), онкологического заболевания без признаков рецидива и прогрессирования, заболевания печени. В качестве показателя объективизации выраженности мультиморбидного статуса рассчитывали индекс коморбидности Charlson (CCI). CCI вычисляли с учетом возраста пациента путем сум-

мирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считали умеренной при ССИ ≥ 5 , высокой при ССИ ≥ 6 , очень высокой при ССИ ≥ 8 баллов [25].

3. Ассоциированные с наличием СД: продолжительность заболевания СД 2, инсулинотерапия (ИТ) на момент госпитализации, уровень гликемии натощак (на следующее утро после поступления), уровень гликемии натощак (на следующее утро после поступления) ≥ 10 ммоль/л.
4. Ассоциированные с наличием ХБП: у пациентов на ПГД – продолжительность (винтаж) ГД, вид сосудистого доступа (центральный венозный катетер – ЦВК, артериовенозная фистула – АВФ); у пациентов додиализных стадий – рСКФ, креатинин плазмы – Pcr, протеинурия при поступлении; в общей когорте наблюдения – альбумин плазмы при поступлении. СКФ рассчитывали с помощью on-line калькулятора по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [26].
5. Ассоциированные с COVID-19: основные клинические симптомы, время «дебют заболевания – госпитализация», степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении. Объем поражения легких в виде COVID-ассоциированной пневмопатии до 25% соответствовал КТ 1 степени, от 25 до 50% – КТ 2 степени, от 50 до 75% – КТ 3 степени, более 75% – КТ 4 степени. Соответствие объема поражения легких степени тяжести проводилось согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, актуальным на период наблюдения [27]. В качестве показателя объективизации тяжести пациента в момент госпитализации использовали шкалу NEWS2 (National Early Warning Score). Расчет баллов шкалы NEWS2 проводили с помощью on-line калькулятора путем оценки частоты дыхательных движений, сатурации капиллярной крови кислородом (SpO_2), систолического артериального давления (АДсисст), уровня сознания и температуры тела. Тяжесть состояния считали соответствующей градации низкого балла при NEWS2=1-4, среднего балла при NEWS2=5-6 (или соответствия одного из параметров – 3 баллам), высокого балла при NEWS2 ≥ 7 [28].
6. Лабораторные данные: при поступлении – анализ уровня гемоглобина (Hb), лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка (СРБ), ферритина, Д-димера, фибриногена, интерлейкина-6 (ИЛ-6), прокальцитонина (ПКТ), рН крови.

Показатель летальности рассчитывался как отношение умерших пациентов, к числу включенных в исследование, выраженное в %.

Основной исход исследования

В качестве конечных точек исследования принимались исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

Анализ в подгруппах

Из общей когорты наблюдения была выделена подгруппа пациентов, у которых в ходе госпитализации произошла инициация лечения гемодиализом (ГД de novo) с последующим анализом независимых переменных, соответствующих изучаемым признакам/параметрам общей группы наблюдения.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основных исходов исследования использовались данные электронной истории болезни – выписные эпикризы и протоколы патологоанатомических исследований.

Этическая экспертиза

Согласно протоколу № 08/08-20 заседания локального этического комитета ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ от 05.08.2020 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения «Statistica 13.3», TIBCO Software Inc, USA. Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае приближенно нормального распределения данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль). Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента. При распределении отличным от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Проводился однофакторный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для идентификации стати-

стически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Построение прогностической модели риска наступления летального (неблагоприятного) исхода в изучаемых группах пациентов проводилось методом многофакторного анализа исследуемых факторов риска – применялся метод логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов. Для оценки ценности прогностических моделей риска наступления летального (неблагоприятного) исхода использовался ROC-анализ. Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости проводился методом Каплана-Майера.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Количество пациентов, соответствующих критериям включения, составило 120 человек. Возраст – от 45 до 98 лет, средний возраст – 69 ± 10 лет, женщины – 52%. Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждали наличием вируса SARS-CoV-2 в соответствии с результатами полимеразной цепной реакции и характерными изменениями в легких (признаками COVID-ассоциированной пневмопатии) по данным КТ ОГК. Все пациенты имели верифицированный СД 2 типа – медиана продолжительности заболевания 15 (10; 22) лет, продолжительность более 10 лет – у 88 пациентов (73%). Исходно 70 (58%) пациентов находились на ИТ. В общей когорте пациентов 77 человек (64%) страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Средний ИМТ составил $32,5 \pm 6,0$ кг/м² (от 20 до 48 кг/м²). Общая когорта наблюдения характеризовалась высоким уровнем коморбидности, медиана ССИ составила 9,0 (8,0; 10,0) баллов. У всех пациентов причиной ХБП являлась ДБП, другие причины были исключены на основании анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. При наличии указаний в анамнезе на иные, помимо ДБП, возможные факторы риска прогрессирования ХБП на момент включения в исследование, ДБП была определяющей. 55 пациентов соответствовали критериям ХБП 4-5 ст – медиана СКФ составила 22,0 (16,0; 27,0) мл/мин/1,73 м², 65 пациентов соответствовали ХБП 5Д и получали лечение ПГД – медиана винтажа ГД 32 (21; 36) месяцев, у 43 (66%) пациентов в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула (АВФ), у 22 (34%) тЦВК.

Пациентов разделили на 2 основные группы наблюдения: ХБП 4-5 ст (1 гр.) и ХБП 5Д (2 гр.). Пациенты 1 группы были разделены на 2 подгруппы: ХБП 4-5 ст без ГД de novo (1 п/гр) и ХБП 4-5 ст с ГД de novo (2 п/гр.). Таким образом, вторую подгруппу наблюдения составили пациенты, в ходе госпитализации которых была начата ЗПТ (инициировано лечение ГД).

Основные результаты исследования

Результаты сравнительного анализа демографических и исходных клинических характеристик основных групп наблюдения по конечным точкам исследования (выписка/летальный исход) представлены в Таблице 1. Результаты сравнительного анализа исходных лабораторных характеристик основных групп наблюдения по конечным точкам исследования (выписка/летальный исход) представлены в Таблице 2.

Сравнительный анализ демографических данных и ряда показателей, характеризующих коморбидность, не выявил статистически значимой разницы по возрасту, полу, ИМТ и отдельным нозологиям в основных группах наблюдения по конечным точкам наблюдения. Однако в обеих группах наблюдения выявлена статистически значимая разница показателей ССИ: (1 гр.) 9 (8; 10) баллов (выписка) vs 10 (10; 11) баллов (летальный исход), $p=0,004$, (2 гр.) 8 (7; 9) баллов (выписка) vs 9 (8; 10) баллов (летальный исход), $p=0,027$. Анализ СД-ассоциированных переменных выявил статистически значимое преобладание высокого исходного уровня гликемии натощак среди пациентов с летальным исходом в обеих группах наблюдения: (1 гр.) 7,7 (6,7; 9,0) ммоль/л (выписка) vs 11,0 (9,0; 15,0) ммоль/л (летальный исход), $p<0,001$, (2 гр.) 6,6 (5,8; 8,5) ммоль/л (выписка) vs 12,8 (9,6; 14,9) ммоль/л (летальный исход), $p<0,001$; с преобладанием у пациентов неблагоприятного исхода гликемии при поступлении более 10 ммоль/л – (1 гр.) 71% и (2 гр.) 64%. Анализ ХБП-ассоциированных переменных выявил статистически значимую разницу показателей сывороточного альбумина по конечным точкам наблюдения у пациентов ХБП 4-5 ст: (1 гр.) 37,0 (32,0; 38,5) г/л (выписка) vs 30 (29,6; 33,0) г/л (летальный исход), $p=0,001$, в группе ХБП 5Д тенденция к более выраженной гипоальбуминемии среди пациентов неблагоприятного исхода не достигла статистической значимости. Сравнительный анализ COVID-ассоциированных переменных выявил статистически значимое преобладание тяжелого и крайне тяжелого поражения легких по данным КТ ОГК среди пациентов с летальным исходом в обеих группах наблюдения: (1 гр.) 2 (1; 3) балла (выписка) vs 5 (2; 8) балла (летальный исход), $p<0,001$. Показатели News2 при поступлении в стационар статистически значимо были больше среди пациентов летального исхода группы ХБП 4-5 ст: (1 гр.) 2 (1; 3) балла (выписка) vs 5 (2; 8) балла (летальный исход), $p<0,001$. Анализ результатов лабораторных данных при поступлении выявил преобладание выраженности лимфопении у пациентов неблагоприятного исхода в обеих группах наблюдения: (1 гр.) 1,0 (0,8; 1,8) (выписка) vs 0,6 (0,4; 1,1) (летальный исход), $p=0,015$, (2 гр.) 1,0 (0,6; 1,3) (выписка) vs 0,6 (0,5; 1,2) (летальный исход), $p=0,049$. У пациентов обеих групп отмечался высокий уровень лабораторных

