



# 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

Y. Lutai, O. Parkhomenko, O. Irkin, D. Khomyakov

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04

## Kidney dysfunction and in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19

State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

### Citation:

Lutai Y, Parkhomenko O, Irkin O, Khomyakov D. Kidney dysfunction and in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):19-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04.

**Abstract.** This study aimed to assess kidney function and its significance for the development of in-hospital complications in patients hospitalized with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19.

**Methods.** This prospective cohort single-center study included 139 patients with acute cardiovascular pathology diagnosed with COVID-19. Sixty-nine (49.6%) patients had acute coronary syndrome (47 with acute myocardial infarction (AMI), 33 (23.7%) patients had hypertension urgencies, 24 (17.3%) patients had acute decompensated heart failure, 9 (6.5%) patients had tachysystolic paroxysms of atrial fibrillation, 2 (1.4%) patients had an acute pulmonary embolism, and 2 (1.4%) patients had syncope. The mean age was  $67.9 \pm 12.7$  years, and 70 (50.4%) patients were male. Arterial hypertension was present in 87.1% of patients, diabetes mellitus in 20.9%, congestive heart failure in 30.9%, chronic obstructive pulmonary disease in 9.4%, AMI in 20.1%, and ischemic stroke in 9.4%.

**Results.** The initial creatinine level was  $110.7 \pm 66.1$   $\mu\text{mol/l}$  and eGFR (CKD-EPI) was  $63.3 \pm 20.3$   $\text{ml/min/1.73m}^2$  (eGFR < 60  $\text{ml/min/1.73m}^2$  was diagnosed in 46.0% of the patients). The patients with eGFR < 60  $\text{ml/min/1.73m}^2$  were older, more often female, frequently had a history of atrial fibrillation, had lower hemoglobin and blood pressure on admission, a greater number of complications (need for noninvasive ventilation, inotropic therapy), and higher in-hospital mortality (25.0% vs. 5.3%,  $p=0.002$ ). Acute kidney injury, which was evaluated according to KDIGO criteria (increase in creatinine level  $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/l}$  within 48 hours or  $\geq 1.5$  times within 7 days) was observed in 21 (15.4%) patients (12.0% in patients with eGFR  $\geq 60$   $\text{ml/min/1.73m}^2$  and 18.8% with eGFR < 60  $\text{ml/min/1.73m}^2$ ,  $p < 0.05$ ).

These patients did not differ significantly in basic clinical and anamnestic data from patients without AKI but had lower  $\text{spO}_2$  on admission ( $86.9 \pm 11.2\%$  vs.  $93.4 \pm 5.0\%$ ,  $p=0.016$ ). Patients with AKI had a significantly higher number of in-hospital complications: acute hypoxic delirium (47.6% vs. 8.7%,  $p=0.003$ ), venous thromboembolism (14.3% vs. 0.9%,  $p=0.070$ ), death from all causes (47.6% vs. 7.0%,  $p=0.002$ ) and more often required organ supportive therapy: non-invasive/invasive pulmonary ventilation (52.4% vs. 11.3%,  $p < 0.001$ ), inotropic therapy (57.1% vs. 5.2%,  $p < 0.001$ ). Using the simplified criterion of AKI, the category of patients at high risk for hospital complications and death could also be distinguished (37.9% vs. 8.2%,  $p=0.004$ ). Vaccination against COVID-19 (at least 2 weeks before hospitalization) prevented the development of AKI (16.5% vs. 5.0%,  $p=0.046$ ) and tended to prevent in-hospital mortality (15.7% vs. 5.0%,  $p=0.076$ ).

**Conclusions.** Renal dysfunction in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19 is associated with in-hospital complications and can be prevented by prophylactic vaccination.

**Key words:** COVID-19, acute kidney injury, chronic kidney disease, acute cardiovascular pathology, vaccination.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© Y. Lutai, O. Parkhomenko, O. Irkin, D. Khomyakov, 2023.

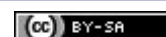
Correspondence should be addressed to Yaroslav Lutai: [ymlutai@gmail.com](mailto:ymlutai@gmail.com)

### Article history:

Received December 29, 2022

Received in revised form  
January 18, 2023

Accepted January 18, 2023



© Лутай Я. М., Пархоменко О. М., Іркін О. І., Хомяков Д. В., 2023

УДК: 616.61:[616.98:578.834]-036.21: 616.127-005.8

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Д.В. Хомяков

## Порушення функції нирок та госпітальні ускладнення у хворих з гострою серцево-судинною патологією та COVID-19

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Метою дослідження було оцінити функцію нирок та її значення для розвитку внутрішньолікарняних ускладнень у пацієнтів, які були госпіталізовані з гострою серцево-судинною патологією та мали коінфекцію COVID-19.

**Методи.** До цього проспективного когортного одноцентрового дослідження залучено 139 пацієнтів з гострою серцево-судинною патологією інфікованих COVID-19. 69 (49,6%) хворих мали гострий коронарний синдром (47 хворих з гострим інфарктом міокарда), 33 (23,7%) – гіпертонічний криз, 24 (17,3%) – гостру декомпенсовану серцеву недостатність, 9 (6,5%) – тахісistolічну форму фібриляції передсердь, 2 (1,4%) – гостру тромбоемболію легеневої артерії та 2 (1,4%) – синкопе. Середній вік становив 67,9±12,7 років, 70 (50,4%) хворих були чоловіки. Супутню артеріальну гіпертензію виявлено у 87,1%, ЦД – 20,9%, ХСН – 30,9%, ХОЗЛ – 9,4% хворих, ГІМ в анамнезі – 20,1% та ішемічний інсульт – 9,4% хворих.

