Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis
Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:
- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: https://ukrjnd.com.ua

Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03

N. Stepanova[1,2], A. Rysyev[3], O. Rusyn[4], T. Ostapenko[5], L. Snisar[1,2], O. Kompaniets[1], M. Kolesnyk[1]

High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study

[1]State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine
[2]Dialysis Medical Center LLC "Nephrocenter", Kyiv, Ukraine
[3]Dialysis Medical Center LLC "Link-Medital", Odesa, Ukraine
[4]Dialysis Medical Center LLC "Nephrocenter", Lviv, Ukraine
[5]Dialysis Medical Center LLC "Nephrocenter", Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, Kolesnyk M. High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study Ukr J Nephr Dial. 2022;1(73):22-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.

Abstract. *A decline in high-density lipoprotein (HDL) has been observed in the general population of COVID-19 infected patients. However, little research has been devoted to this topic in hemodialysis (HD) patients and there is a general lack of data on the association between the baseline HDL level and COVID-19 outcomes in HD patients. The present study aimed to assess the association between baseline HDL levels and the risk of developing severe outcomes of COVID-19 infection in HD patients.*

Methods. A total of 428 HD patients aged 55 (44-64) years and a dialysis vintage of 44 (21-76.6) months were enrolled in this multicenter propensity-score matched case-control study. After propensity-score matching (1 :1), 142 COVID-19 infected HD patients were compared with 142 HD patients who had never been infected with COVID-19. Propensity scores were estimated with MedCalc software based on potential confounding variables (age, diabetes, dialysis vintage and cardiovascular events). Baseline HDL levels were obtained from electronic health records of the patients (the last measurements were carried out before the COVID-19 onset). The endpoints of the study were COVID-19-related hospitalization, oxygen maintenance, and death.

The data were presented as the median and the interquartile ranges [Me (Q25-Q75)] and compared using the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests, as appropriate. The Spearmen correlation test was used to assess the association between HDL and other markers. The multivariate logistic regression and the receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to evaluate the ability of HDL for predicting the severity of COVID-19 infection. The Cox regression analysis was used to determine the association between HDL and COVID-19-associated mortality.

Results. Among 142 patients infected with COVID-19, 40 patients (28%) patients were hospitalized, 34 patients (24%) needed oxygen supplements and 16 patients (11.3%) died. The baseline HDL level was significantly lower in the COVID-19 patients compared with the non-infected patients (1.22 (0.97-1.59) vs 1.52 (1.08-1.85) mmol/L, p = 0.011). Moreover, the baseline HDL level was significantly negatively associated with CT findings of pulmonary involvement (r = -0.76, p < 0.0001) and had a strong inverse correlation with serum C-reactive protein (r = -0.42, p = 0,0002) and D-dimer (r = -0.65, p < 0.0001). The multivariate logistic regression analysis demonstrated that HD patients with HDL concentration <1.22 mmol/l have 3 times higher risk of COVID-19 infection (OR 2.8; 95% CI 1.2; 6.5, p = 0.003). In the Cox regression analysis adjusted for the patients' age, diabetic status, dialysis vintage and cardiovascular events, low HDL level (<1.22 mmol/L) was found to be associated with COVID-19-related mortality in the HD patients (χ^2 = 9.2, p = 0.002).

Conclusions. Baseline low HDL-C level was independently associated with COVID-19 morbidity, severity and mortality in HD patients.

Key words: *COVID-19, hemodialysis, high-density lipoprotein, predictors, morbidity, mortality.*

Article history:
Received November 05, 2021
Received in revised form November 10, 2021
Accepted November 13, 2021

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest

© Stepanova N., Rysyev A., Rusyn O., Ostapenko T., Snisar L.,Kompaniets O., Kolesnyk M., 2022.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net

(cc) BY-SA

© Степанова Н., Рисєв А., Русин О., Остапенко Т., Снісар Л., Компанієць О., Колесник М., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98:578.834]-036.8

Н. Степанова[1,2], А. Рисєв[3], О. Русин[4], Т. Остапенко[5], Л. Снісар[1,2], О. Компанієць[1], М. Колесник[1]

Ліпопротеїди високої щільності та клінічні наслідки COVID-19 у хворих, які лікуються методом гемодіалізу: багатоцентрове дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією

[1]ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна
[2]Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Київ, Україна
[3]Медичний центр ТОВ «Лінк-Медитал», Одеса Україна
[4]Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Львів, Україна
[5]Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. *Останні клінічні дослідження свідчать про суттєвий взаємозв язок між концентрацією ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та COVID-19 у загальній популяції хворих. Однак мало що відомо з цієї проблеми у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). Метою нашої роботи було визначити взаємозв язок між концентрацією ЛПВЩ, ризиком інфікування SARS-CoV-2 та розвитком тяжких клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів.*

Методи. Загалом 428 ГД пацієнтів у віці 55 (44-64) років і тривалістю ГД 44 (21-76,6) місяців були залучені до цього багатоцентрового дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією. Після псевдорандомізації (1:1), демографічні та клінічні дані 142 ГД пацієнтів з COVID-19 порівнювали з даними 142 ГД пацієнтів, які ніколи не були інфіковані COVID-19. Псевдорандомізація проведена за допомогою програмного забезпечення MedCalc на основі потенційних коваріат (вік, цукровий діабет, тривалість діалізу та серцево-судинні події). Базові рівні ЛПВЩ були отримані з електронних медичних карт пацієнтів (останні вимірювання до початку падемії COVID-19). Кінцевими точками дослідження були госпіталізація через COVID-19, необхідність кисневої підтримки та смерть.

