



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

M. Kolesnyk¹, N. Stepanova^{1,2}, T. Ostapenko³, L. Snisar², A. Rysev⁴, I. Shifris¹

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.09

Mortality in patients undergoing hemodialysis with post-COVID syndrome: A multicenter prospective cohort study

¹State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Kyiv, Ukraine

³Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

⁴Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital”, Odesa, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Ostapenko T, Snisar L, Rysev A, Shifris I. Mortality in patients undergoing hemodialysis with post-COVID syndrome: A multicenter prospective cohort study. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):68-78. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.09.

Abstract. End-stage kidney disease requiring hemodialysis (HD) is a critical global health issue exacerbated by the COVID-19 pandemic. While post-COVID syndrome (PCS) is known to affect HD patients' quality of life, its impact on long-term mortality remains unclear. This study aims to analyze two-year post-COVID mortality in HD patients and identify its clinical determinants.

Methods. This multicenter, prospective real-world cohort study included HD patients from four dialysis centers in Ukraine who had survived COVID-19 up to March 2022. Data collected included demographics, clinical and laboratory parameters, COVID-19 severity, and PCS presence three months after infection. The primary endpoints were overall two-year mortality and PCS-associated mortality.

Results. Out of 465 HD patients, 353 met the inclusion criteria. PCS was diagnosed in 222 patients (62.9%), which was associated with male gender, older age, diabetes, temporary vascular access, higher Charlson comorbidity Index, lower Kt/V, lower hemoglobin and albumin levels, higher CONUT scores, and higher CRP levels. Over two years, 38 patients (11.4%) died, with cardiovascular events (42.2%) and infections (21.1%) being the leading causes. PCS Multivariable Cox regression analysis identified older age (OR 1.32, 95% CI 1.03; 1.66), dialysis vintage (OR 1.86, 95% CI 1.77; 1.97), diabetes (OR 3.57, 95% CI 1.81; 7.06), higher comorbidity (OR 4.22, 95% CI 2.11; 7.82), lower nutritional status (OR 1.66, 95% CI 1.08; 12.3), temporary vascular access (OR 1.88, 95% CI 1.16; 3.86), high blood pressure (OR 1.37, 95% CI 1.03; 1.82) and C-reactive protein level (OR 1.68, 95% CI 1.49; 1.95), and severe COVID-19 requiring hospitalization (OR 5.7, 95% CI 3.73; 7.89) as independent mortality predictors. Conversely, target levels of hemoglobin (OR 0.87, 95% CI 0.66; 0.99) and Kt/V (OR 0.74, 95% CI 0.68; 0.96), and COVID-19 vaccination (OR 0.17, 95% CI 0.05; 0.61) significantly decreased the probability of mortality. PCS did not significantly impact the long-term survival of HD patients post-COVID.

Conclusions. Two-year mortality in HD patients with PCS is driven by a combination of demographic and clinical-laboratory factors, such as older age, prolonged dialysis treatment, comorbidities, protein-energy malnutrition, temporary vascular access, inadequate dialysis dose, low hemoglobin levels, chronic inflammation, uncontrolled blood pressure, negative vaccination status, and severe acute COVID-19 with oxygen support. Vaccination and maintenance of target monitoring parameters after COVID-19 are crucial for improving survival in this patient population.

Key words: hemodialysis, COVID-19, post-COVID syndrome, mortality, risk factors.