**Результати.** Вихідний рівень креатиніну становив 110,7±66,1 мкмоль/л, рШКФ (СКД-ЕРІ) – 63,3±20,3 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (рШКФ<60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> – 46,0% пацієнтів). Пацієнти з рШКФ<60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> були старші, частіше жінки, частіше мали фібриляцію передсердь в анамнезі, мали нижчий рівень гемоглобіну та артеріального тиску при госпіталізації, більшу кількість ускладнень (потреба у неінвазивній вентиляції легень, інотропній терапії) і вищий рівень летальності (25,0% проти 5,3%,  $p=0,002$ ). Гостре пошкодження нирок (ГПН), яке оцінювалося за критеріями KDIGO (підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л протягом 48 годин або  $\geq 1,5$  рази протягом 7 днів) спостерігалось у 21 (15,4%) пацієнта. Ці пацієнти за основними клініко-анамнестичними характеристиками достовірно не відрізнялися від пацієнтів без ГУН, але мали нижчий рівень  $spO_2$  при госпіталізації (86,9±11,2% проти 93,4±5,0%,  $p=0,016$ ). Пацієнти з ГПН мали значно більшу кількість внутрішньолікарняних ускладнень: гострий гіпоксичний делірій (47,6% проти 8,7%,  $p=0,003$ ), венозні тромбоемболії (14,3% проти 0,9%,  $p=0,070$ ), смерть від усіх причин (47,6% проти 7,0%,  $p=0,002$ ) і частіше потребували неінвазивної/інвазивної вентиляції легень (52,4% проти 11,3%,  $p<0,001$ ) та інотропної терапії (57,1% проти 5,2%,  $p<0,001$ ). Спрощений критерій ГПН (підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л будь коли протягом госпіталізації порівняно зі значенням при надходженні) також дав змогу виділити категорію пацієнтів із високим ризиком госпітальних ускладнень і смерті (37,9% проти 8,2%,  $p=0,004$ ). Проведення вакцинації від COVID-19 (принаймні за 2 тижні до госпіталізації) запобігало розвитку ГПН (16,5% проти 5,0%,  $p=0,046$ ) та мало тенденцію до зниження госпітальної летальності (15,7% проти 5,0%,  $p=0,076$ ).

**Висновки.** Порушення функції нирок у пацієнтів із гострою серцево-судинною патологією та COVID-19 інфекцією асоціюється з розвитком внутрішньолікарняних ускладнень та може бути попереджене профілактичним щепленням.

**Ключові слова:** COVID-19, гостре ураження нирок, хронічне захворювання нирок, невідкладна серцево-судинна патологія, вакцинація.

**Вступ.** Клінічні прояви коронавірусної хвороби (COVID-19) варіюють від асимптомного перебігу до тяжкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Окрім системної гіпоксії в наслідок ураження легень, системна запальна відповідь («гіперзапалення») та дисфункція ендотелію, які розвиваються у відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV2, є причиною тромботичних та

нетромботичних ускладнень з боку інших органів та систем, в першу чергу серцево-судинної системи та нирок [1]. При цьому пацієнти з супутньою хронічною хворобою нирок та серцево-судинною патологією мають значно вищий ризик несприятливих подій та смерті [2-4].

В умовах пандемії робота багатьох кардіологічних центрів була переформатована для забезпечення своєчасної діагностики COVID-19, ізоляції хворих та попередження розповсюдженню цієї висококонтагіозної інфекції. Розроблена схема маршрутизації пацієнтів у нашому відділенні дозволила одночасно здійснювати допомогу хворим з невідкладною серцево-судинною патологією (НССП) незалежно від наявності супутньої інфекції COVID-19.

Лутай Ярослав Михайлович

ymlutay@gmail.com

**Метою** цього дослідження була оцінка функції нирок та її значення для перебігу госпітального періоду захворювання у пацієнтів, які поступали у відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю та мали супутню інфекцію COVID-19.

**Матеріали та методи.** В проспективному одноцентровому когортному дослідженні обстежено 139 пацієнтів з НССП, у яких до поступлення або під час перебування в стаціонарі діагностували COVID-19. Перший хворий був госпіталізований 29.09.2020, останній – 14.02.2022. Основними причинами госпіталізації була невідкладна серцево-судинна патологія (НССП): гострий коронарний синдром – 69 (49,6%) хворих (47 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ)), ускладнений гіпертензивний криз – 33 (23,7%) хворих, гостра серцева недостатність – 24 (17,3%) хворих, тахісистолічна форма фібриляції передсердь – 9 (6,5%) хворих, тромбоемболія легеневої артерії – 2 (1,4%) пацієнти, синкопальний стан – 2 (1,4%) пацієнти. Середній вік пацієнтів склав  $67,9 \pm 12,7$  років. 70 (50,4%) пацієнтів були чоловічої статі.

Всім пацієнтам при поступленні в стаціонар проводили експрес-тест на визначення антигену вірусу SARS-CoV2 (у сумнівних випадках поєднували з ПЛР-тестом). У 79 (56,8%) пацієнтів діагноз COVID-19 був встановлений та лабораторно підтверджений ще до госпіталізації в стаціонар, ще 31 (22,3%) пацієнти мали симптоматику захворювання догоспітально, але лабораторно діагноз був підтверджений під час експрес тестування на момент госпіталізації. В середньому ці пацієнти госпіталізувалися через  $5,3 \pm 3,6$  доби (від 1 до 16 діб) від початку респіраторної симптоматики. Таким чином, у 110 (79,1%) хворих загострення серцево-судинної патології відбувалося вже на фоні передіснуючої інфекції COVID-19. 29 (20,9%) хворих при поступленні не мали клінічних та лабораторних ознак інфекції, COVID-19 у них виявили в різні строки під час лікування з приводу невідкладної серцево-судинної патології. Ці пацієнти або знаходилися в інкубаційному періоді до госпіталізації або заразилися вже під час перебування в стаціонарі.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія протягом періоду госпіталізації або на догоспітальному етапі була проведена у 39 (28,1%) хворих. Ураження паренхіми легень до 25% було виявлено у 2 (5,1%); від 25 до 50% – 22 (56,4%); від 50 до 75% – 10 (25,6%); більше 75% – 5 (12,8%) хворих.

За даними анамнезу та наявної медичної документації лише 20 (14,4%) хворих були вакциновані від COVID-19, при цьому 90% вакцинованих пацієнтів отримали 2 або 3 дози вакцини. Для вакцинації частіше використовували вакцини CoronaVac (Sinovac Biotech) або Comirnaty (Pfizer-BioNTech). Вакцинованими вважали пацієнтів, які отримали щеплення за 2 та більше тижнів до госпіталізації в стаціонар.

Лікування НССП проводили згідно до відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також протоколів МОЗ України [5-7]. Лікування COVID-19 проводили відповідно до протоколу МОЗ [8].

Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць "Microsoft® Excel 2019 MSO", статистичної програми STATISTICA (компанія StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) та статистичної програми SPSS Statistic 20 (компанія IBM, версія 20.0) з використанням методів описової статистики, параметричних (t - критерію Стьюдента) та непараметричних (U-критерію Манна-Уїтні, Уїлкоксона) статистичних критеріїв. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано в рамках НДР "Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіо-ренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19" з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України» (Протокол No 18 від 31.08.2020 р).