Дані були представлені як медіана та інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)] та порівняні за допомогою тестів Манна-Уітні або Краскела-Уолліса, відповідно. Тест кореляції Спірмена використовували для оцінки зв'язку між ЛПВЩ та іншими маркерами. Багатовимірну логістичну регресію та ROC аналіз було проведено для оцінки здатності ЛПВЩ прогнозувати тяжкість перебігу COVID-19. Регресійний аналіз Кокса використовувався для визначення зв'язку між ЛПВЩ і COVID-19-асоційованою смертністю.

Результати. Серед 142 пацієнтів, інфікованих COVID-19, 40 пацієнтів (28%) були госпіталізовані, 34 пацієнти (24%) потребували кисневої підтримкм та 16 пацієнтів (11,3%) померли. Базовий рівень ЛПВЩ був значно нижчим у пацієнтів з COVID-19 порівняно з неінфікованими пацієнтами (1,22 (0,97-1,59) проти 1,52 (1,08-1,85) ммоль/л, p = 0,011). Крім того, вихідний рівень ЛПВЩ мав сильний зворотний кореляційний зв язок з результатами КТ щодо ураження легень (r = -0,76, p < 0,0001), С-реактивним білком сироватки (r = -0,42, p = 0,0002) та Д-димером крові (r = -0,65, p <0,0001). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що ГД пацієнти з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л мають у 3 рази вищий ризик інфікування COVID-19 (OR 2,8; 95% CI 1,2; 6,5, p = 0,003). За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірно вищий ризик смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л (2 = 9,2, p = 0,002).

Висновки. Вихідний низький рівень ЛПВЩ незалежно асоціюється з захворюваністю, тяжкістю та смертністю хворих на COVID-19.

Ключові слова: *COVID-19, гемодіаліз, ліпопротеїди високої щільності, предиктори, захворюваність, смертність.*

Вступ. Коронавірусна хвороба 19 (COVID-19) оголошена глобальною пандемією, яка нараховує понад 5 мільйонів смертельних випадків в усьому світі [1]. Найвищий ризик захворюваності та смертності, асоційованої з COVID-19, визначається у літніх людей, хворих на цукровий діабет та пацієнтів з імунною дисфункцією, хронічною хворобою нирок (ХХН) та/або серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [2, 3]. Хворі на ХХН VД ст, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), мають високий ризик розвитку несприятливих наслідків COVID-19 оскільки значна частина з них є людьми похилого віку з високою поширеністю супутніх захворювань [4-8], що не тільки збільшує ризик зараження, але й формування небезпечних для життя ускладнень COVID-19 [3, 9, 10]. Не зважаючи на нещодавно опублікова-

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

ні дані щодо більш низької поширеності основних клінічних проявів COVID-19, таких як лихоманка, пневмонія та сухий кашель, у ГД пацієнтів порівняно з загальною популяцією SARS-CoV-2 інфікованих хворих та безсимптомний перебіг хвороби у понад 25% з них, рівень смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів становить близько 30%, що у 20 разів перевищує такий серед загальної популяції [5, 9, 10]. Зазначені статистичні дані більш тяжких клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів порівняно з загальною популяцією обумовлені, перш за все, взаємодією низки загальних клінічних проявів з коморбідністю, анемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, адекватністю та тривалістю діалізу [5, 11, 12].

Останні клінічні дослідження свідчать про суттєвий взаємозв язок між концентрацією ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та COVID-19 [13, 14]. Продемонстровано, що рівень ЛПВЩ у сироватці крові SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів був статистично значущо нижчим ніж у здорових осіб [15]. Крім того, концентрація ЛПВЩ впливала на тривалість виділення вірусу, що передбачало ризик COVID-19-асоційованої госпіталізації [16] та була значно нижчою у тяжкохворих і померлих пацієнтів порівняно з легкою формою COVID-19 [17, 18]. Проте, усі опубліковані дослідження базуються на даних, отриманих вже після появи клінічних ознак COVID-19, а середня тривалість спостереження за інфікованими SARS-CoV-2 пацієнтами не перевищувала 90 днів. Тобто, до цього часу залишається невідомим взаємозв язок між концентрацією ЛПВЩ до інфікування, тяжкістю клінічних проявів COVID-19 та ризиком смерті. Слід зазначити, що усі вище викладені дані отримані у дослідженнях загальної популяції SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів, тоді як взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ та наслідками COVID-19 у популяції ГД пацієнтів не вивчався. Більше того, на відміну від загальної популяції, у ГД пацієнтів не продемонстровано вплив референтного значення ЛПВЩ на зниження серцево-судинних подій [19], що може свідчити про порушення функцій ЛПВЩ у зазначеної категорії хворих та відсутність взаємозв'язку з COVID-19.