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

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, T. Ostapenko, L. Snisar, A. Rysev, I. Shifris, 2024.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrolgy.kiev.ua

Article history:

Received May 30, 2024

Received in revised form
08, 2024 July

Accepted July 11, 2024



© Колесник М. О., Степанова Н. М., Остапенко Т. І., Снісар Л. М., Рисев А. В., Шіфріс І. М., 2024

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98-036:578.834]-036.8

М. Колесник¹, Н. Степанова^{1,2}, Т. Остапенко³, Л. Снісар², А. Рисев⁴, І. Шіфріс¹

Смертність у хворих на ХХН VГД з постковідним синдромом: багатоцентрове, проспективне, когортне дослідження

¹Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Київ, Україна

³Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

⁴Медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

Резюме. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок, яка потребує лікування методом гемодіалізу (ХХН VГД), є критичною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка ще більше ускладнилась пандемією COVID-19. Хоча відомо, що постковідний синдром (ПКС) погіршує якість життя ГД пацієнтів, його вплив на смертність залишається маловивченим. Метою цього дослідження було проаналізувати смертність хворих на ХХН VГД з ПКС та визначити її клінічні та лабораторні детермінанти.

Методи. Це багатоцентрове, проспективне дослідження включало ГД пацієнтів з чотирьох діалітичних центрів України, які перенесли COVID-19 станом на кінець березня 2022 року. Зібрані дані включали демографічні, клінічні та лабораторні параметри і наявність ПКС. Основними кінцевими точками були смертність у хворих, асоційована з ПКС або без нього.

Результати. З 465 ГД пацієнтів, 353 відповідали критеріям включення. ПКС був діагностований у 222 пацієнтів (62,9%), який асоціювався з чоловічою статтю, старшим віком, діабетом, тимчасовим судинним доступом, вищим індексом Чарлсона, нижчими показниками Kt/V, гемоглобіну та альбуміну, вищими балами CONUT та підвищеними рівнями СРБ. Протягом двох років спостереження зареєстровано 38 (11,4%) летальних випадків; основними причинами смерті були серцево-судинні події (42,2%) та інфекційні ускладнення (21,1%). Багатофакторний регресійний аналіз Кокса визначив, що старший вік (OR 1,32, 95% CI 1,03; 1,66), тривалість діалізу (OR 1,86, 95% CI 1,77; 1,97), діабет (OR 3,57, 95% CI 1,81; 7,06), вища коморбідність (OR 4,22, 95% CI 2,11; 7,82), гірший нутритивний статус (OR 1,66, 95% CI 1,08; 12,3), тимчасовий судинний доступ (OR 1,88, 95% CI 1,16; 3,86), високий артеріальний тиск (OR 1,37, 95% CI 1,03; 1,82) та рівень С-реактивного білка (OR 1,68, 95% CI 1,49; 1,95) і тяжкий перебіг COVID-19, який вимагав госпіталізації (OR 5,7, 95% CI 3,73; 7,89), є незалежними предикторами смертності. У той же час, цільові рівні гемоглобіну (OR 0,87, 95% CI 0,66; 0,99) та Kt/V (OR 0,74, 95% CI 0,68; 0,96), а також вакцинація проти COVID-19 (OR 0,17, 95% CI 0,05; 0,61) статистично значущо знижували імовірність смерті. Наявність ПКС не впливала на виживаність ГД пацієнтів протягом двох років.

Висновки. Дворічна смертність ГД пацієнтів з ПКС визначається комбінацією демографічних та клініко-лабораторних факторів, таких як старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалітична доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недостиження цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки. Вакцинація та підтримання цільових рівнів показників моніторингу хворих на ХХН VГД після COVID-19 мають вирішальне значення для покращення виживання цієї категорії хворих.

Ключові слова: гемодіаліз, COVID-19, постковідний синдром, смертність, фактори ризику.

Вступ. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), яка потребує ниркової замісної терапії (НЗТ), є критичною та дедалі зростаючою проблемою охорони здоров'я в усьому світі [1]. Незважаючи на глобальне розширення доступу до НЗТ та покращення якості лікування, нескоригована

5-річна виживаність цієї популяції хворих становить 41% у США, 48% у Європі, 57% у Туреччині та 60% у Японії [1, 2]. Пандемія COVID-19 негативно вплинула як на перебіг ХХН у додіалітичному періоді загалом, так і на хворих на ХХН V, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). Високий рівень коморбідності у останніх, обумовив значну кількість тяжких форм COVID-19 та його ускладнень [3, 4]. Згідно з останнім звітом Європейської ниркової асоціації (ERACODA), ймовірність смерті протягом 28 днів після інфікування SARS-CoV-2 становить 25% для всіх ГД пацієнтів та 33,5% для хворих, які мали тяжку форму захворювання та були госпіталізовані [5]. Окрім того, у більшості пацієнтів з