Таблица 1 | Table 1

Сравнение демографических и исходных клинических характеристик пациентов групп ХБП 4-5 ст и ХБП 5Д по конечным точкам исследования (выписка +)/летальный исход (-)

Comparison of baseline demographic and clinical characteristics of patients with CKD 4-5 and CKD 5D according to study endpoints (discharge +)/lethal outcome (-)

Параметры/признаки	1 гр ХБП 4-5 ст (n=55)			2 гр ХБП 5Д (n=65)		
	(+) n=34 (61,8%)	(-) n=21 (38,2%)	Коэф-т, уровень значимости	(+) n=40 (61,5%)	(-) n=25 (38,5%)	Коэф-т, уровень значимости
COVID-независимые переменные						
Возраст, г, Ме (ИКР)	69 (64; 80)	77 (69; 82)	* p=0,060	67 (61; 75)	67 (63; 71)	* p=0,685
пол, абс (ж) (%)	20 (59%)	12 (57%)	χ^2 p=0,902	18 (45%)	13 (52%)	χ^2 p=0,582
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	33,2 \pm 5,6	32,8 \pm 6,5	t-test	32,7 \pm 6,1	31,2 \pm 6,2	t-test
до 24,9 кг/м ² , абс (%)	0 (0%)	2 (10%)	p=0,850	3 (7%)	4 (16%)	p=0,340
25-29,9 кг/м ² , абс (%)	13 (38%)	5 (24%)		10 (25%)	6 (24%)	
30-34,9 кг/м ² , абс (%)	7 (21%)	7 (32%)		14 (35%)	7 (28%)	
35-39,9 кг/м ² , абс (%)	11 (32%)	2 (10%)		6 (15%)	4 (16%)	
\geq 40 кг/м ² , абс (%)	3 (9%)	5 (24%)		7 (18%)	4 (16%)	
Коморбидность						
ССИ, баллы Ме (ИКР)	9 (8; 10)	10 (10; 11)	* p=0,004	8 (7; 9)	9 (8; 10)	* p=0,027
ИБС, абс (%)	20 (59%)	15 (71%)	χ^2 p=0,345	22 (55%)	18 (72%)	χ^2 p=0,170
АГ, абс (%)	31 (91%)	19 (90%)	χ^{2**} p=0,693	38 (95%)	23 (94%)	χ^{2**} p=0,967
АДСист более 140 мм рт.ст., абс (%)	18 (53%)	16 (76%)	χ^2 p=0,085	18 (45%)	10 (40%)	χ^2 p=0,692
ПИКС, абс (%)	9 (26%)	6 (28%)	χ^2 p=0,865	11 (28%)	9 (36%)	χ^2 p=0,470
ФП, абс (%)	15 (44%)	10 (48%)	χ^2 p=0,800	15 (37%)	9 (36%)	χ^2 p=0,903
ХСН, абс (%)	29 (85%)	17 (81%)	χ^2 p=0,672	19 (48%)	14 (56%)	χ^2 p=0,505
Онко/забол.***, абс (%)	2 (6%)	2 (10%)	χ^{2**} p=0,613	2 (5%)	3 (12%)	χ^{2**} p=0,581
ХОЗАНК, абс (%)	8 (24%)	2 (10%)	χ^{2**} p=0,191	16 (40%)	10 (40%)	χ^2 p=1,000
ХОБЛ, абс (%)	9 (27%)	9 (43%)	χ^2 p=0,208	16 (40%)	12 (48%)	χ^2 p=0,526
ОНМК, абс (%)	2 (6%)	2 (10%)	χ^{2**} p=0,977	9 (22%)	5 (20%)	χ^2 p=0,812
Заболевание печени, абс (%)	3 (9%)	3 (14%)	χ^{2**} p=0,852	2 (5%)	1 (4%)	χ^{2**} p=0,674
СД-ассоциированные переменные						
Длительность СД, г Ме (ИКР)	15 (12; 19)	18 (14; 23)	* p=0,109	16 (10; 22)	15 (10; 27)	* p=0,606
ИТ, абс (%)	11 (32%)	11 (52%)	χ^2 p=0,140	28 (70%)	20 (80%)	χ^2 p=0,372
Гликемия натощак (N 4,1-6,1), ммоль/л Ме (ИКР)	7,7 (6,7; 9,0)	11,0 (9,0; 15,0)	* p<0,001	6,6 (5,8; 8,5)	12,8 (9,6; 14,9)	* p<0,001
Гликемия \geq 10 ммоль/л, абс (%)	5 (15%)	15 (71%)	χ^{2**} p<0,001	4 (10%)	16 (64%)	χ^{2**} p<0,001
ХБП-ассоциированные переменные						
СКФ мл/мин/1,73 м ² (N \geq 90) Ме (ИКР)	22 (16; 28)	22 (14; 27)	* p=0,649	-	-	-
Pcr (N 74-110), мкмоль/л Ме (ИКР)	220 (178; 351)	243 (188; 335)	* p=0,778	-	-	-
альбумин сыворотки (N 35,0-52,0), г/л Ме (ИКР)	37,0 (32,0; 38,5)	30,0 (29,6; 33,0)	* p<0,001	34,8 (32,0; 37,0)	33,0 (28,0; 35,0)	* p=0,084
протеинурия, г/л Ме (ИКР)	0,76 (0,55; 1,55)	1,02 (0,82; 1,52)	* p=0,231	-	-	-
Тип сосудистого доступа, абс АВФ (%)	-	-		28 (70%)	15 (60%)	χ^2 p=0,407
COVID-ассоциированные переменные						
Время дебуот-госпитализация, дни Ме (ИКР)	5 (3; 10)	5 (3; 7)	* p=0,692	3,5 (2,5; 7,0)	4,0 (2,0; 5,0)	* p=0,663
NEWS2, баллы Ме (ИКР)	2 (1; 3)	5 (2; 8)	* p<0,001	3 (2; 5)	5 (2; 6)	* p=0,156
Тяжесть по КТ, степень абс (%)						
1-2 ст	23 (68%)	8 (38%)	χ^2 p=0,032	29 (72%)	6 (24%)	χ^2 p<0,001
3-4 ст	11 (32%)	13 (62%)		11 (28%)	19 (76%)	

Примечания. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее \pm стандартное отклонение или частоты, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Онко/забол.*** – онкологическое заболевание без признаков рецидива и прогрессирования; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ССИ – индекс коморбидности Charlson; ИТ – инсулинотерапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Pcr – креатинин плазмы; АВФ – артериовенозная фистула; NEWS – National Early Warning Score.

Таблица 2 | Table 2

Сравнение исходных лабораторных характеристик пациентов групп ХБП 4-5 ст и ХБП 5Д по конечным точкам исследования (выписка (+)/летальный исход (-))
Comparison of baseline laboratory characteristics of patients with CKD 4-5 and CKD 5D according to study endpoints (discharge (+)/lethal outcome (-))

Параметры/признаки	1 гр ХБП 4-5 ст (n=55)			2 гр ХБП 5Д (n=65)		
	(+) n=34 (61,8%)	(-) n=21 (38,2%)	Коэф-т, уровень значимости	(+) n=40 (61,5%)	(-) n=25 (38,5%)	Коэф-т, уровень значимости
<i>Лабораторные данные (в скобках указаны референсные значения)</i>						
НЬ (N 120-140), г/л Ме (ИКР)	116 (121; 124)	117 (89; 127)	* p=0,936	103 (93; 111)	101 (91; 107)	* p=0,577
Лейкоциты (N 4,0-9,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	7,2 (4,9; 8,9)	8,1 (6,7; 10,2)	* p=0,109	5,7 (4,7; 6,7)	5,5 (4,0; 6,7)	* p=0,804
Лимфоциты (N 1,2-3,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	1,0 (0,8; 1,8)	0,6 (0,4; 1,1)	* p=0,015	1,0 (0,6; 1,3)	0,6 (0,5; 1,2)	* p=0,049
Тромбоциты (N 180-320), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	215 (166; 257)	180 (143; 232)	* p=0,129	173 (152; 210)	161 (128; 215)	* p=0,344
ЛДГ (N 0-248), Ед/л Ме (ИКР)	282 (214; 310)	354 (227; 543)	* p=0,055	242(224; 305)	249 (211; 283)	* p=0,606
АСТ (N 0-50), Ед/л Ме (ИКР)	24 (16; 30)	29 (21; 47)	* p=0,089	21 (15; 17)	23 (15; 32)	* p=0,457
АЛТ (N 0-50), Ед/л Ме (ИКР)	20 (14; 28)	17 (12; 28)	* p=0,853	12 (9; 20)	16 (8; 21)	* p=0,878
СРБ (N 0-6), мг/л Ме (ИКР)	96 (27; 144)	158 (43; 193)	* p=0,025	69 (39; 133)	90 (33; 156)	* p=0,246
Ферритин (N 20-250), мкг/л Ме (ИКР)	186 (101; 463)	381 (188; 650)	* p=0,034	534 (287; 708)	639 (559; 786)	* p=0,006
D-димер (N 0-232), нг/мл Ме (ИКР)	640 (394; 1500)	835 (485; 1614)	* p=0,533	530 (355; 847)	876 (519; 1330)	* p=0,036
Фибриноген (N 2,76-4,71), г/л Ме (ИКР)	7,5 (6,3; 8,5)	6,8 (4,6; 8,2)	* p=0,212	6,4 (5,6; 7,3)	6,0 (4,9; 7,3)	* p=0,344
ИЛ-6 (N 0-7), пг/мл (n ₁ =39) (n ₂ =41) Ме (ИКР)	30 (20; 39)	100 (99; 154)	* p<0,001	51 (31; 74)	100 (82; 250)	* p=0,047
ПКТ (N 0-0,046) нг/мл (n ₁ =37) (n ₂ =39) Ме (ИКР)	0,6 (0,5; 0,85)	0,8 (0,45; 1,00)	* p=0,699	0,5 (0,5; 2,0)	1,5 (0,7; 5,0)	* p=0,039
pH крови (N 7,35-7,45 (n ₁ =7) (n ₂ =22) Ме (ИКР)	****	****	-	7,3 (7,2; 7,35)	7,28 (7,2; 7,3)	* p=0,120