Метою нашої роботи було визначити взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ, ризиком інфікування SARS-CoV-2 та розвитком тяжких клінічних наслідків COVID-19 у хворих на ХХН V ГД.

Пацієнти та методи. Нами проведено багатоцентрове когортне дослідження випадок-контроль, до якого залучено медичну документацію 428 ГД пацієнтів з різних регіонів України (Київ, Одеса, Львів, Запоріжжя) у період з березня 2020 року по листопад 2021 року. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол No 2 від 6.04.21). Враховуючи ретроспективний дизайн дослідження, інформовані письмові згоди хворі не надавали.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 3-х місяців, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів до початку спостереження та/або інфікування SARS-CoV-2 та наявність повної медичної інформації.

У якості можливого предиктора ризику інфікування SARS-CoV-2 та негативних клінічних наслідків COVID-19 розглядали вихідний рівень ЛПВЩ, який був отриманий з електронних медичних карт ГД пацієнтів (останнє вимірювання до березня 2020 року). Окрім демографічної характеристики пацієнтів та рутинних клініко-лабораторних показників (Kt/V, індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон), до електронної бази даних вносили результати дослідження Д-димеру та комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітини інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів. Для зменшення систематичної похибки під час відбору випадок-контроль, отримані дані COVID-19 позитивних ГД пацієнтів порівнювали з такими COVID-19 негативних пацієнтів використовуючи метод псевдорандомізації (propensity score matching) у співвідношенні 1:1. Коваріати підбору пацієнтів включали вік, стать, тривалість ГД та наявність серцево-судинних захворювань (ССЗ). Період спостереження після інфікування SARS-CoV-2 варіював від 3 до 20 місяців та у середньому склав 7 (4,1-15,4) місяців. STROBE блок-схема дослідження представлена на рис. 1.

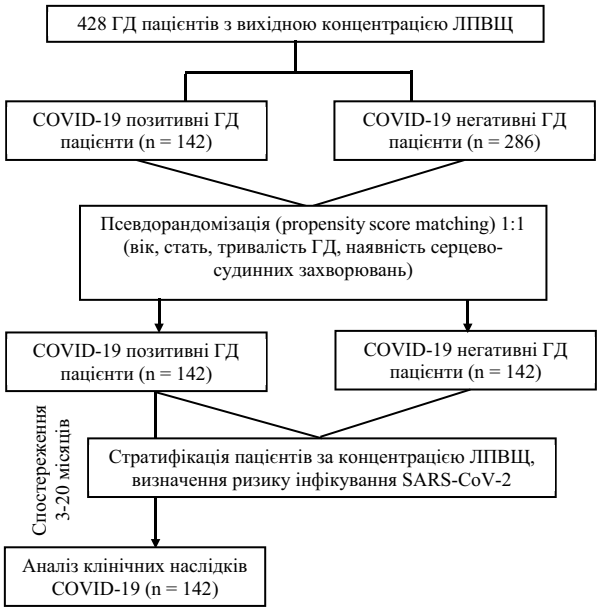

Рис. 1. STROBE діаграма дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією.

Кінцевими точками дослідження були:

- захворюванність на COVID-19;
- госпіталізація з приводу COVID-19 та необхідність кисневої підтримки;
- COVID-19-асоційована смертність.

Розповсюдженість ураження легень у пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією оцінювали на основі даних КТ грудної клітини за загальновизнаною градацією: 1 означає ураження легень менше 5%, 2 – ураження 5–25% легень, 3 – 26–49% легень, 4 – ураження 50–75% легень та 5 – ураження понад 75% легеневої тканини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Псевдорандомізацію проводили за допомогою інструменту Case-Control Matching, доступного у програмі MedCalc.

Дані представлені як медіана та інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)] та порівняні за допомогою тесту Манна-Уітні або Краскела-Уолліса. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту.

Для оцінки зв'язку між ЛПВЩ та іншими маркерами використовувався кореляційний тест Спірмена. Прогностичну значущості ЛПВЩ у SARS-CoV-2 інфікуванні та тяжкості перебігу COVID-19 визначали за допоиогою багатоваріантної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) і 95% довірчих інтервалів (CI). Порогове значення ЛПВЩ для прогнозування негативних наслідків COVID-19 визначали за допомогою ROC аналізу.

Взаємозв'язок вихідного рівня ЛПВЩ з COVID-19-асоційованою смертністю оцінювали за допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса.