Микола Колесник
director@inephrology.kiev.ua

ХХН ВГД після COVID-19 формується постковідний синдром (ПКС) – персистуючі симптоми або ускладнення, які тривають понад 12 тижнів після гострої інфекції та не можуть бути пояснені іншими причинами [6, 7]. Продемонстровано, що ПКС негативно впливає на якість життя, фізичне та психічне здоров'я ГД пацієнтів [8–10]. Однак дані щодо впливу ПКС на виживаність цієї когорти хворих вкрай обмежені. Хоча, поодинокі дослідження демонструють статистично-значущо вищий ризик повторних госпіталізацій та смертності від усіх причин протягом першого року після інфікування [11, 12], вплив ПКС на смертність пацієнтів з ХХН ВГД, залишається мало вивченим.

Метою цього дослідження було проаналізувати смертність, асоційовану з ПКС та визначити її клінічні і лабораторні детермінанти у хворих на ХХН ВГД.

Пацієнти та методи. Дизайн дослідження. Це багатоцентрове проспективне когортне дослідження проводилось у період з січня 2022 року до червня 2024 року в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нефрології ім. НАМН України» та ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії» (реєстраційний номер дослідження 0122U000144). Дослідження виконувалось

з дотриманням принципів Гельсінкської декларації та інших відповідних етичних норм. Протокол дослідження отримав схвалення Комісії з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (номер протоколу: 2-2021 від 6 квітня 2021 р.); усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнти. Досліджувану когорту склали хворі з діагностованою COVID-19, які лікувались методом ГД у чотирьох діалітичних центрах України: ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Київ), Медичні центри ТОВ «Нефроцентр» (Київ, Запоріжжя) та медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал» (Одеса). Критеріями включення до дослідження були вік хворого на ХХН ВГД з COVID-19 >18 років та тривалістю лікування ГД більше 90 днів. Пацієнти, які отримували лікування методом ГД з приводу гострої ниркової недостатності, з негативним результатом ПЛР-тесту на SARS-CoV-2, або хворі, які не мали клінічних симптомів COVID-19 і не проходили тестування були виключені з дослідження.

Збір даних та кінцеві точки дослідження. Демографічні, клінічні та лабораторні дані ГД пацієнтів були зібрані станом на 31 березня 2022 року, в середньому через $12,8 \pm 1,3$ тижні після перших ознак COVID-19. Після обстеження, подальше спостереження пацієнтів тривало протягом двох років або ж до моменту настання летального випадку (рис. 1).

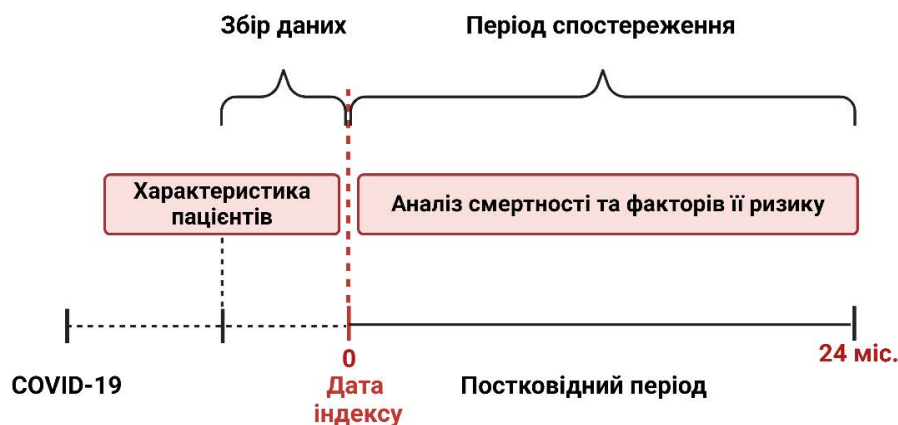


Рис. 1. Часові рамки визначення даних і подальшого спостереження ГД хворих після COVID-19 (індексна дата ≥ 12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2).