**Результати.** Основна клініко-анамнестична характеристика хворих з НССП та COVID-19 наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основна клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
Артеріальна гіпертонія	121 (87,1)
Цукровий діабет	29 (20,9)
Стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС)	82 (59,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі	28 (20,1)
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	18 (12,9)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	43 (30,9)
Ішемічний інсульт в анамнезі	13 (9,4)
Хронічне обструктивне захворювання легень	13 (9,4)
Відома хронічна хвороба нирок	14 (10,1)
Персистуюча/постійна фібриляція передсердь	40 (28,8)

Значна кількість хворих мала тривалий анамнез ІХС та майже кожен п'ятий хворий раніше переніс гострий інфаркт міокарда. Звертає увагу велика кількість пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю (30,9%) та фібриляцією передсердь (28,8%). Наявність хронічної хвороби нирок оцінювали за даними наявної медичної документації. Таким чином, отримана категорія хворих за своїми клініко-анамнестичними даними мала високий ризик серцево-судинних ускладнень, вірогідність яких суттєво збільшувалася на фоні активної респіраторної інфекції.

На момент госпіталізації загальний стан хворих був оцінений як середнього ступеня важкості у 48 (34,5%) та як важкий – у 82 (59,0%) пацієнтів. 9 пацієнтів поступали у край важкому/критичному

стані (серцево-легенева реанімація, ареактивний кардіогенний шок). Середній рівень систолічного АТ при поступленні –  $137,3 \pm 28,0$  мм рт. ст., ЧСС –  $82,7 \pm 17,1$  уд./хв. Зважаючи на те, що причиною госпіталізації хворих була невідкладна серцево-судинна патологія, а не ускладнення COVID-19 інфекції, не всі пацієнти при госпіталізації мали суттєве зниження показників насичення крові киснем. Початковий середній рівень SpO<sub>2</sub> за даними пульсоксиметрії складав  $91,6 \pm 10,3\%$ , при цьому більше половини хворих (53,2%) мали SpO<sub>2</sub> < 95% та майже у кожного четвертого (23,2%) пацієнта відмічалася значне зниження сатурації (SpO<sub>2</sub> < 90%). Клініко-лабораторну характеристику хворих на момент госпіталізації в стаціонар представлено в табл. 2.

Таблиця 2

### Основна клініко-лабораторна характеристика хворих на момент госпіталізації

Характеристика	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	$137,3 \pm 28,0$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	$84,1 \pm 15,4$
ЧСС, уд. за хв.	$82,7 \pm 17,1$
SpO <sub>2</sub> , %	$91,6 \pm 10,3$
<b>Початкові лабораторні показники:</b>	
загальний гемоглобін, г/л	$135,6 \pm 19,1$
кількість лейкоцитів, $10^9$ /л	$8,0 \pm 4,2$
– гранулоцити, %	$74,2 \pm 12,8$
– лімфоцити, %	$20,7 \pm 11,1$
кількість тромбоцитів, $10^9$ /л	$213,6 \pm 81,1$
С-реактивний білок, мг/л	$27,8 \pm 30,1$
Д-димер, мг/л	$811,9 \pm 1386,4$
глюкоза, ммоль/л	$7,2 \pm 3,1$
креатинін, мкмоль/л	$110,7 \pm 66,1$
ШКФ, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	$63,3 \pm 20,3$
ЛДГ, Од/л	$681,4 \pm 414,0$
фібриноген, г/л	$3,8 \pm 1,3$

Початкові характеристики пацієнтів, а саме зниження показників сатурації крові за даними пульсоксиметрії (майже 40% хворих мали spO<sub>2</sub> < 92%) та підвищення рівнів С-реактивного білка, Д-димеру та лактатдегідрогенази свідчили також про високий ризик ускладнень респіраторної інфекції COVID-19 у обстеженої категорії пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Незважаючи на те, що за даними медичної документації, діагноз хронічної хвороби нирок був виставлений лише у 10,1% пацієнтів, вже при поступленні в стаціонар 64 (46,0%) хворих мали зниження ШКФ

менше ніж 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>, а 7 (5,1%) пацієнтів – менше ніж 30 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>.

Частина хворих вже на амбулаторному етапі почала отримувати терапію для лікування COVID-19: гормональна терапія призначалася 13 (9,4%), антибіотикотерапія – 20 (14,4%), противірусна терапія – 6 (4,3%) хворим. У зв'язку з серцево-судинними причинами або для тромбопрофілактики при COVID-19 антикоагулянти догоспітально отримували 38 (27,3%) хворих, антитромбоцитрані препарати – 46 (33,1%) хворих. Проведена на госпітальному та догоспітальному етапах терапія представлена в табл. 3.

Таблиця 3

## Терапія на догоспітальному та госпітальному етапах

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
<b>Догоспітальний етап:</b>	
– гормональна терапія	13 (9,4)
– антибіотикотерапія	20 (14,4)
– антикоагулянти	38 (27,3)
– антитромбоцитарна терапія	46 (33,1)
– статини	42 (30,2)
– протівірусна терапія	6 (4,3)
<b>Госпітальний етап:</b>	
– гормональна терапія	86 (61,9)
– антибіотикотерапія	82 (59,0)
– антикоагулянти	131 (94,2)
– антитромбоцитарна терапія	76 (54,7)
– блокатор протонної помпи	103 (87,8)
– Інгібітор АПФ/БРА	118 (84,9%)
– статини	102 (73,4%)

В стаціонарі профілактичні або лікувальні дози антикоагулянтів використовували у 131 (94,2%) пацієнтів, гормональну терапію – у 86 (61,9%) пацієнтів (переважно дексаметазон, середня доза –  $7,1 \pm 3,5$  мг). Антибіотикотерапія призначалася 82 (59,0%) пацієнтам.