Результати. Серед включених до аналізу медичних даних 428 ГД пацієнтів, було 142 (33,2%) хворих, інфікованих SARS-CoV-2 та 286 (66,8%) пацієнтів, які мали негативний результат ПЛР-тесту на час завершення дослідження. Порівняно з загальною групою COVID-19 негативних ГД пацієнтів, пацієнти з COVID-19 були старшого віку (56 (45-62) проти 51 (40-57) років, p = 0,04), мали більшу кількість хворих на цукровий діабет (χ^2 = 6,8; p = 0,03) та статистично значущо довшу тривалість лікування ГД (45 (29-90) проти 36 (19,5-63,5) місяців, p = 0,002). Після псевдорандомізації (1:1) з підбором COVID-19 негативних хворих за віком, статтю, тривалістю ГД, та наявністю ССЗ, до дослідження включили 284 пацієнти.

Як продемонстровано у таблиці 1, до інфікування SARS-CoV-2, ГД пацієнти групи COVID-19 мали вищі показники артеріального тиску та концентрації С-реактивного білку (СРБ) крові, нижчі рівні гемоглобіну та адекватності діалізу за показником Kt/V.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів до інфікування SARS-coV-2

Показник	COVID-19 позитивні ГД пацієнти (n = 142)	COVID-19 негативні ГД пацієнти (n = 142)	*p* значення
Чоловіча стать, n (%)	84 (59,1%)	78 (62,2%)	0,38
Вік, роки	56 (45-62)	54 (44-64)	0,86
Діабет, n (%)	46 (32,4%)	43 (30,3%)	0,81
Тривалість лікування ГД, місяці	45 (29-90)	44 (22-72)	0,41
Kt/V	1,3 (1,3-1,4)	1,4 (1,3-1,5)	0,002
ІМТ, кг/м^2	26,6 (23,0-30,1)	25,0 (22,3-29,4)	0,41
Гемоглобін, г/л	96 (87-106)	98 (89,7-110)	0,003
Систолічний АТ, мм рт ст	146 (125-152)	135 (128-145)	<0,0001
Діастолічний АТ, мм рт ст	85 (80-95)	78 (73-90)	<0,0001
ПТГ, пг/мл	317 (124-628)	313 (160-591)	0,62
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,78 (1,58-2,01)	1,6 (1,34-1,97)	0,06
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,24 (2,1-2,2,34)	2,27 (2,14-2,39)	0,17
СРБ, мг/л	32,2 (17,97-56,1)	3,02 (2,6-5,1)	<0,0001

Примітки: Kt/V – кліренс сечовини, АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, ІМТ – індекс маси тіла, ПТГ – паратгормон, СРБ – С-реактивний білок крові.

Аналіз показників ліпідограми продемонстрував статистично значущо нижчу концентрацію ЛПВЩ та, відповідно, підвищений індекс атерогенності у хворих, які були інфіковані SARS-CoV-2 (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного профілю ГД пацієнтів до інфікування SARS-CoV-2

Показник	COVID-19 позитивні ГД пацієнти (n = 142)	COVID-19 негативні ГД пацієнти (n = 142)	p значення
Загальний холестерин, ммоль/л	4,68 (3,99-5,43)	4,65 (5,03-515)	0,53
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 (0,97-1,59)	1,50 (1,08-1,85)	0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	2,94 (1,90-3,76)	2,71 (1,80-3,35)	0,51
Тригліцериди, ммоль/л	1,78 (0,91-2,1)	1,3 (1,06-2,0)	0,39
Індекс атерогенності	2,52 (1,95-3,6)	2,11 (1,50-3,1)	0,02

З метою визначення предикторів захворюваності на COVID-19, до багатофакторного логістичного регресійного аналізу були включені усі доступні демографічні та клініко-лабораторні показники пацієнтів. Аналіз продемонстрував, що цукровий діабет (OR 3,4; 95% CI 1,3; 4,9, p = 0,001), тривалість лікування ГД (OR 1,2; 95% CI 1,09; 2,7, p = 0,01), підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску (OR 1,17; 95% CI 1,03; 3,3, p = 0,02), а також зниження ЛПВЩ (OR 2,8; 95% ДІ 1,2; 6,5, p = 0,003) є незалежними факторами ризику інфікування SARS-CoV-2 у ГД пацієнтів.

Аналіз ROC кривої продемонстрував, що у разі визначення концентрації ЛПВЩ ≤1,22 ммоль/л можна прогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 у ГД пацієнтів (площа під ROC кривою 0,83 (95% ДІ 0,76; 0,89), p < 0,0001; чутливість тесту 93,7% і специфічність 63,2%) (рис. 2).

Протягом середнього періоду спостереження 7 (4,1-15,4) місяців, 108 (76%) із 142 інфікованих SARS-CoV-2 ГД хворих не потребували кисневої підтримки, 40 (28%) пацієнтів були госпіталізовані, 34 (24%) пацієнти потребували кисневої підтримки і 16 (11,3%) пацієнтів померли. Розповсюдженість ураження легень за результати КТ грудної клітини майже в усіх ГД пацієнтів (99,3%) складала від 2 до 4 балів (5%-75%) і лише у 2 пацієнтів ураження легень було оцінено у 5 балів (понад 75%).