Зібрані дані включали стать та вік пацієнтів, супутні захворювання (розраховували індекс коморбідності Чарлсона), тривалість лікування ГД, Kt/V, тип судинного доступу, індекс маси тіла (ІМТ), бальну оцінку харчового статусу CONUT, вакцинацію проти COVID-19, тяжкість гострого періоду COVID-19, наявність ПКС та лабораторну оцінку стану пацієнтів через 3 місяці після інфікування SARS-CoV-2.

Індекс коморбідності Чарлсона розраховували шляхом підсумовування впливових коефіцієнтів усіх супутніх захворювань у пацієнта, згідно з оригінальною формулою Чарлсона [13].

Харчовий статус пацієнтів оцінювали за CONUT балами (Controlling Nutritional Status scores) [14]. Кожний параметр оцінювали в балах: альбумін сироватки (0, 2, 4, 6), концентрація загального холестерину та лімфоцитів (0, 1, 2, 3 для кожного). Харчовий статус класифікували як нормальний (0-1 бали), легка недостатність (2-4 бали), помірна (5-8 балів) та тяжка (9-12 балів) [4, 14].

Тяжкість гострого періоду COVID-19 класифікували відповідно до клінічних проявів хвороби за трьома категоріями: (а) безсимптомний перебіг, (б) симптоматичні пацієнти, які не потребували госпі-

талізації, (в) госпіталізовані пацієнти, які потребували кисневої підтримки.

Вакцинованими проти COVID-19 вважали пацієнтів, які отримали 2 дози мРНК-вакцин BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) або Moderna-mRNA-1273.

ПКС діагностували за наявності принаймні одного клінічного симптому у пацієнтів через 12 тижнів після інфікування COVID-19, який не можна було пояснити іншою причиною [15, 16].

Лабораторні дослідження крові включали загальний аналіз крові, визначення електролітів сироватки, С-реактивного білку (СРБ), глюкози, паратиреоїдного гормону (ПТГ), загального холестерину та альбуміну сироватки. Зразки крові отримували перед початком діалізу після нічного періоду голодування. Дослідження виконували в умовах клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та медичної лабораторії ДІЛА.

Після обстеження пацієнти були стратифіковані за наявністю ПКС та спостерігались протягом 24 місяців або до настання летального випадку.

Кінцевими точками дослідження були:

- 1) смертність ГД пацієнтів від усіх причин протягом двохрічного періоду спостереження, починаючи з 12-го тижня після лабораторно підтвердженого діагнозу COVID-19;
- 2) смертність ГД пацієнтів з ПКС протягом двохрічного періоду спостереження, починаючи з 12-го тижня після лабораторно підтвердженого діагнозу COVID-19.

У якості можливих ризик-факторів розглядали усі зазначені демографічні, клінічні та лабораторні дані, зібрані на час включення пацієнтів до дослідження.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» версії 20.218 (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова. Дані подані як середнє і квадратичне відхилення ($M \pm SD$) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих результатів за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту.

Кумулятивний ризик смертності визначали за допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейєра з розрахунком відношення ризику (HR) подій протягом 2 років спостереження. Порівняння проводили за допомогою лог-рангового критерію.

Результати. Характеристика ГД пацієнтів через 12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Серед 465 пацієнтів, які лікувались методом ГД в зазначених медичних установах, 353 (75,9%) хворих перенесли COVID-19 станом на 31 березня 2022 року та відповідали критеріям включення. Протягом періоду спостереження, 19 хворих було виключено з дослідження, у 222 (62,9%) пацієнтів діагностовано ПКС і 112 хворих (31,7%) не мали ПКС (рис. 2).