Примечания. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), * – U-критерий Манна-Уитни; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактат-дегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин. **** – недостаточное количество исследований данного параметра.

показателей, характеризующих системный воспалительный ответ (СРБ, ферритин, интерлейкин-6 и ЛДГ). Так, исходные медианы значений СРБ в группах наблюдения превышали верхнюю границу референсных значений более, чем в 10 раз, достигая статистически значимого различия среди пациентов ХБП 4-5 ст в группах исхода.

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода госпитализации проведен расчет ОШ для ряда показателей. Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных. Согласно результатам корреляционного анализа значимой связи исследуемых признаков не выявлено.

Результаты анализа вероятности наступления конечных точек исследования (выписка/летальный исход) 1 группы наблюдения (ХБП 4-5 ст) в зависимости от выборочных демографических, клинических и лабораторных характеристик представлены на Рисунке 1.

Результаты анализа вероятности наступления конечных точек исследования (выписка/летальный исход) во второй 2 группе наблюдения (ХБП 5Д ст)

в зависимости от выборочных демографических, клинических и лабораторных характеристик представлены на Рисунке 2.

Таким образом, в группе ХБП 4-5 ст выявлены следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: возраст старше 65 лет (ОШ 12,30; 95% ДИ 1,40-33,5; $p=0,009$), исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 14,5; 95% ДИ 3,7-55,4; $p<0,001$), исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л (ОШ 5,17; 95% ДИ 1,52-17,50; $p=0,012$), индекс коморбидности ССИ ≥ 10 баллов (ОШ 6,69; 95% ДИ 1,95-23,00; $p=0,002$), News2 > 4 баллов при поступлении (ОШ 7,58; 95% ДИ 2,18-26,37; $p=0,001$), 3-4 степень поражения легких при поступлении по данным КТ (ОШ 3,39; 95% ДИ 1,09-10,58; $p=0,031$). В группе ХБП 5Д ст выявлено три независимых предиктора неблагоприятного исхода COVID-19: исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 28,5; 95% ДИ 7,1-33,5; $p<0,001$), 3-4 степень поражения легких по данным КТ при поступлении пациента в стационар (ОШ 8,35; 95% ДИ 2,64-26,40; $p<0,001$), индекс коморбидности ССИ более 10 баллов (ОШ 6,00; 95% ДИ 1,62-22,16; $p=0,006$).

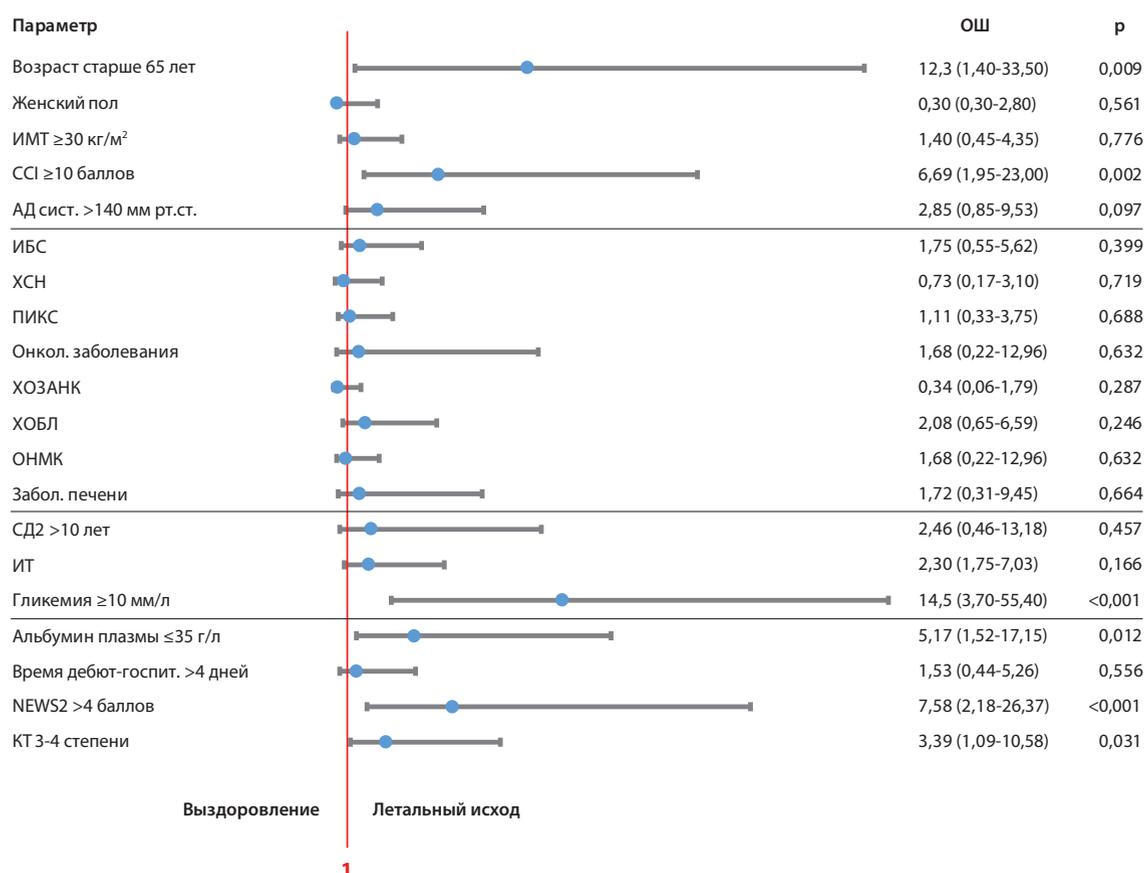


Рис. 1. Оценка ФР, ассоциированных с неблагоприятным исходом у пациентов ХБП 4-5

Fig. 1. Evaluation of risk factors associated with poor outcomes in patients with CKD 4-5

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; CCI – индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index); ИТ – инсулинотерапия; КТ – компьютерная томография; NEWS – National Early Warning Score.