Ускладнення госпітального періоду захворювання спостерігали у 47 (33,8%) пацієнтів (табл. 4), з них: венозні тромбоемболії реєстрували у 4 (2,9%), ішемічний інсульт – 2 (1,4%), гостре пошкодження нирок

– 21 (15,4%), клінічно значущі кровотечі – 4 (2,9%), гострий психоз/делірій – 21 (15,1%), набряк легень/кардіогенний шок – 16 (11,5%) пацієнтів. Протягом періоду госпіталізації зниження  $spO_2 < 90\%$  спостерігали у 52 (37,4%) пацієнтів, мінімальне  $spO_2 < 80\%$  реєстрували у 22 (15,8%) пацієнтів. Необхідність проведення високопоточної ( $> 10$  л/хв.) оксигенотерапії була у 57 (41,0%) пацієнтів, неінвазивної/інвазивної штучної вентиляції легень – 25 (18,0%), інотропної терапії – 20 (14,4%) хворих (табл. 4).

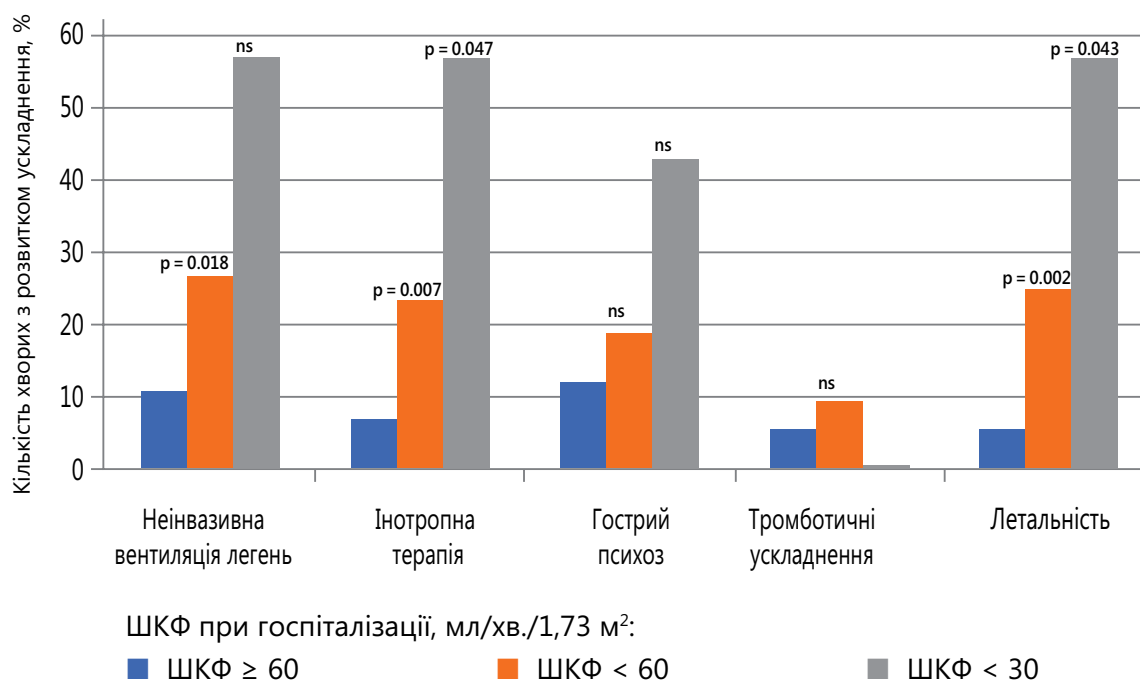
Таблиця 4

## Перебіг госпітального періоду захворювання

Ускладнення	Кількість хворих, n (%)
Гостре пошкодження нирок, n (%)	21 (15,4)
Венозні тромбоемболії, n (%)	4 (2,9)
Гострий ішемічний інсульт, n (%)	2 (1,4)
Клінічно значуща кровотеча, n (%)	4 (2,9)
Набряк легень/кардіогенний шок, n (%)	16 (11,5)
Гострий психоз, n (%)	21 (15,1)
Мінімальний $spO_2$ протягом госпіталізації, n (%):	
– $spO_2 < 95\%$	97 (69,8)
– $spO_2 < 90\%$	52 (37,4)
– $spO_2 < 80\%$	22 (15,8)
Високопоточна оксигенотерапія ( $> 10$ л/хв.), n (%)	57 (41,0)
Неінвазивна вентиляція легень, n (%)	25 (18,0)
Інотропна терапія, n (%)	20 (14,4)
Летальність, n (%)	20 (14,4)

Протягом госпітального періоду померло 20 пацієнтів, летальність хворих з НССП та супутньою COVID-19 інфекцією склала 14,4%. При цьому рівень летальності був найвищим у пацієнтів, які поступали з діагнозами гострої серцевої недостатності – 28,0% або гострим інфарктом міокарда – 19,1% та мали супутній COVID-19. Основною причиною смерті був розвиток серцево-легеневої недостатності на фоні прогресування вірусної інфекції та/або серцево-судинної патології – 14 (70,0%) пацієнтів. Ці хворі помирали в середньому через  $6,4 \pm 3,8$  доби від госпіталізації в стаціонар. 4 (20,0%) пацієнти померли від ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда (набряк легень, порушення ритму та провідності). 1 пацієнт помер від тромбоемболії легеневої артерії та 1 пацієнт – від гострого ішемічного інсульту. Летальність хворих з НССП, які були госпіталізовані в той же час (з вересня 2020 року по січень 2022), але не мали клінічних проявів та лабораторних ознак COVID-19, була достовірно меншою та склала 6,4% ( $p=0,012$ ).

Проведено аналіз госпітального перебігу у обстежених хворих в залежності від рШКФ на момент госпіталізації (розрахунок ШКФ проводився за рекомендованою формулою СКД-ЕРІ). Задля цього пацієнти були розділені на дві групи: з вихідною рШКФ  $\geq 60$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$  – 75 (54,0 %) хворих та рШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$  – 64 (46,0 %) хворих. Пацієнти з дисфункцією нирок мали достовірно вищий рівень госпітальної летальності (25,0% проти 5,3%, RR 4,69; 95% ДІ: 1,65 – 13,31;  $p=0,002$ ), частіше потребували проведення неінвазивної вентиляції легень (26,06% проти 10,7%; ВР 2,49; 95% ДІ: 1,15 – 5,39;  $p=0,018$ ) та інотропної терапії (23,4% проти 6,7%; ВР 3,51; 95% ДІ: 1,35 – 9,14;  $p=0,007$ ). Мінімальний рівень  $\text{spO}_2$ , який фіксувався протягом госпіталізації, також був нижчим у пацієнтів з початковою дисфункцією нирок ( $86,0 \pm 8,9\%$  у хворих зі рШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$  проти  $89,4 \pm 9,9$  у хворих зі рШКФ  $\geq 60$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ ,  $p=0,047$ ). Найбільшу кількість ускладнень мала підгрупа з 7 пацієнтів, у яких початковий рівень рШКФ був менший ніж 30 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$  (рис. 1).