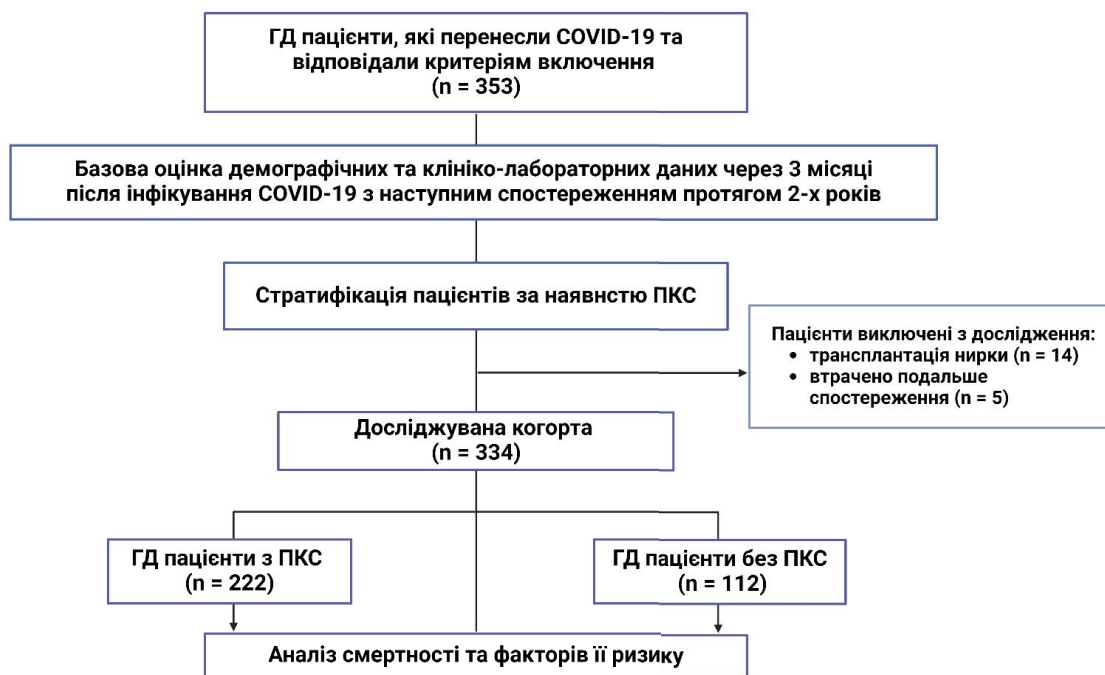


Рис. 2. Блок-схема дизайну дослідження.

Серед ГД пацієнтів з ПКС було більше хворих на цукровий діабет та з тимчасовим судинним доступом, вони мали довшу тривалість та нижчу дозу ГД порівняно з хворими без ПКС (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за наявністю ПКС