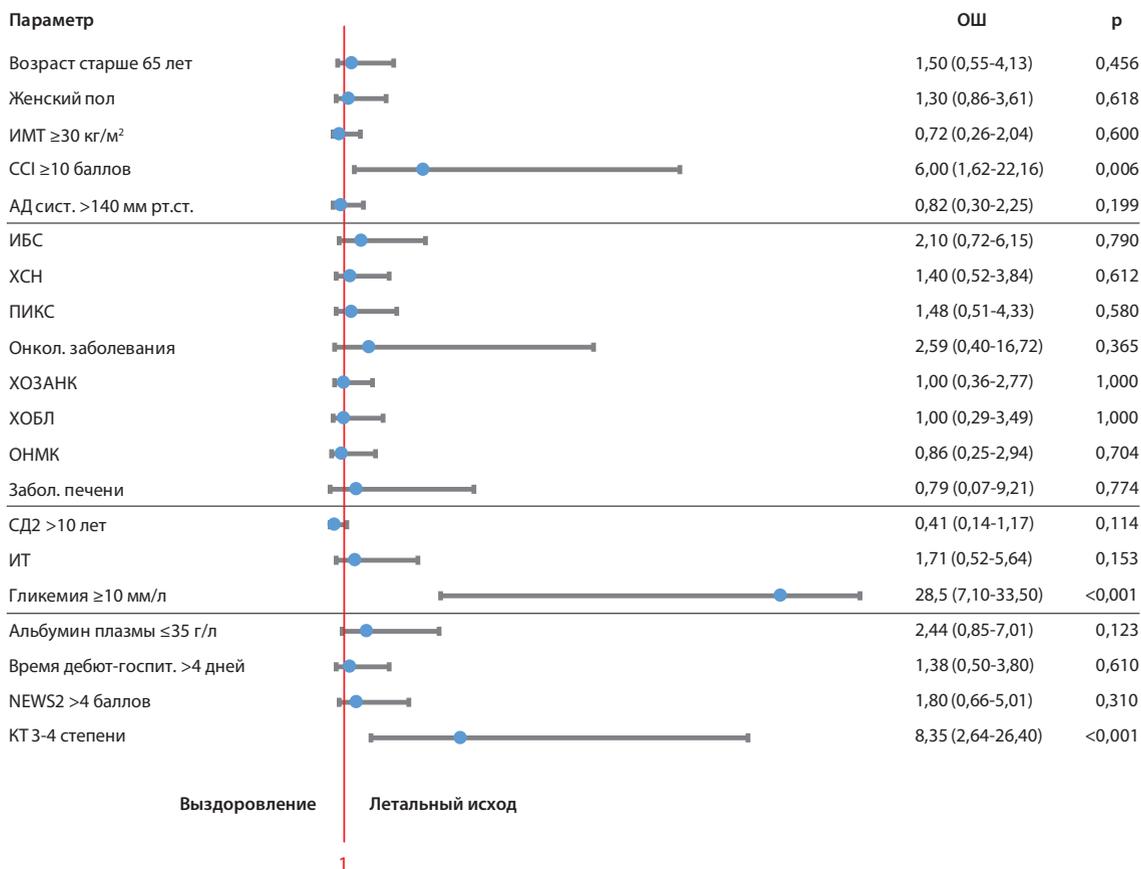


Рис. 2. Оценка ФР, ассоциированных с неблагоприятным исходом у пациентов ХБП 5Д

Fig. 2. Evaluation of risk factors associated with poor outcomes in patients with CKD 5D

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; CCI – индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index); ИТ – инсулинотерапия; КТ – компьютерная томография; NEWS – National Early Warning Score.

Согласно полученным данным, летальность в группе пациентов додиализных стадий (ХБП 4-5 ст) была сопоставима с летальностью в группе пациентов, получающих лечение ПГД (38,2% vs 38,5%, $p=0,975$).

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода в 1 группе (ХБП 4-5 ст) были выбраны следующие ФР: уровень гликемии натощак 10 ммоль/л и более, уровень альбумина плазмы ≤35 г/л, 3-4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, CCI 10 баллов и выше, News2 более 4 баллов. Полученная модель включала 55 объек-

тов исследования. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2=38,267$ ($p<0,001$). Свободный член $B_0=4,64$; $B_1=-1,95$; $B_2=-0,78$; $B_3=-3,69$; $B_4=-2,74$; $B_5=-0,1$.

Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(4,64 - 1,95 \times X_1 - 0,78 \times X_2 - 3,69 \times X_3 - 2,74 \times X_4 - 0,1 \times X_5) / 1 + \exp(4,64 - 1,95 \times X_1 - 0,78 \times X_2 - 3,69 \times X_3 - 2,74 \times X_4 - 0,1 \times X_5), \text{ где}$$

Y – вероятность летального исхода (от 0 до 1)

X1 – News2 >4 баллов (1 = да; 0 = нет)

X2 – альбумин плазмы ≤35 г/л (1 = да; 0 = нет)

X3 – уровень гликемии натощак ≥10 ммоль/л (1 = да; 0 = нет)

X4 – CCI ≥10 баллов (1 = да; 0 = нет)

X5 – 3-4 степень поражения легких по данным КТ (1 = да; 0 = нет)

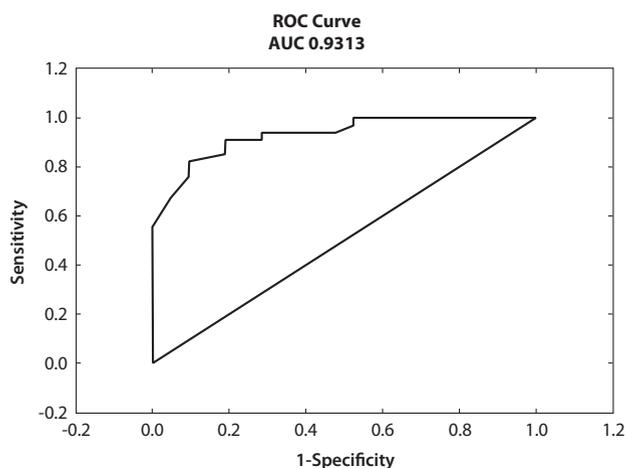


Рис. 3. Данные ROC-анализа (группа ХБП 4-5 ст)

Fig. 3. ROC-analysis data (CKD 4-5)

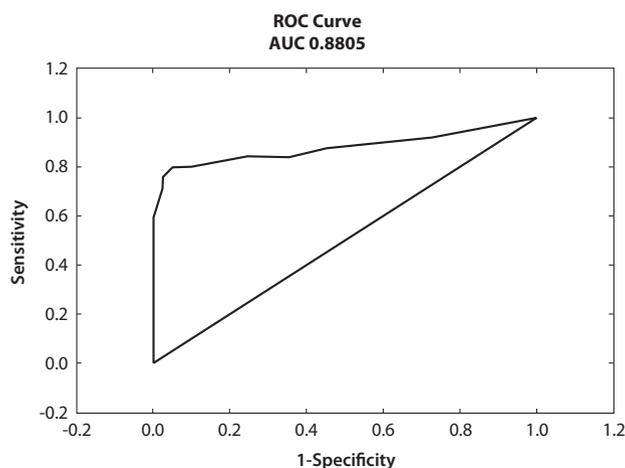


Рис. 4. Данные ROC-анализа (группа ХБП 5Д ст)

Fig. 4. ROC-analysis data (CKD 5D)

Общая предсказательная ценность модели составила 93%. Положительная прогностическая ценность модели составила 76%, отрицательная прогностическая ценность – 91%. Иными словами, при получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 91%, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0, процент верно предсказанных летальных исходов составит 76%.

Общая прогностическая ценность модели, оцененная с помощью ROC-анализа (AUC 93%), представлена на Рисунке 3.

В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода во 2 группе (ХБП 5Д ст) были выбраны следующие ФР: уровень гликемии 10 ммоль/л и более натощак, уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л, 3-4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, ССИ 10 баллов и выше. Полученная модель включала 65 объектов исследования. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2=39,923$ ($p<0,001$). Свободный член $B_0=-3,18$; $B_1=0,74$; $B_2=2,81$; $B_3=1,69$; $B_4=1,64$.

Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(-3,18 + 0,74 \times X_1 + 2,81 \times X_2 + 1,69 \times X_3 + 1,64 \times X_4) / 1 + \exp(-3,18 + 0,74 \times X_1 + 2,81 \times X_2 + 1,69 \times X_3 + 1,64 \times X_4), \text{ где}$$

Y – вероятность летального исхода (от 0 до 1)

X_1 – альбумин плазмы ≤ 35 г/л (1 = да; 0 = нет)

X_2 – уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (1 = да; 0 = нет)

X_3 – ССИ ≥ 10 баллов (1 = да; 0 = нет)

X_4 – 3-4 степень поражения легких по данным КТ (1 = да; 0 = нет)

Общая предсказательная ценность модели составила 88%. Положительная прогностическая ценность модели составила 80%, отрицательная прогностическая ценность – 95%. Иными словами, при получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 95%, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0 процент верно предсказанных летальных исходов составит 80%.

Общая прогностическая ценность модели, оцененная с помощью ROC-анализа (AUC 88%), представлена на Рисунке 4.

В ходе госпитализации 18 пациентам из 55 (32,7%) в группе ХБП 4-5 ст была инициирована ЗПТ. Результаты сравнительного анализа демографических, исходных клинических и исходных лабораторных характеристик группы ХБП 4-5 ст в подгруппах без инициации ГД и с ее инициацией в ходе госпитализации представлены в Таблице 3.

Согласно полученным данным, летальность в подгруппе пациентов ХБП 4-5 ст без инициации ЗПТ в ходе госпитализации составила 21,6% vs 72,2% в подгруппе пациентов с ГД de novo ($p<0,001$). Таким образом, сопоставимость показателей летальности среди пациентов ХБП 4-5 ст и ХБП 5Д была обусловлена крайне высокой летальностью среди пациентов подгруппы ГД de novo.