$p$  – у порівнянні з пацієнтами із ШКФ  $\geq 60$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup>;

Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стента, тромбоутворення у порожнинах серця

Рис. 1. Ускладнення госпітального періоду залежно від рівня рШКФ під час госпіталізації.

Втім, пацієнти обох груп не були співставні за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 5). Очікувано, пацієнти з більш низькою рШКФ були старші, частіше жіночої статі та мали в анамнезі більшу кількість супутніх захворювань (хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, тенденція до більшої

кількості хворих з артеріальною гіпертонією). При поступленні ці хворі мали нижчі рівні артеріального тиску (як систолічного, так і діастолічного) та нижчий рівень гемоглобіну. Безумовно такі розбіжності мали істотний вплив на перебіг госпітального періоду, що потребує подальшої оцінки.

Таблиця 5

## Основна клініко-лабораторна характеристика хворих залежно від рШКФ на момент госпіталізації

Характеристика	ШКФ $\geq 60$ мл/хв./1,73м <sup>2</sup> (n=75 хв.)	ШКФ $< 60$ мл/хв./1,73м <sup>2</sup> (n=64 хв.)	ШКФ $< 30$ мл/хв./1,73м <sup>2</sup> (n=7 хв.)	p ШКФ $\geq 60$ vs ШКФ $< 60$ мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	p ШКФ $\geq 60$ vs ШКФ $< 30$ мл/хв./1,73м <sup>2</sup>
Вік, р	62,6 $\pm$ 12,6	74,1 $\pm$ 9,6	80,4 $\pm$ 10,4	<0,001	0,003
Чоловіча стать, %	60,0	39,1	57,1	0,014	0,896
ФП в анамнезі, %	20,0	39,1	42,9	0,015	0,309
ІМ в анамнезі, %	22,7	17,2	28,6	0,422	0,722
Артеріальна гіпертонія, %	82,7	92,2	85,7	0,089	0,844
ЦД в анамнезі, %	17,3	25,0	42,9	0,276	0,259
Серцева недостатність в анамнезі, %	20,0	43,8	57,1	0,003	0,119
Ішемічний інсульт в анамнезі, %	8,0	10,9	14,3	0,561	0,681
Хронічна хвороба нирок в анамнезі, %	2,7	18,6	71,4	0,003	0,010
Хронічне обструктивне захворювання легень, %	8,0	10,9	14,3	0,561	0,681
<b>Показники на момент госпіталізації</b>					
рШКФ, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	77,9 $\pm$ 12,1	46,0 $\pm$ 12,3	20,9 $\pm$ 7,2	<0,001	<0,001
АТ сист., мм рт ст.	144,1 $\pm$ 28,4	129,7 $\pm$ 23,2	115,7 $\pm$ 26,2	0,001	0,028
АТ діаст., мм рт ст.	87,3 $\pm$ 15,1	80,8 $\pm$ 12,6	72,6 $\pm$ 12,4	0,006	0,019
ЧСС, уд./хв.	80,4 $\pm$ 14,5	85,4 $\pm$ 19,4	101,4 $\pm$ 31,8	0,091	0,132
spO <sub>2</sub> , %	92,2 $\pm$ 10,8	91,1 $\pm$ 8,2	82,4 $\pm$ 15,8	0,518	0,156
Рівень гемоглобіну, г/л	138,3 $\pm$ 13,1	132,3 $\pm$ 19,0	125,3 $\pm$ 16,2	0,049	0,062
C-реактивний протеїн, мг/л	23,7 $\pm$ 25,5	32,7 $\pm$ 34,6	44,3 $\pm$ 34,6	0,165	0,323
D-димер, мкг/мл	0,6 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 1,8	3,0 $\pm$ 3,4	0,110	0,199

Несподіваним виявився той факт, що функція нирок при поступленні в стаціонар у пацієнтів з НССП та супутнім гострим COVID-19 не впливала на розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) протягом стаціонарного періоду хвороби. Розвиток ГПН визначали за динамікою рівня креатиніну згідно класифікації, прийнятій на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. та рекомендацій KDIGO 2012 р. [9] за наявності хоча б одного з перерахованого: 1. підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л протягом 48 годин; або

2. підвищення рівня креатиніну  $\geq 1,5$  рази протягом 7 днів. Всього розвиток ГПН діагностовано у 21 (15,4 %) хворих, при цьому 12 пацієнтів мали початкову рШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{м}^2$  та 9 пацієнтів - рШКФ  $\geq 60$  мл/хв./ $1,73\text{м}^2$  (18,8% проти 12,0%,  $p=0.278$ ).

Аналіз пацієнтів з ГПН виявив, що ця група пацієнтів за клініко-лабораторними показниками під час поступлення суттєво не відрізнялася від хворих з нормальною функцією нирок протягом госпіталізації (табл. 6).

Таблиця 6

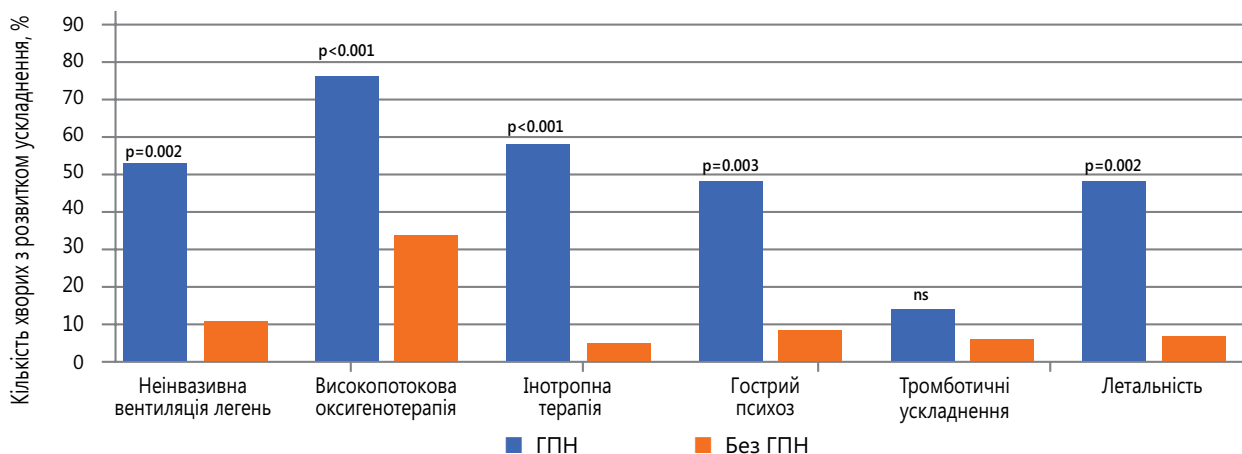
### Основна клініко-лабораторна характеристика хворих залежно від розвитку гострого пошкодження нирок