Базовий (вихідний) рівень ЛПВЩ мав сильний зворотний кореляційний зв язок з тяжкістю ураження легень (рис. 3) та, відповідно, був статистично значущо нижчим у пацієнтів з необхідністю кисневої підтримки та померлих у порівнянні з легким перебігом COVID-19 (рис. 4).

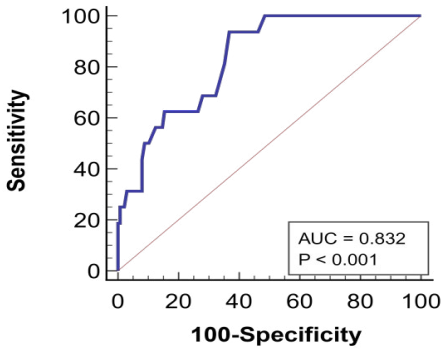

Рис. 2. ROC крива для визначення порогового значення вихідного рівня ЛПВЩ для прогнозування негативних клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів.

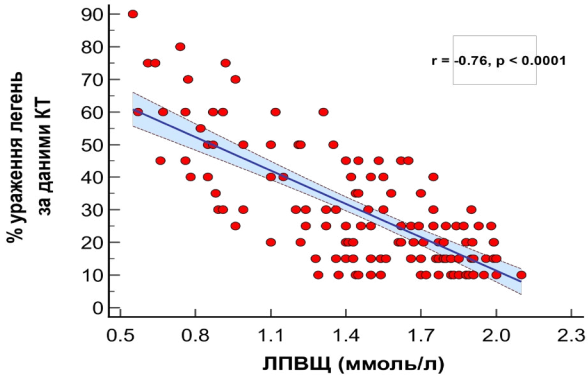

Рис. 3. Взаємозв язок між % ураження легень за даними КТ та вихідним рівнем ЛПВЩ у ГД пацієнтів.

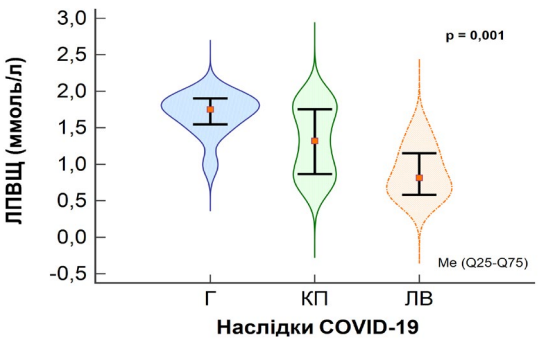

Рис. 4. Вихідна концентрація ЛПВЩ ГД пацієнтів, стратифікованих за клінічними наслідками COVID-19 (Краскел-Уолліс тест).

Примітки: Г – COVID-19-ассоційована госпіталізація без необхідності кисневої підтримки, КП – пацієнти з необхідністю кисневої підтримки, ЛВ – летальний випадок.

Крім того, рівень ЛПВЩ негативно корелював із сироватковими концентраціями СРБ (r = -0,42, p = 0,0002) та D-димеру (рис. 5).

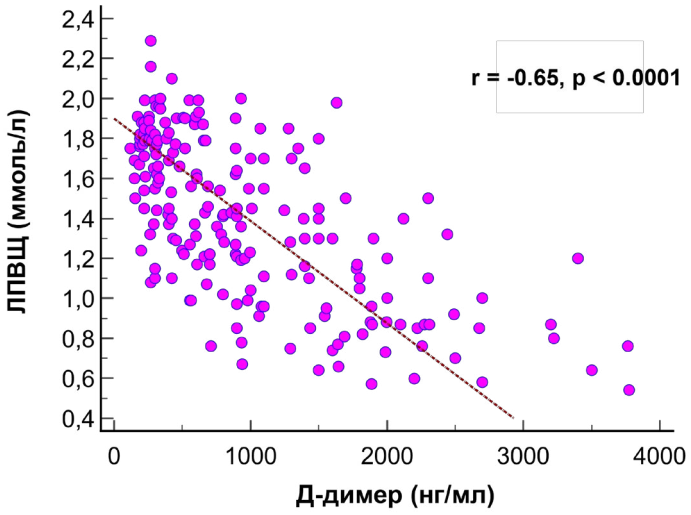

Рис. 5. Взаємозв язок між концентраціями ЛПВЩ та Д-димеру крові ГД пацієнтів інфікованих SARS-CoV-2.

У багатофакторному логістичному регресійному аналізі з поправкою на вік, стать, діабет та тривалість лікування ГД виявлено, що вихідний рівень ЛПВЩ був статистично значущо асоційований з госпіталізацією через COVID-19 (OR 2,4, 95% ДІ 1,19; 4,7, p = 0,001) та смертністю (OR 3,1, 95% ДІ 1,28; 5,6, p = 0,008) ГД пацієнтів.