Таблица 3 | Table 3

Сравнительный анализ исходных демографических, клинических и лабораторных характеристик пациентов группы ХБП 4-5 ст в подгруппах без инициации ГД (ГД de novo -) с ее инициацией в ходе госпитализации (ГД de novo +)

Comparison of baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of patients in the CKD stage 4-5 group in subgroups without initiation of HD (HD de novo -) with its initiation during hospitalization (HD de novo +)

	ГД de novo – n=37 (67,3%)	ГД de novo + n=18 (32,7%)	Коэффициент, уровень значимости
Возраст, годы Me (ИКР)	74 (67; 82)	68 (64; 77)	* p=0,215
Пол, жен абс (%)	23 (62%)	9 (50%)	χ^2 p=0,390
ИМТ, кг/м ² M ±SD	33,0±5,5	33,0±6,8	t-test p=0,319
ИМТ ≥30 кг/м ² , абс (%)	21 (57%)	11 (61%)	χ^2 p=0,749
Коморбидность			
СС1, баллы Me (ИКР)	9 (8; 11)	10 (9; 11)	* p=0,314
ИБС, абс (%)	24 (65%)	11 (61%)	χ^{2**} p=0,786
ПИКС, абс (%)	10 (27%)	5 (28%)	χ^{2**} p=0,953
ФП, абс (%)	15 (41%)	10 (56%)	χ^2 p=0,294
ХСН, абс (%)	32 (86%)	14 (78%)	χ^2 p=0,413
ХОБЛ, абс (%)	11 (30%)	7 (39%)	χ^2 p=0,497
ОНМК, абс (%)	2 (5,5%)	2 (11%)	χ^{2**} p=0,833
Онко/забол.***, абс (%)	2 (5,5%)	2 (11%)	χ^{2**} p=0,833
ХОЗАНК, абс (%)	5 (13,5%)	5 (28%)	χ^{2**} p=0,198
Заболевание печени, абс (%)	4 (11%)	2 (11%)	χ^{2**} p=0,669
СД-ассоциированные переменные			
Длительность СД, годы Me (ИКР)	15 (12; 20)	16 (12; 22)	* p=0,852
ИТ, абс (%)	13 (35%)	9 (50%)	χ^2 p=0,291
Гликемия натощак (N 4,1-6,1), ммоль/л Me (ИКР)	8,0 (6,9; 10)	11 (8,0; 13)	* p=0,043
Гликемия ≥10 ммоль/л, абс (%)	10 (27%)	10 (55%)	χ^2 p=0,039
ХБП-ассоциированные переменные			
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Me (ИКР)	23 (19; 27)	15,5 (12; 24)	* p=0,040
Рсг (N 74-110), мкмоль/л Me (ИКР)	220 (177; 302)	313 (200; 385)	* p=0,097
альбумин сыворотки (N 35-52), г/л Me (ИКР)	36,4 (32,0; 38,1)	30,0 (30,0; 36,0)	* p=0,019
протеинурия, г/л	0,78 (0,6; 1,2)	1,22 (0,82; 1,6)	* p=0,063
Covid-ассоциированные переменные			
Время дебют-госпитализация, дни Me (ИКР)	5 (3; 10)	5 (3; 5)	* p=0,112
NEWS2, баллы Me (ИКР)	2,0 (1,0; 3,0)	4 (2,0; 8,0)	* p=0,005
Тяжесть по КТ, степень, абс (%)			χ^2 p=0,933
1-2 ст	21 (57%)	10 (56%)	
3-4 ст	16 (43%)	8 (44%)	
Лабораторные данные (в скобках указаны референсные значения)			
Нб (N 120-140), г/л Me (ИКР)	116 (97; 124)	117 (96; 127)	* p=0,912
Лейкоциты (N 4,0-9,0), x10 ⁹ /л Me (ИКР)	6,9 (5,0; 8,9)	9,9 (7,5; 13,4)	* p=0,008
Лимфоциты (N 1,2-3,0), x10 ⁹ /л Me (IQR)	1,0 (0,6; 2,1)	0,7 (0,5; 1,0)	* p=0,071
Тромбоциты (N 180-320), x10 ⁹ /л Me (ИКР)	207 (165; 258)	205 (166; 232)	* p=0,486
ЛДГ (N 0-248), Ед/л Me (ИКР)	283 (214; 370)	296 (227; 520)	* p=0,493
АСТ (N 0-50,0), Ед/л Me (ИКР)	24 (15; 32)	28 (21; 47)	* p=0,133
АЛТ (N 0-50,0), Ед/л Me (ИКР)	20 (12; 26)	27 (13; 28)	* p=0,519
СРБ (N 0-6), мг/л Me (ИКР)	105 (31; 162)	148 (58; 193)	* p=0,110
Ферритин (N 20-250), мкг/л Me (ИКР)	301 (104; 445)	355 (180; 507)	* p=0,500
D-димер (N 0-232), нг/мл Me (ИКР)	675 (394; 1060)	1000 (267; 1620)	* p=0,771
Фибриноген (N 2,76-4,71), г/л Me (ИКР)	7,0 (5,5; 8,5)	7,0 (6,6; 8,2)	* p=0,969
ИЛ-6 (n=39) (N 0-7), пг/мл Me (ИКР)	30 (20; 40,5)	89 (81; 99)	* p=0,050
ПКТ (n=24) (N 0-0,046), нг/мл Me (ИКР)	0,5 (0,48; 1,30)	0,82 (0,58; 1,20)	* p=0,343
Летальность	8 (21,6%)	13 (72,2%)	χ^2 p<0,001

Примечание. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее ± стандартное отклонение или частоты, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Онко/забол.*** – онкологическое заболевание без признаков рецидива и прогрессирования ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких и прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения; СС1 – индекс коморбидности Charlson; ИТ – инсулинотерапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Рсг – креатинин плазмы; NEWS – National Early Warning Score; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин.

Для выявления статистически значимых предикторов риска инициации ЗПТ в ходе COVID-обусловленной госпитализации в группе пациентов с ХБП 4-5 ст был проведен расчет ОШ для ряда показателей (Рис. 5).

В группе ХБП 4-5 ст выявлены следующие независимые предикторы инициации ГД в ходе госпитализации у пациентов ХБП 4-5 ст: исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 3,38; 95% ДИ 1,04-10,98; $p=0,050$), исходный уровень

альбумина плазмы ≤ 35 г/л (ОШ 3,41; 95% ДИ 1,00-11,55; $p=0,050$), News2 >4 баллов при поступлении (ОШ 5,60; 95% ДИ 1,67-19,47; $p=0,006$), СКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м² при поступлении (ОШ 4,24; 95% ДИ 1,29-13,99; $p=0,020$).

Для оценки влияния ГД de novo на исход заболевания проведен расчет ОШ, согласно которому инициация ГД в рамках госпитализации была определена как независимый предиктор неблагоприятного прогноза (ОШ 9,42; 95% ДИ 2,58-34,4; $p=0,001$).

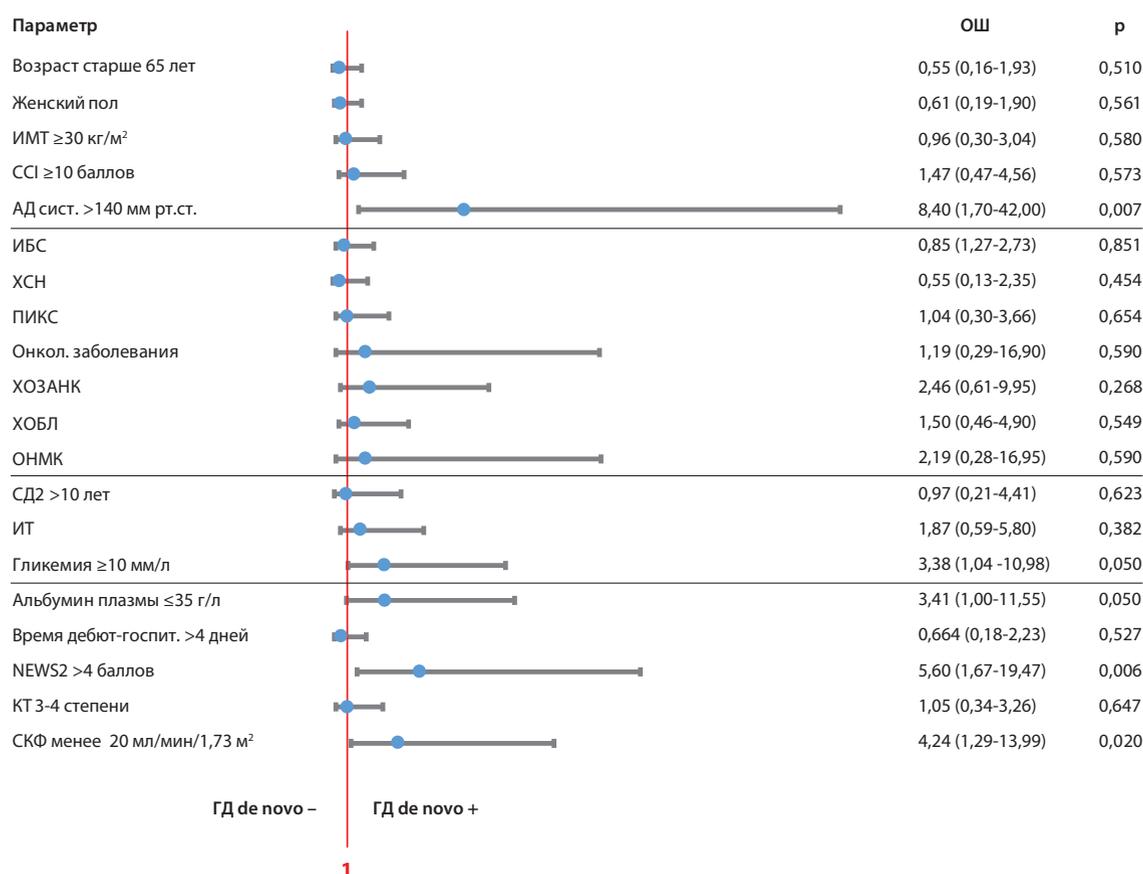


Рис. 5. Оценка параметров/признаков, ассоциированных с инициацией ГД у пациентов 1 группы наблюдения