Характеристика	Гостре ураження нирок (n=21)	Без гострого ураження нирок (n=115)	p
Вік, р	72,3 $\pm$ 12,3	67,0 $\pm$ 12,7	0,08
Чоловіча стать, %	57,1	48,7	>0,05
Артеріальна гіпертонія, %	90,5	87,0	>0,05
ІМ в анамнезі, %	19,0	20,9	>0,05
ФП в анамнезі, %	23,8	29,6	>0,05
ЦД в анамнезі, %	23,8	20,0	>0,05
Серцева недостатність в анамнезі, %	42,9	28,7	>0,05
Діагноз при поступленні:			
– ГІМ, %	47,6	30,4	>0,05
– ГДСН, %	19,0	17,4	
– Інший, %	33,4	52,2	
АТ сист. при поступленні, мм рт. ст.	130,5 $\pm$ 24,4	140,0 $\pm$ 25,6	>0,05
рШКФ при поступленні, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	54,6 $\pm$ 27,8	64,9 $\pm$ 18,4	>0,05
spO2 при поступленні, %	86,9 $\pm$ 11,2	93,4 $\pm$ 5,0	0,02

Єдиною відмінністю був нижчий рівень spO2 під час поступлення в стаціонар.

Розвиток ГПН був раннім маркером подальших ускладнень госпітального періоду, а саме смерті від всіх причин (47,6% у пацієнтів з ГПН проти 7,0% у пацієнтів без ГПН; ВР 6,84; 95% ДІ: 3,06 - 15,31;  $p=0,002$ ), гострого ішемічного психозу

(47,6% у пацієнтів з ГПН проти 8,7% у пацієнтів без ГПН; ВР 5,48; 95% ДІ: 2,61 - 11,51;  $p=0,003$ ), необхідності проведення високопоточної оксигенотерапії (76,2% проти 33,9%,  $p<0,001$ ), неінвазивної вентиляції легень (52,4% проти 11,3%,  $p=0,002$ ) та/або інотропної терапії (57,1% проти 5,2%,  $p<0,001$ ) (рис. 2).

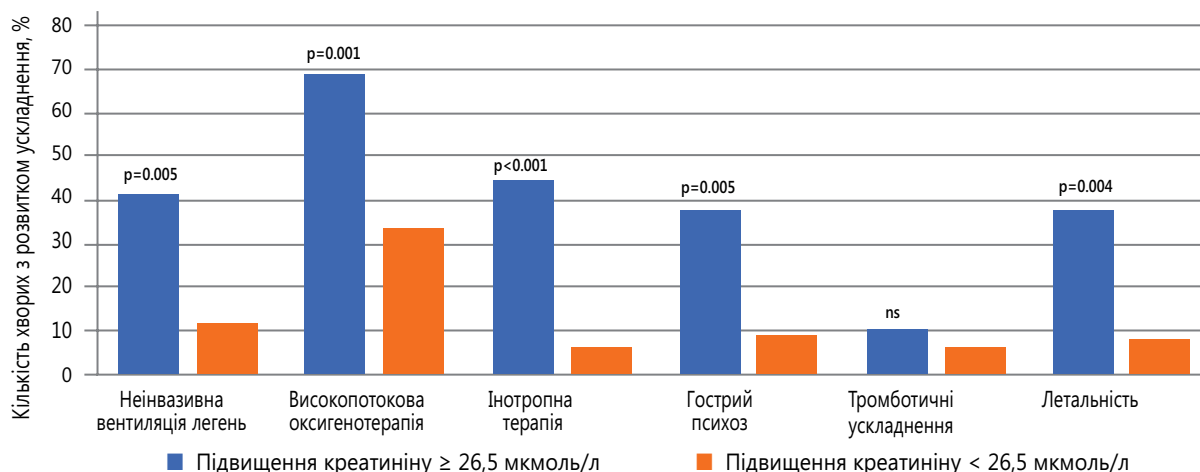


Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стента, тромботворення у порожнинах серця

Рис. 2. Ускладнення госпітального періоду залежно від розвитку ГПН.

Хоча достовірної різниці за сумарною кількістю тромботичних ускладнень (венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стенту, тромбоутворення в порожнинах серця) між групами не було, пацієнти з ГПН мали схильність до частішої реєстрації венозних тромбозів та емболій (тромбоз глибоких вен та/або тромбоемболію легеневої артерії) протягом госпітального періоду (14,3% проти 0,9%,  $p=0,070$ ).

Виявилося, що навіть спрощений показник, який відображає порушення функції нирок, а саме підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з його рівнем при поступленні, дозволяє виділити категорію хворих високого ризику розвитку ускладнень. Таких пацієнтів в нашому дослідженні було 29 (20,9%). Порівняльний аналіз ускладнень в цій групі пацієнтів представлений на рис. 3.



Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стента, тромбоутворення у порожнинах серця

Рис. 3. Ускладнення госпітального періоду у хворих з порушенням функції нирок (підвищення рівня креатиніну  $\geq 26$  мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації).

Пацієнти з порушенням функції нирок мали більший ризик смерті від всіх причин (37,9% проти 8,2%,  $p=0,004$ ), гострого ішемічного психозу (37,9% проти 9,1%,  $p=0,005$ ), необхідності проведення високопоточної оксигенотерапії (69,0% проти 33,6%,  $p=0,001$ ), неінвазивної вентиляції легень (41,4% проти 11,8%,  $p=0,005$ ) та/або інотропної терапії (44,8% проти 6,4%,  $p<0,001$ ).