Для аналізу виживаності ГД пацієнтів залежно від концентрації ЛПВЩ, ми класифікували вихідний рівень ЛПВЩ відповідно до результатів ROC аналізу: <1,22 ммоль/л та ≥1,22 ммоль/л. За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірно вищий ризик смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л (рис. 6).

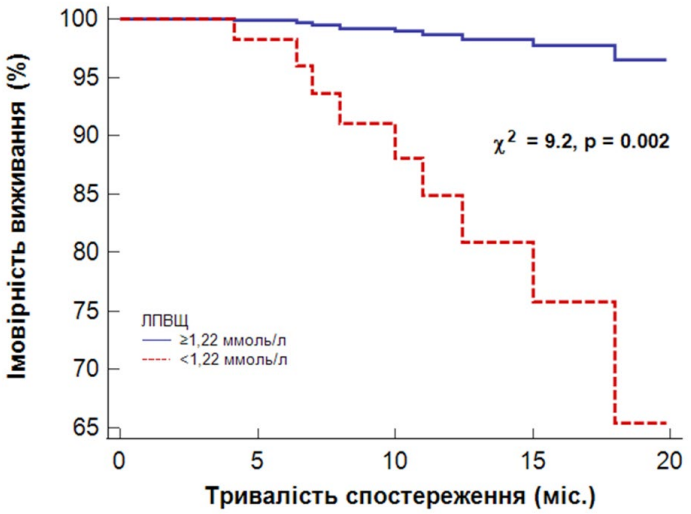

Рис. 6. Виживаність SARS-CoV-2 інфікованих ГД пацієнтів залежно від вихідного рівня ЛПВЩ.

Обговорення. На сьогоднішній день опубліковано значна кількість досліджень, які демонструють взаємозв'язок ЛПВЩ з тяжкістю та негативними наслідками COVID-19 у загальній популяції хворих [**13, 14, 17, 18, 20, 21**]. Проте, наскільки нам відомо, це дослідження є першим за участю когорти ГД пацієнтів, де аналізувався вихідний рівень ЛПВЩ (до інфікування SARS-CoV-2), а не визначений під час госпіталізації з приводу COVID-19, як у попередніх дослідженнях. Результати нашого дослідження вперше демонструють, що ГД пацієнти з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л мають майже у 3 рази вищий ризик інфікування SARS-CoV-2. Рівень ЛПВЩ до інфікування SARS-CoV-2 статистично значущо відрізняється між госпіталізованими ГД пацієнтами, хворими з необхідністю кисневої підтримки та померлими від COVID-19. Низька концентрація ЛПВЩ у ГД

пацієнтів асоційована з тяжким ураженням легень за даними КТ грудної клітини, підвищенням СРБ та Д-димеру крові. Більше того, зниження ЛПВЩ <1,22 ммоль/л є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 та COVID-19-асоційованої смертності, незалежно від віку, статі, наявності діабету та тривалості лікування ГД.

Відомо, що нормальний рівень ЛПВЩ асоційований із зниженням серцево-судинних подій у загальній популяції хворих [22, 23]. ЛПВЩ мають протиатеросклеротичні властивості, включаючи зворотний транспорт холестерину, інгібування окислення ліпопротеїдів низької щільності, секрецію цитокінів макрофагами, експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах і стимуляцію оксиду азоту для сприяння вазодилатації [23, 24]. Крім того, ЛПВЩ безпосередньо інгібують експресію NF- B в макрофагах, знижуючи CD40 [20]. Проте, нещодавні дослідження надали чіткі докази відсутності зв'язку між референтним значенням ЛПВЩ і зниженням серцево-судинних подій у діалізній популяції [19], що свідчить про можливе порушення функції ЛПВЩ у ГД пацієнтів. Саме тому, визначений у загальній популяції взаємозв язок ЛПВЩ з COVID-19 потребував індивідуалізованого аналізу у когорті ГД пацієнтів.

Відомо, що бактеріальні, грибкові та паразитарні інфекції призводять до змін рівня ліпідів у плазмі крові пацієнтів [25]. Слід зазначити, що вірусні інфекції, такі як ВІЛ та Епштейна-Барр вірус, також впливають на рівень ліпідів у плазмі крові знижуючи рівень ЛПВЩ. Продемонстровано, що чим більшим є ступінь тяжкості інфекції, тим більше знижується рівень ЛПВЩ [25, 26]. Нашими попередніми дослідженнями визначено, що зниження ЛПВЩ у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу асоційовано з інтраперитонеальним запаленням та втратою діалізної техніки [27, 28]. Крім того, численні дослідження показали, що ступінь зниження ЛПВЩ асоціюється з рівнем смертності у пацієнтів з тяжкою пневмонією та сепсисом [29, 30]. Аналогічно до вище зазначених даних, зниження рівня загального холестерину та ЛПВЩ з підвищенням тригліцеридів спостерігається і у пацієнтів з COVID-19 [26, 31]. Проте, у нашій когорті інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів концентрація тригліцеридів мала тенденцію до підвищення, але достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