Fig. 5. Evaluation of parameters/signs associated with initiation of HD in patients of the 1st observation group

Примечание (Note). ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; CCI – индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index); ИТ – инсулинотерапия; КТ – компьютерная томография; NEWS – National Early Warning Score.

Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости

По трем группам пациентов: ХБП 5Д, ХБП 4-5 ст без ГД de novo и ХБП 4-5 ст с ГД de novo был проведен анализ кумулятивной выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера). Результаты представлены на Рисунке 6.

Согласно полученным результатам, 55-дневная кумулятивная выживаемость пациентов группы ХБП 5Д и ХБП 4-5 ст без ГД de novo сопоставима. Кумулятивная выживаемость пациентов группы ХБП 4-5 ст с ГД de novo (с инициацией ГД в ходе госпитализации) составила всего 10%, что существенно меньше, чем в первых двух группах, включенных в данный анализ.

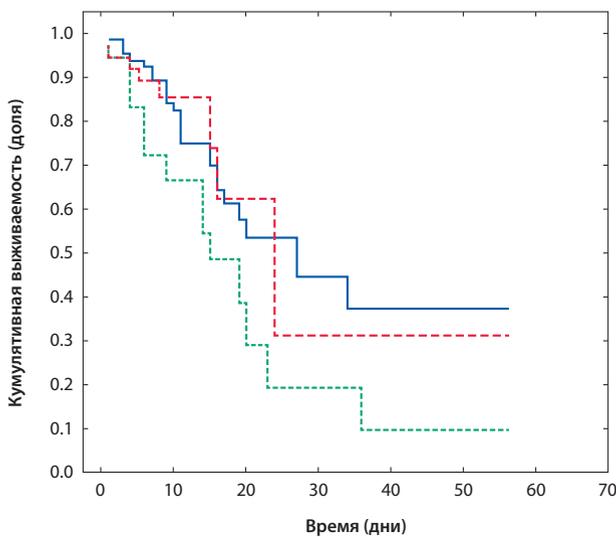


Рис. 6. Кривые выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера)

Примечание. Красный цвет (крупный пунктир) – ХБП 5Д, синий цвет – ХБП 4-5 ст без ГД de novo, зеленый цвет – ХБП 4-5 ст с ГД de novo.

Fig. 6. Survival curves (Kaplan-Meier method)

Note. Red (large dotted line) – CKD 5D, blue – CKD 4-5 without HD de novo initiation, green – CKD 4-5 with de novo HD initiation.

Обсуждение

Резюме результатов исследования

В результате проведенного исследования проанализированы демографические, исходные клинические и исходные лабораторные характеристики пациентов с COVID-19 и ХБП продвинутой стадии в исходе ДБП. На основании проведенного анализа выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов ХБП 4-5 ст и ХБП 5Д. Для определения риска наступления летального исхода построены прогностические модели с использованием в качестве переменных вы-

явленных ФР, предсказательная ценность которых составила 93% в группе ХБП 4-5 ст и 88% в группе ХБП 5Д. Оценка общей прогностической ценности моделей осуществлялась с помощью ROC-анализа. Проанализирована прогностическая значимость ГД de novo у пациентов с ХБП 4-5 ст, выявлены независимые предикторы инициации ГД в ходе госпитализации у пациентов ХБП 4-5 ст. Проведен сравнительный анализ кумулятивной выживаемости по трем группам пациентов: ХБП 5Д, ХБП 4-5 ст без ГД de novo и ХБП 4-5 ст с ГД de novo (метод оценки Каплан-Мейера).

Обсуждение результатов исследования

Объектом изучения проведенного исследования стали пациенты с СД2 и продвинутой (включая диализ-потребную) стадиями ХБП, что определило априорные ожидания высоких показателей летальности. Согласно полученным результатам, летальность группы ХБП 4-5 ст составила 38,2%, группы ХБП 5Д – 38,5%. СД2 является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, его наличие в качестве коморбидного фона увеличивает индивидуальную восприимчивость к вирусу, обуславливает более тяжелое течение и серьезный прогноз заболевания [29, 30]. Согласно результатам метаанализа, в который вошли 33 клинических исследования и более 16 тыс пациентов, СД2 определяет почти двухкратный риск увеличения летальности (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,37-2,64; $p < 0,01$) и тяжелое течение COVID-19 (ОШ 2,75, 95% ДИ 2,09-3,62; $p < 0,01$) [31]. По данным Т.Н. Марковой и соавт., частота летальных исходов у пациентов с предшествующим СД2 в 1,5 раза превышает таковую в группе без СД (18,8 vs 12,5%, $p = 0,021$), исходное снижение СКФ < 58 мл/мин/1,73 м² у пациентов с СД2 увеличивает риск летального исхода в 3,1 раза (95% ДИ 1,67-5,78, $p < 0,001$) [32]. Однако количество публикаций, посвященных особенностям течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с продвинутой стадиями ХБП в исходе ДБП, крайне ограничено.

Полученные результаты по ряду основных позиций совпадают с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов. Пожилой возраст и высокий ССИ признаются большинством исследователей в качестве ФР неблагоприятного исхода как в общей популяции, так и среди пациентов с ХБП и СД [2, 4, 5, 14, 15]. В рамках представленного исследования поражение легких 3-4 ст при поступлении и ССИ более 10 баллов определены как независимые предикторы неблагоприятного исхода.

Прогностическая ценность исходной гипергликемии, тяжелого Covid-ассоциированного поражения легких и высокой коморбидности определяется как общими закономерностями течения новой корона-

вирусной инфекции, так и особенностями когорты наблюдения. В «доковидную эру» гипергликемия также рассматривалась как мощный ФР развития неблагоприятных исходов внебольничных пневмоний и поражений легких, ассоциированных с другими вирусами [33-37]. Так, Yang и соавт. выявили, что наличие гликемии при поступлении $\geq 7,0$ ммоль/л у пациентов с SARS-ассоциированной пневмонией увеличивало риск летального исхода в 3,3 раза (OR 3,3, 95% ДИ 1,4-7,7, $p=0,006$) [38]. В ходе текущей пандемии COVID-19 установлена определяющая роль гипергликемии в процессах поддержания вирусной инвазии и интенсивности цитокинового шторма. Стойкое увеличение показателей глюкозы плазмы поддерживает экспрессию АПФ-2 рецепторов в органах и тканях пациента на стабильно высоком уровне и, соответственно, их аффинность к вирусу SARS-COV-2 [5-8, 39]. Таким образом создаются предпосылки для перманентной вирусной инвазии и развития полноранной недостаточности. В условиях неконтролируемой гипергликемии существенно интенсифицируется синтез и выход в системный кровоток провоспалительных цитокинов, что также обуславливает тяжесть органных поражений [5-8, 39]. В этой связи большой практический интерес представляют результаты одноцентрового когортного исследования Cai и соавт. [40]. Авторы продемонстрировали, что стартовая гипергликемия более 7,0 ммоль/л является независимым предиктором наступления летального исхода у пациентов, не имевших перед заболеванием COVID-19 клинических и анамнестических указаний на наличие СД. В многоцентровом наблюдательном исследовании Martinez-Murillo и соавт. была выявлена исходная гипергликемия у 48,5% пациентов и только у 29% была верифицирована медицинская история СД. ОШ развития летального исхода при стартовой гипергликемии составило 8,24, что позволило авторам определить вклад неконтролируемого повышения уровня глюкозы плазмы в осложненное течение COVID-19 как «катастрофический» [41]. По результатам нашего исследования в обеих изучаемых группах гликемия более 10 ммоль/л определена как независимый предиктор неблагоприятного исхода. Уровень гликемии натощак при поступлении ≥ 10 ммоль/л увеличивал риск летального исхода в группе ХБП 4-5 ст в 14,5 раз, в группе ХБП 5Д – в 28,5 раз. Таким образом, согласно существующим представлениям экспертного сообщества, гипергликемия как таковая является одним из ключевых драйверов неблагоприятного течения COVID-19 и ведущей детерминантой его неблагоприятного исхода, как у пациентов с СД2, так и в его отсутствие [5-8, 12, 33, 36, 39-44].