Вакцинація була проведена 20 (14,4%) пацієнтам. Ці пацієнти за основними клініко-анам-

нестичними характеристиками суттєво не відрізнялися від загальної групи досліджуваних. Проведення вакцинації дозволило суттєво зменшити вірогідність розвитку основних ускладнень госпітального періоду (рис. 4), в тому числі втричі зменшити рівень госпітальної летальності ( $p=0,076$ ). Проведення вакцинації (більш ніж за 2 тижні до госпіталізації) також попереджало розвиток ГПН ( $p=0,046$ ).

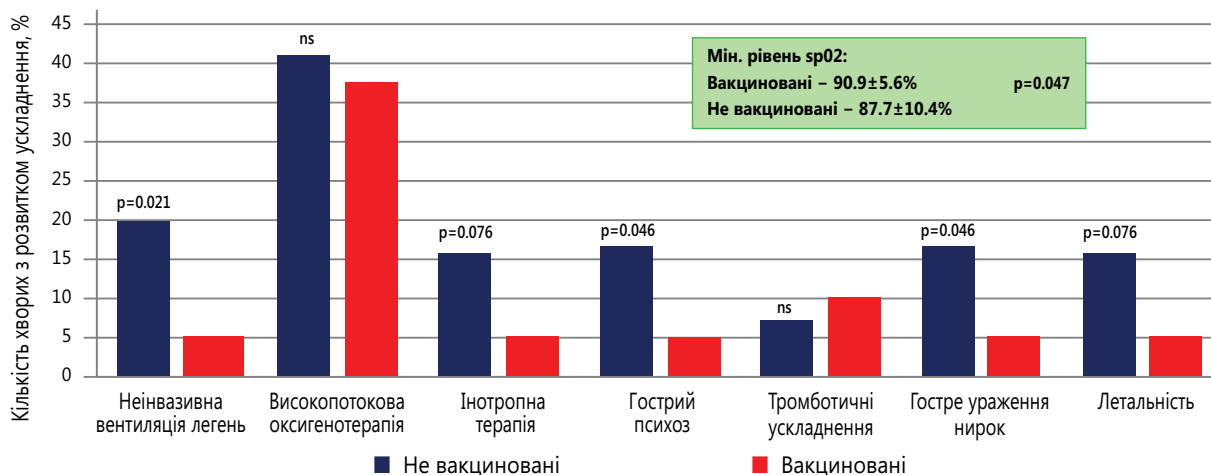


Рис. 4. Ускладнення госпітального періоду захворювання у хворих з НССП та супутньою COVID-19 залежно від вакцинального статусу хворих.

**Обговорення.** У нашому дослідженні основною причиною госпіталізації хворих було не прогресування вірусної інфекції (не COVID-19 як такий), а саме розвиток НССП: гострого інфаркту міокарда, декомпенсації серцевої недостатності або порушень серцевого ритму, що загрожували життю хворого. У більшості пацієнтів (біля 80%) загострення кардіологічного захворювання відбувалося на фоні COVID-19, яка була однією з причин дестабілізації, приблизно у 20% пацієнтів COVID-19 діагностували вже під час перебування в стаціонарі. Таке поєднання серцево-судинної патології та вірусної інфекції з розвитком системної гіпоксії та гемодинамічних розладів суттєво підвищувало ризику ускладнень з боку інших органів та систем. Нирка – є одним з найбільш чутливих до таких системних розладів органів [4]. Окрім цього, механізми пошкодження нирок при COVID-19 інфекції включають місцеві та системні запальні та імунні реакції, пошкодження ендотелію, активацію системи згортання крові та ренін-ангіотензинової системи [10]. Можливість прямого вірусного ураження нирок вважається суперечливою. Нефротоксична дія лікарських препаратів, які використовують для лікування COVID-19 (деякі антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати та ін.), також може мати патогенетичне значення. При гістологічному дослідженні у хворих з COVID-19 визначають гостре пошкодження каналців, яке втім часто є легким, навіть при значних порушеннях функції нирок. Відмічають зміни ендотелію та часткову його деструкцію, мікросудинні тромби, інфільтрацію імунними клітинами. Висока частота тромботичних ускладнень є характерною ознакою гістологічної картини нирок при COVID-19 інфекції [11]. В літературі описані окремі випадки гломерулопатії на фоні COVID-19 (COVAN – COVID-19 асоційована гломерулопатія), яка обумовлена колапсом капілярів клубочків та проявляється швидко прогресуючою нирковою недостатністю на тлі, як правило, помірних легеневих проявів захворювання. Втім такий варіант хвороби виявлявся в основному у афроамериканців з наявністю поліморфізму гену аполіпопротеїну L1 (APO1) [12].

ХХН є одним з найбільш потужних факторів ризику смерті у пацієнтів з COVID-19, при цьому ризик підвищується паралельно з погіршенням функції нирок і є найбільшим у пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію [13-14]. Аналіз понад 17 мільйонів пацієнтів з Великобританії в рамках програми OpenSAFELY виявив, що ХХН зі зниженням рШКФ у межах від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> пов'язано з підвищенням ризику смерті від COVID-19 приблизно на 30% (HR 1.33; 95% ДІ: 1.28-1.40), при рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ризик смерті збільшується майже в 2,5 рази (HR 2.52; 95% ДІ: 2.33-2.72) [15].

Зважаючи на те, що в нашій країні діагноз ХХН часто не виставляється своєчасно, ми провели ана-

ліз госпітального періоду захворювання у пацієнтів з НССП та супутнім гострим COVID-19, в залежності від рШКФ на момент госпіталізації. При цьому кількість хворих із зниженням рШКФ < 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> була більш ніж в 4 рази більшою, ніж кількість хворих із відомим з анамнезу діагнозом ХХН (46,0% пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> проти 10,1% пацієнтів з відомою ХХН в анамнезі). Виявлено, що навіть помірне зниження рШКФ (< 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>) у пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19 асоціюється із більш ніж 4,5 кратним підвищенням летальності (RR 4,69; 95% ДІ: 1,65 - 13,31), а серед пацієнтів із рШКФ < 30 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> протягом госпітального періоду померло більше половини хворих. Безумовно, на величину початкового рівня рШКФ впливав не тільки хронічний стан ниркової функції (що є певним обмеженням нашого дослідження), але й додаткові його зміни на фоні дестабілізації серцево-судинної патології (особливо у пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю) та на фоні COVID-19 інфекції. Втім, подібний аналіз має суто практичну спрямованість та дозволяє оцінити ризику хворого при поступленні в стаціонар. Таким чином, хронічне зниження функціонального резерву нирок, яке поглиблюються на фоні метаболічних та гемодинамічних змін, пов'язаних із загостренням серцево-судинної патології, зменшує адаптивні можливості пацієнта та підвищує його вразливість до COVID-19 інфекції.