Нещодавно опубліковані дані патологоанатомічних досліджень засвідчили, що ушкодження легень хворих на COVID-19 спричинено піроптозом та апоптозом ендотеліальних клітин [32]. Дисліпідемія є важливим фактором, що призводить до ендотеліальної дисфункції, тоді як зниження рівня холестерину зменшує ступінь ушкодження судин, тим самим захищаючи цілісність ендотеліальних клітин від SARS-CoV-2. Дані Біобанку Великобританії продемонстрували, що кожні 0,26 ммоль/л підвищення рівня ЛПВЩ у сироватці крові відповідало 10% зниження ризику зараження SARS-CoV-2 після коригування з урахуванням віку, статі, ожиріння, гіпертонії, цукрового діабету 2 типу та захворювання коронарних артерій [33]. Більше того, аналогічно з отриманими нами результатами, у загальній популяції хворих з COVID-19, зниження рівня ЛПВЩ асоційовалось зі зниженням шансів інфікування SARS-CoV-2 [33]. Слід зазначити, що у цьому дослідженні COVID-19 позитивні пацієнти мали дуже низькі рівні ЛПВЩ (0,7 ммоль/л) порівняно з групою контроля (1,56 ммоль/л), що узгоджується з результатами нашого дослідження.

Насамкінець, отримані нами результати щодо зворотного взаємозв язку концентрацій ЛПВЩ з СРБ та Д-димером підтверджуються чисельною кількістю наукових досліджень за участю загальної популяції [14, 18, 20, 26, 31] та вказує на здатність ЛПВЩ перешкоджати запаленню і, таким чином, мати захисний ефект проти COVID-19. В нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні продемонстровано, що інфузія рекомбінантних ЛПВЩ зменшувала запалення і кількість бактерій та покращувала виживаність тварин з сепсисом [34]. Більше того, стаціонарне застосування статинів було пов'язано зі значним зниженням смертності серед пацієнтів з COVID-19, особливо пацієнтів з цукровим діабетом [35]. Ці результати підтверджують необхідність проведення рандомізованих клінічних досліджень і можливість безпечного застосування статинів у хворих на COVID-19 як у загальній, так і ГД популяціях.

Незважаючи на методологічно обґрунтований дизайн, наше дослідження має певні обмеження. По-перше, концентрації ЛПВЩ, визначені до інфікування SARS-CoV-2, були отримані в будь-який момент протягом попереднього року; тому ми не змогли встановити близькість цих даних до клінічної події. По-друге, відносно невеликий об єм вибірки та відсутність чіткої оцінки коваріат негативних клінічних наслідків COVID-19 обмежують якість отриманих результатів.

Висновки. Аналогічно загальній популяції хворих на COVID-19, низький рівень ЛПВЩ у ГД пацієнтів асоціюється з негативними клінічними наслідками COVID-19:

- ГД хворі з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л мають майже у 3 рази вищий ризик інфікування SARS-CoV-2;
- рівень ЛПВЩ до інфікування SARS-CoV-2 статистично значущо відрізняється між госпіталізованими ГД пацієнтами, хворими, які потребували кисневої підтримки та померлими від COVID-19;
- низька концентрація ЛПВЩ у ГД пацієнтів асоційована з тяжким ураженням легень за даними КТ грудної клітини, підвищенням СРБ та Д-димеру крові;

- зниження ЛПВЩ <1,22 ммоль/л є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 та COVID-19-асоційованої смертності, незалежно від віку, статі, діабетичного статусу та тривалості лікування ГД.

Подальші рандомізовані дослідження необхідні для визначення ролі ЛПВЩ у клінічних наслідках COVID-19 та можливості безпечного застосування статинів у SARS-CoV-2 інфікованих ГД пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Степанова Н.М.: ідея дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та літературне редагування рукопису;

Рисєв А.В.: курація пацієнтів, аналіз літературних джерел, формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів;

Русин О.І., Остапенко Т.І., Снісар Л.М. та ***Компанієць О.Л.:*** курація пацієнтів, формування та робота з базою даних;

Колесник М.О.: керівництво роботою та затвердження фінальної версії рукопису.

Література (References):

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Dec 06]. Available from: https://covid19.who.int.
2. *Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al.* Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
3. *Dudar I, Krasyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al.* COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. Ukr J Nephrol Dialys. 2021;2(70):38–47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
4. *Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S.* Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dialys. 2021;4(72):67–77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.
5. *Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Yoshihiro O, Hanafusa N, et al.* Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. Ren Replace Ther. 2021;7(1):59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.
6. *Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N, et al.* Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. J Am Soc Nephrol. 2020;31(8):1815-1823. doi: 10.1681/ASN.2020040534.
7. *Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebed L.* Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. Korean J Intern Med. 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
8. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al.* Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Ukr J Nephrol Dialys. 2021;4(72):36–43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
9. *Korol L, Stepanova N, Vasylchenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M.* Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. Ukr J Nephr Dial. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
10. *Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al.* Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2021;43(1):1394-1407. doi: 10.1080/0886022X.2021.1986408.
11. *Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al.* Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. J Am Soc Nephrol. 2020;31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
12. *Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, Mehta K.* Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. Indian J Nephrol. 2021;31(5):442-448. doi: 10.4103/ijn.IJN_377_20.
13. *Agouridis AP, Pagkali A, Zintzaras E, Rizos EC, Ntzani EE.* High-density lipoprotein cholesterol: A marker of COVID-19 infection severity? Atheroscler Plus. 2021;44:1-9. doi: 10.1016/j.athplu.2021.08.007.
14. *Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al.* Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. Lipids Health Dis. 2020;19(1):204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9.
15. *Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V.* Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. J Am Heart Assoc. 2019;8(11):e011433. doi: 10.1161/JAHA.118.011433.