Роли гипоальбуминемии как вероятного ФР неблагоприятного исхода COVID-19 посвящено два крупных метаанализа. Soetedjo et al., проанализировали результаты 19 исследований с включением

6200 пациентов. Авторы пришли к выводу, что исходная гипоальбуминемия как таковая, независимо от коморбидного фона, увеличивает риск неблагоприятного исхода более, чем в 6 раз [45]. Paliogiannis et al., проанализировав данные 67 исследований, включивших в себя 19760 пациентов, пришли к выводу, что исходные показатели уровня альбумина должны быть использованы для ранней стратификации риска тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции [46]. Следует подчеркнуть, что в обоих метаанализах не было данных о включении в изучаемую когорту пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. Результаты проведенного исследования позволяют отнести гипоальбуминемии к разряду ключевых ФР неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП, включая находящихся на ПГД. Примечательно, что ОШ развития летального исхода при гипоальбуминемии в группе ХБП 4-5 ст более чем в 1,5 раза превысило аналогичный показатель при тяжелом COVID-ассоциированном поражении легких (5,7 vs 3,39). В диализной группе снижение уровня альбумина не достигло статистически значимых показателей в качестве предиктора неблагоприятного исхода. Это объясняется исходной гипоальбуминемией, присущей большинству пациентов, получающих ПГД [47, 48]. Низкий уровень альбумина плазмы в диализной популяции обусловлен не только исходно скомпрометированным нутриционным статусом. Снижение синтеза альбумина в печени и высокие темпы его деградации в сосудистой эндотелии – взаимосвязанные процессы, интенсивность которых определяется напряженностью системного воспалительного ответа. Гипоальбуминемия является маркером неблагоприятного исхода в диализной популяции, независимо от интеркуррентных заболеваний [47, 48]. При инфицировании SARS COV-2 интенсивность исходно напряженного системного воспалительного ответа у диализных пациентов значительно возрастает, что влечет за собой дальнейшее снижение уровня альбумина плазмы и, как следствие, дисрегуляцию процессов фильтрации, истощение запасов оксида азота и развитие тяжелого оксидативного стресса [47, 48].

Дальнейший анализ результатов проведенного исследования позволил выделить среди пациентов ХБП 4-5 наиболее уязвимую по рискам неблагоприятного исхода подгруппу, которой в ходе госпитализации была инициирована ЗПТ (ГД de novo). Летальность в этой подгруппе составила 72,2%, что существенно превысило не только данный показатель среди пациентов без инициации ЗПТ (21,6%), но и летальность среди пациентов, находящихся на ПГД (38,5%). Результаты масштабного метаанализа Pranata et al. свидетельствуют, что госпитальная летальность пациентов с ХБП, независимо от стадий, в три раза превышает таковую среди пациентов без заболеваний почек [49]. По данным тех же авторов, инициация

ГД de novo повышает риск развития неблагоприятного исхода COVID-19 более чем в 25 раз. Частота встречаемости ГД de novo у пациентов с новой коронавирусной инфекцией варьирует в достаточно широких пределах: 10,9% [50], 31,7% [51], 36,6% [52], 42% [53]. Несмотря на такой разброс данных, авторы проведенных исследований сходятся во мнении, что смертность среди пациентов, которым был инициирован ГД de novo превышает 50%, независимо от наличия или отсутствия продвинутых стадий ХБП. Результаты когортного ретроспективного исследования Esposito et al. свидетельствуют, что даже в случае отсутствия исходной ХБП, инициация ГД в ходе госпитализации в 3,8 раза повышает риск наступления неблагоприятного исхода, а кумулятивная выживаемость этой группы пациентов не превышает 25% [51]. Согласно полученным в ходе проведенного нами исследования, показатели летальности среди пациентов с инициацией ГД de novo существенно превышают представленные в других публикациях, что связано с особенностями когорты наблюдения. В доступной нам литературе осложнения госпитального течения COVID-19 у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП в исходе диабетической нефропатии не изучались. Исходя из полученных в нашем исследовании данных, ГД de novo является основной детерминантой неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции среди пациентов ХБП 4-5 ст. Предикторы госпитальной инициации ЗПТ могут и должны быть определены максимально быстро, сразу после первичного осмотра пациента (шкала NEWS) и получения первичного скринингового лабораторного исследования (гликемия, альбуминемия, рСКФ). Для определения перспектив сохранения почечной функции выживших пациентов необходимо продолжить их наблюдение на амбулаторном этапе. Однако, принимая во внимание крайне низкую кумулятивную выживаемость, сохранение полноценной почечной функции представляется маловероятным.

Заключение

Пациенты с ДБП и продвинутыми стадиями ХБП крайне уязвимы в плане неблагоприятного течения COVID-19. Полученные данные позволяют рекомендовать максимально раннюю госпитализацию этих пациентов. Мощным ФР, повышающим вероятность наступления летального исхода более, чем в 9 раз, является потребность в инициации ЗПТ – ГД de novo в период госпитализации по поводу COVID-19. Исходная гипоальбуминемия и гипергликемия в совокупности с низкой рСКФ и общей тяжестью состояния пациента демонстрируют высокую прогностическую ценность в отношении инициации ГД. Выявление таких пациентов возможно уже на уровне первичного триажного протокола. Жесткий контроль и коррекция гликемии и альбуминемии могут способствовать переходу этих ФР неблагоприятного

исхода в разряд потенциально модифицируемых и улучшить прогноз выживаемости пациентов из учаемой когорты.

Ограничения исследования

Ограничения представленного исследования определялись его ретроспективным характером (ограничение размера выборки, отсутствие контроля над качеством и объемом лабораторных и инструментальных методов исследований). Не проводился анализ причин потребности в инициации ГД de novo, предметом исследования была прогностическая значимость инициации ЗПТ как таковой в период госпитализации по поводу COVID-19.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The author declares no conflict of interest.

Вклад авторов. К.Н.Н. – написание текста, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, статистическая обработка и анализ результатов; Л.М.А. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта текста; З-А.Е.М. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста; М.Т.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; П.Н.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Б.Н.И. – дизайн исследования, анализ статистических данных, написание текста; К.С.В. – сбор и обработка клиничко-лабораторных данных; Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Contribution of the authors. N.N.K. – the text writing, clinical and laboratory data collection and processing, statistical data and analysis; M.A.L. – study concept and design, approval of the final version of the article; E.M.Z-A – study concept and design, data analysis, the text writing, approval of the final version of the article; T.N.M. – study concept and design, data analysis, text editing; N.G.P. – study concept and design, data analysis, text editing; N.I.B. – study design, statistical data analysis, the text writing; S.V.K. – clinical and laboratory data collection and processing. All authors have made a significant contribution to the research and preparation of the article for publication. All authors read and approved the final version of the article before the publication.

Авторы:

*Зельтень-Абрамов Евгений Мартынович,
ORCID: 0000-0003-0190-1620,
eLibrary SPIN: 3127-5530,
e-mail: ezeltyn@mail.ru*

Клочкова Наталья Николаевна,
ORCID: 0000-0002-7992-2715,
eLibrary SPIN: 5754-9406,
e-mail: natalidoc@yandex.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна,
ORCID: 0000-0001-6010-7975,
eLibrary SPIN: 3887-6250,
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Маркова Татьяна Николаевна,
ORCID: 0000-0002-8798-887X,
eLibrary SPIN: 5914-2890,
e-mail: markovatn18@yandex.ru

Потешикина Наталья Георгиевна,
ORCID: 0000-0001-9803-2139,
e-mail: nat-pa@yandex.ru

Белавина Наталья Ивановна,
ORCID: 0000-0003-2953-5570,
eLibrary SPIN: 1712-7956,
e-mail: natbelavina@mail.ru

Кондрашкина Светлана Викторовна,
ORCID: 0000-0001-6419-923X,
eLibrary SPIN: 8567-6118,
e-mail: kras6989@mail.ru

Authors:

Eugene M. Zeltyn-Abramov,
ORCID: 0000-0003-0190-1620,
eLibrary SPIN: 3127-5530,
e-mail: ezeltyt@mail.ru

Nataliya N. Klochkova,
ORCID: 0000-0002-7992-2715,
eLibrary SPIN: 5754-9406,
e-mail: natalidoc@yandex.ru

Mar'iana A. Lysenko,
ORCID: 0000-0001-6010-7975,
eLibrary SPIN: 3887-6250,
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Tatyana N. Markova,
ORCID: 0000-0002-8798-887X,
eLibrary SPIN: 5914-2890,
e-mail: markovatn18@yandex.ru