Гостре ураження нирок досить часто спостерігається у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, але при цьому є певна різниця у частоті виявлення ГПН у різних країнах та різних дослідженнях. Згідно з даними метааналізу 2020 року, частота ГПН серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 становила 28,6% у США та Європі та 5,5% у Китаї [16]. У ряді досліджень ГПН було незалежним фактором ризику смерті у пацієнтів з COVID-19, незалежно від наявності ХХН, втім розвиток ускладнення частіше спостерігали саме на фоні хронічної дисфункції нирок [17, 18].

В нашому дослідженні ГПН діагностували у 21 (15,4 %) пацієнта. Менша кількість хворих з наявністю ускладнення у порівнянні з європейськими країнами може бути обумовлена особливостями досліджуваної групи (причиною госпіталізації був не COVID-19 як такий, а НССП), обраними критеріями діагностики ГПН (у різних дослідженнях різні) та особливостями лікування, що проводилося (багато хворих отримували високі дози антикоагулянтів та високоінтенсивну статинотерапію у зв'язку з кардіологічною патологією, використання біофлавоноїдів у лікуванні НССП, рідко використовували нестероїдні протизапальні препарати та нефротоксичні антибіотики). Ми не виявили значних розбіжностей за рівнем рШКФ при поступленні в залежності від розвитку ГПН, при цьому 12 пацієнтів з ГПН мали початкову рШКФ < 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>

та 9 пацієнтів – рШКФ  $\geq 60$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup> (18,8% проти 12,0%,  $p=0.278$ ). Такий результат може бути обумовлений випадковістю, відносно незначною кількістю досліджуваних хворих та особливостями досліджуваної групи. Втім, пацієнти з ГПН мали тенденцію до більшої кількості хворих з ХХН в анамнезі (28,6% проти 7,0%,  $p=0,054$ ), а з 7 пацієнтів із початковою рШКФ  $< 30$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup> ГПН діагностували у 6 (85,7 %). З 21 пацієнта, у яких спостерігали ГПН, 10 (47,6 %) померли протягом періоду госпіталізації, у інших 11 пацієнтів – рівень рШКФ наприкінці госпітального періоду повернувся до початкових значень ( $54,6 \pm 27,8$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup> при поступленні проти  $51,3 \pm 19,3$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup> перед випискою,  $p=0,309$ ). Ми проаналізували та запропонували спрощений критерій погіршення функції нирок у пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19, а саме підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з його рівнем при поступленні, що дозволяє виділити категорію хворих високого ризику розвитку ускладнень.

Отримані дані щодо значного зниження частоти ГПН та госпітальної летальності у вакцинованих пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19 є додатковим свідченням на користь проведення щеплень від COVID-19 у пацієнтів з високим кардіоваскулярним та/або ренальним ризиками.

Унікальністю проведеного дослідження є специфічна група пацієнтів, яка включала пацієнтів з НССП та COVID-19. За даними доступної літератури це перше дослідження, яке оцінило значення функції нирок при поступленні у таких хворих для розвитку госпітальних ускладнень, в тому числі госпітальної летальності. У роботі (на відміну від багатьох попередніх досліджень COVID-19) розвиток ГПН оцінювали за чітко визначеними та загальноприйнятими критеріями (KDIGO), а також запропонований новий практичний критерій погіршення функції нирок, що дозволяє виділити категорію хворих високого ризику. Простежена динаміка функції нирок у хворих, які вижили після

розвитку ГПН на фоні COVID-19, підтвердженій зворотній характер дисфункції нирок при цьому захворюванні. Вперше продемонстроване значення вакцинації для попередження ниркових ускладнень за COVID-19.

Таким чином, супутня COVID-19 інфекція погіршує результати госпітального лікування пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Найвищу кількість ускладнень та летальність спостерігали у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю або гострим ІМ. Порушення функції нирок асоціювалося з розвитком внутрішньолікарняних ускладнень і смертністю хворих. Запропоновано спрощений практичний критерій ГПН (підвищення рівня креатиніну  $\geq 26,5$  мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з рівнем при поступленні) для виділення категорії хворих високого ризику серед пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19. Проведення вакцинації від COVID-19 (більше ніж за 2 тижні до госпіталізації) запобігало розвитку ГПН, зменшувало кількість госпітальних ускладнень та летальності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках НДР “Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіо-ренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19”, державний реєстраційний номер: 0121U111517.

#### Інформація про внесок кожного учасника:

**Я.М. Лутай:** концепція дослідження, написання статті, аналіз клінічних даних, аналіз літератури.

**О.М. Пархоменко:** концепція та дизайн дослідження, аналіз літератури, редагування статті.

**О.І. Іркін:** дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих.

**Д.В. Хомяков:** обстеження та лікування хворих, створення бази даних.

#### Література (References):

1. *Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
2. *Onder G, Rezza G, Brusaferro S.* Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
3. *Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
4. *Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasyuk E, Liksunova L, Snisar L.* Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020;3(67):4-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2020.01.
5. *Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko JM, Sychov OS.* Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. 4-te vyd., pererobl. i dopovn. K.: MORION, 2020: 240. 2 [In Ukrainian].

6. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta kardioreabilitatsii «hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 14 veresnia 2021 roku № 1936. Dostupno: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021\\_1936\\_ykpm�\\_gk-szelev.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpm�_gk-szelev.pdf). [In Ukrainian].
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Protokol «nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)», Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 02 kvitnia 2020 roku № 762 (u redaktsii nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22 liutoho 2022 roku № 358). Dostupno: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020\\_762\\_protokol\\_covid19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf). [In Ukrainian].
9. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
10. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczyk J, Couturier A, May O, et al. AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(7):1253–1262. doi: 10.1093/ndt/gfab042.
11. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
12. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(10):565-567. doi: 10.1038/s41581-020-0332-3.
13. Dudar I, Krasyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al. COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2021;2: 38–47. doi:10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
14. Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):705-706. doi: 10.1038/s41581-020-00349-4.
15. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
16. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(4):550-563. doi: 10.1093/ckj/sfaa160.
17. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2145-2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509.
18. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al.; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.