16. *Hamer M, Gale CR, Kivim ki M, Batty GD.* Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep 1;117(35):21011-21013. doi: 10.1073/pnas.2011086117.
17. *Wang G, Deng J, Li J, Wu C, Dong H, Wu S, et al.* The Role of High-Density Lipoprotein in COVID-19. Front Pharmacol. 2021;12:720283. doi: 10.3389/fphar.2021.720283.
18. *Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al.* Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. BMC Infect Dis. 2020;20(1):519. doi: 10.1186/s12879-020-05242-w.
19. *Silbernagel G, Genser B, Drechsler C, Scharnagl H, Grammer TB, Stojakovic T, et al.* HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):484-92. doi: 10.1681/ASN.2013080816.
20. *Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X.* Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Virol J. 2021;18(1):157. doi: 10.1186/s12985-021-01604-1.
21. *Huang S, Zhou C, Yuan Z, Xiao H, Wu X.* The clinical value of high-density lipoprotein in the evaluation of new coronavirus pneumonia. Adv Clin Exp Med. 2021;30(2):153-156. doi: 10.17219/acem/130606.
22. *Li X, Guan B, Wang Y, Tse G, Zou F, Khalid BW, et al.* Association between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality in the general population of northern China. Sci Rep. 2019 Oct 8;9(1):14426. doi: 10.1038/s41598-019-50924-4.
23. *Holzer M, Schilcher G, Curcic S, Trieb M, Ljubojevic S, Stojakovic T, et al.* Dialysis modalities and HDL composition and function. JASN. 2015;26(9) 2267-2276. doi: 10.1681/ASN.2014030309.
24. *Demikhova N, Lidiya C, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O.* The relationship between lipid metabolism and the level of albuminuria with single nucleotide polymorphism - 204a>c [rs 3808607] cyp7a1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 26(3):253-261doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
25. *Feingold KR.* The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. J Lipid Res. 2021;62:100067. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100067.
26. *Deniz O, Tozkoparan E, Yaman H, Cakir E, Gumus S, Ozcan O, et al.* Serum HDL-C levels, log (TG/HDL-C) values and serum total cholesterol/HDL-C ratios significantly correlate with radiological extent of disease in patients with community-acquired pneumonia. Clin Biochem. 2006 Mar;39(3):287-92. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.01.015.
27. *Stepanova N, Driianska V, Savchenko S.* Dyslipidemia and Intraperitoneal Inflammation Axis in Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Pilot Study. Kidney Dis (Basel). 2020;6(1):35-42. doi: 10.1159/000503632.
28. *Stepanova N, Burdeyna O.* Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. Open Access Maced J Med Sci. 201925;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664.
29. *Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, Duranteau J, Montravers P, Schwendeman A, et al.* High-density lipoproteins during sepsis: From bench to bedside. Crit Care. 2020;24(1):1–11. doi: 10.1186/s13054-020-02860-3.
30. *Chien YF, Chen CY, Hsu CL, Chen KY, Yu CJ.* Decreased serum level of lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients with severe community-acquired pneumonia that required intensive care unit admission. J Crit Care. 2015;30(3):506-10. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.001.31.
31. *Hilser JR, Han Y, Biswas S, Gukasyan J, Cai Z, Zhu R, et al.* Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. J Lipid Res. 2021;62:100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061.
32. *Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al.* Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. JCI Insight. 202018;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070.
33. *Scalsky RJ, Chen YJ, Desai K, O'Connell JR, Perry JA, Hong CC.* Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 infection in the UK Biobank. PLOS ONE. 2021;16(4):e0248602. doi: 10.1371/journal.pone.0248602.
34. *Tanaka S, Gen ve C, Zappella N, Yong-Sang J, Planesse C, Louedec L, et al.* Reconstituted High-density Lipoprotein Therapy Improves Survival in Mouse Models of Sepsis. Anesthesiology. 2020;132(4):825–838. doi: 10.1097/ALN.0000000000003155.
35. *Lohia P, Kapur S, Benjaram S, Cantor Z, Mahabadi N, Mir T, et al.* Statins and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with and without Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study with propensity score matching. Cardiovascular Diabetology. 2021;20(1):1–15. doi: 10.1186/s12933-021-01336-0.