Nataliya G. Potesbkina,
ORCID: 0000-0001-9803-2139,
e-mail: nat-pa@yandex.ru

Natalya I. Belavina,
ORCID: 0000-0003-2953-5570,
eLibrary SPIN: 1712-7956,
e-mail: natbelavina@mail.ru

Svetlana V. Kondrashkina,
ORCID: 0000-0001-6419-923X,
eLibrary SPIN: 8567-6118,
e-mail: kras6989@mail.ru

Список литературы

1. John Hopkins University in medicine coronavirus resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed on March 1, 2022

2. Singh A.K., Gillies C.L., Singh R. et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020. 22(10):1915-1924. doi: 10.1111/dom.14124

3. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020. 584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4

4. Зельтинь-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф. и соавт. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек. *Сахарный диабет.* 2021. 24(1):7-31. doi.org/10.14341/DM12688

Zeltyn-Abramov E.M., Lysenko M.A., Frolova N.F. et al. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Diabetes mellitus.* 2021. 24(1):17-31. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM12688

5. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет.* 2020. 23(2):132-139. doi.org/10.14341/DM12418

Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes mellitus.* 2020. 23(2):132-139. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM12418

6. Orioli L., Hermans M.P., Thissen J.P. et al. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020. 81(2-3):101-109. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001

7. Scheen A.J., Marre M., Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab.* 2020. 6(4):265-271. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008

8. Apicella M., Campopiano M.C., Mantuano M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):e5] [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):e6]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8(9):782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2

9. Smati S., Tramunt B., Wargny M. et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Curr Diab Rep.* 2022. 22(2):53-63. doi: 10.1007/s11892-022-01452-5

10. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021. 36(1):87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314

11. Appelman B., Oppelaar J.J., Broeders L. et al. Mortality and readmission rates among hospitalized COVID-19 patients with varying stages of chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort. *Sci Rep.* 2022. 12(1):2258. Published 2022 Feb 10. doi: 10.1038/s41598-022-06276-7

12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Писаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской

федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020. 66(1):35-46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>

Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020. 66(1):35-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12458>

13. *Jdida S.S., Mansour R., El Alayli A. et al.* COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol*. 2022. 35(1):69-85. doi: 10.1007/s40620-021-01206-8

14. *Зельтун-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Фролова Н.Ф. и соавт.* Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с Covid-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ*. 2020. 22(Спецвыпуск):9-20. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20

Zeltun-Abromov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. et al. Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity. Single center experience. *Nephrology and dialysis*. 2020. 22(Special Issue):9-20. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20

15. *Зубкин М.А., Ким И.Г., Фролова Н.Ф. и соавт.* Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода. *Нефрология и диализ*. 2021. 23(4):489-498. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-489-498

Zubkin M.L., Kim I.G., Frolova N.F. et al. Novel coronavirus infection and hemodialysis: course and predictors of unfavorable outcome. *Nephrology and dialysis*. 2021. 23(4):489-498. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-489-498

16. *Tang H., Tu C., Xiong F. et al.* Risk factors for the mortality of hemodialysis patients with COVID-19: A multicenter study from the overall hemodialysis population in Wuhan. *Semin Dial*. 2022. 35(1):71-80. doi: 10.1111/sdi.12995

17. *Jager K.J., Kramer A., Chesnaye N.C. et al.* Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020. 98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006

18. *Singh J., Malik P., Patel N. et al.* Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022. 22(1):125-135. doi: 10.1007/s10238-021-00715-x

19. *Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R.* Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. 12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116

20. *Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019. 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843

21. *Jager K.J., Kovesdy C., Langham R.* A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019. 34(11):1803-1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174

22. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт.* Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ

по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021. 24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021. 24(3):204-221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>

23. *Андрусев А.М., Томлина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б.* Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015-2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021. 23(3):255-329. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329

Andrushev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney Disease in Russian Federation, 2015-2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and dialysis*. 2021. 23(3):255-329. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329

24. *Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. *Circulation*. 2014. 129(25 Suppl 2):S102-S138. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

25. *Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Quan H., Ghali W.A.* Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003. 42(1):125-132. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3.

26. *Stevens P.E., Levin A.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013. 158(11):825-830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11 201306040-00007

27. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 14-я версия от 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). – Минздрав России, 2021.

Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), 14-ya versiya ot 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). Minzdrav Rossii; 2021. (In Russ.)

28. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party 2017 (2021). <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

29. *Huang I., Lim M.A., Pranata R.* Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. 14(4):395-403.

doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

30. *Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021. 17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4

31. *Kumar A., Arora A., Sharma P. et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020. 14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044

32. *Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В. соавт.* Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022. 11(1):8-16. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>

Markova T.N., Ponomareva A.A., Samsonova I.V., Kichigin V.A., Arefyeva A.N. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022. 11(1):8-16. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>

33. *Barmanray R.D., Cheuk N., Fourlanos S.* In-hospital hyperglycemia but not diabetes mellitus alone is associated with increased in-hospital mortality in community-acquired pneumonia (CAP): a systematic review and meta-analysis of observational studies prior to COVID-19. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022. 10(4):e002880. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002880

34. *Mehta P.B., Gosmanov A.R.* Inpatient glycemic control and community-acquired pneumonia outcomes in the pre-COVID-19 era: reviewing the evidence to pave the road for future studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022. 10(4):e003011. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003011

35. *McAlister F.A., Majumdar S.R., Blitz S. et al.* The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care.* 2005. 28(4):810-815. doi: 10.2337/diacare.28.4.810

36. *Hirata Y., Tomioka H., Sekiya R. et al.* Association of hyperglycemia on admission and during hospitalization with mortality in diabetic patients admitted for pneumonia. *Intern Med.* 2013. 52(21):2431-2438. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9594

37. *Akirov A., Shimon I.* The prognostic significance of admission blood glucose levels in elderly patients with pneumonia (GAP Study). *J Diabetes Complications.* 2016. 30(5):845-851. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.021

38. *Yang J.K., Feng Y., Yuan MY. et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006. 23(6):623-628. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x

39. *Vargas-Rodriguez J.R., Valdés Aguayo J.J., Garza-Veloz I. et al.* Sustained Hyperglycemia and Its Relationship with the Outcome of Hospitalized Patients with Severe COVID-19: Potential Role of ACE2 Upregulation. *J Pers Med.* 2022. 12(5):805. Published 2022 May 17. doi: 10.3390/jpm12050805

40. *Cai Y., Shi S., Yang F. et al.* Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. 169:108437. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108437

41. *Martínez-Murillo C., Ramos Peñafiel C., Basurto L. et al.* COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021. 4(3):e00279. Published 2021 Jun 14. doi: 10.1002/edm2.279

42. *Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblibed M.* COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2021. 8:644095. Published 2021 May 20. doi: 10.3389/fcvm.2021.644095

43. *Liu S.P., Zhang Q., Wang W. et al.* Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. 167:108338. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108338

44. *Wang S., Ma P., Zhang S. et al.* Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia.* 2020. 63(10):2102-2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1.

45. *Soetedjo N.N.M., Iryaningrum M.R., Damara F.A. et al.* Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2021. 45:120-126. doi:10.1016/j.clnesp.2021.07.003

46. *Paliogiannis P., Mangoni A.A., Cangemi M. et al.* Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2021. 21(3):343-354. doi: 10.1007/s10238-021-00686-z

47. *Haller C.* Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. *Kidney Blood Press Res.* 2005. 28(5-6):307-310. doi: 10.1159/000090185

48. *de Castro L.L., de Carvalho e Martins Mdo C., Garcez A.M. et al.* Hypoalbuminemia and oxidative stress in patients on renal hemodialysis program. *Nutr Hosp.* 2014. 30(4):952-959. Published 2014 Oct 1. doi: 10.3305/nh.2014.30.4.7667

49. *Pranata R., Supriyadi R., Huang I. et al.* The Association Between Chronic Kidney Disease and New Onset Renal Replacement Therapy on the Outcome of COVID-19 Patients: A Meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2020. 14:1179548420959165. doi: 10.1177/1179548420959165

50. *Passoni R., Lordani T.V.A., Peres L.A.B., Carvalho A.R.D.S.* Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nefrologia.* 2022. 42(4):404-414. doi: 10.1016/j.nefro.2021.09.002.

51. *Espósito P., Russo E., Picciotto D. et al.* Changes of Acute Kidney Injury Epidemiology during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022. 11(12):3349. doi: 10.3390/jcm11123349

52. *Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020. 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006

53. *Cau A., Cheng M.P., Lee T. et al.* Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in COVID-19 Versus Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2021. 8:20543581211052185. doi: 10.1177/20543581211052185.

Дата получения статьи: 17.01.2023

Дата принятия к печати: 12.02.2023

Submitted: 17.01.2023

Accepted: 12.02.2023