Показник	ГД пацієнти з ПКС (n = 222)	ГД пацієнти без ПКС (n = 112)	p-значення
Чоловіча стать, n (%)	115 (51,8%)	66 (58,9%)	0,22
Вік, роки	55,5 (44-63,5)	54 (44,5-62,5)	0,62
Діабет, n (%)	45 (20,3%)	12 (10,7%)	0,02
Індекс коморбідності Чарлсона	8 (7-9)	7 (6-9)	0,08
Тривалість лікування ГД, місяці	45 (28,7-87,2)	38 (22,0-68,1)	0,009
Тимчасовий судинний доступ, n (%)	12 (5,4%)	2 (1,8%)	0,04
Kt/V	1,34 ± 0,14	1,41 ± 0,18	0,001
ІМТ, кг/м ²	27,7 ± 5,4	26,5 ± 4,7	0,07
Систолічний АТ, мм рт ст	145 (140-150)	138 (130-140)	<0,001
Діастолічний АТ, мм рт ст	82 (80-90)	78 (76-85)	<0,001
Гемоглобін, г/л	93,6 ± 13,1	115,3 ± 8,7	<0,001
Лімфоцити, мм ³	994 (760–2350)	1200 (780–3750)	0,06
Альбумін, г/л	34,7 (31,5–38,7)	36,5 (34,1–41,6)	0,003
CONUT, бали	5 (3-6)	3 (3-4)	<0,001
ПТГ, пг/мл	295,3 (139-430,5)	187,0 (74,4-334,9)	0,08
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,4-2,1)	0,14
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,19 ± 0,21	2,25 ± 0,17	0,03
Загальний холестерин, ммоль/л	4,8 (3,2-5,6)	4,4 (3,9-4,8)	0,09
СРБ, мг/л	6,2 (4,7-12,3)	2,9 (1,6-5,4)	0,03
Вакциновані пацієнти, n (%)	41 (18,4%)	76 (67,8%)	<0,001
Характеристика гострого періоду COVID-19			
Безсимптомний перебіг, n (%)	32 (14,4%)	28 (25%)	0,01
Симптоматичний перебіг без госпіталізації, n (%)	147 (66,2%)	76 (67,8%)	0,77
Госпіталізація з необхідністю кисневої підтримки, n (%)	43 (19,3%)	8 (7,1%)	0,003

Примітки: АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, СРБ – С-реактивний білок, ІМТ – індекс маси тіла, ПКС – постковідний синдром, ПТГ – паратиреоїдний гормон, CONUT – Controlling Nutritional Status scores.

ГД пацієнти з ПКС характеризувались вищим рівнем коморбідності та більш тяжкими порушеннями харчового статусу порівняно з хворими без ПКС. Крім того, вони мали вищий артеріальний тиск та концентрації ПТГ і СРБ крові; нижчі рівні гемоглобіну, альбуміну та кальцію сироватки. Аналіз вакцинального статусу і перебігу гострого періоду COVID-19 продемонстрував меншу частоту вакцинації й безсимптомного перебігу хвороби та вищу частоту госпіталізації з необхідністю кисневої підтримки в групі хворих з ПКС.

Смертність пацієнтів з ХХН ВГД протягом 2-х років з 12 тижня після діагностики COVID-19 та її клінічні і лабораторні детермінанти залежно від наявності ПКС. Протягом двох років спостереження зареєстровано 38 (11,4%) летальних випадків. Основними причинами смерті були:

- Фатальні кардіоваскулярні події – гостре порушення мозкового кровообігу 6 (15,8%), інфаркт міокарду 5 (13,2%), тромбоемболія легеневої артерії 5 (13,2%)
- Інфекційні ускладнення, сепсис 8 (21,1%)
- Гостра дихальна недостатність 7 (18,4%), з яких 5 (71,4%) на тлі повторного інфікування SARS-CoV-2
- Онкологічні захворювання 4 (10,5%)
- Шлунково-кишкова кровотеча 2 (5,2%)
- Печінкова недостатність 1 (2,6%).

Серед померлих було більше чоловіків старшого віку, хворих на цукровий діабет з тимчасовим судинним доступом, вищим індексом коморбідності та артеріальним тиском, довшою тривалістю лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за exitus letalis протягом двох років спостереження

Показник	ГД пацієнти, які вижили (n = 296)	ГД пацієнти, які не вижили (n = 38)	p-значення
Чоловіча стать, n (%)	154 (52,1%)	27 (71,1%)	0,03
Вік, роки	54 (44-62)	61,5 (50-71)	<0,001
Діабет, n (%)	45 (15,2%)	12 (31,6%)	0,01
Індекс коморбідності Чарлсона	7 (6-9)	9 (8-10)	0,04
Тривалість лікування ГД, місяці	43 (23,5-83,2)	38 (23,3-70,4)	0,02
Тимчасовий судинний доступ, n (%)	11 (3,7%)	7 (18,4%)	<0,001
Kt/V	1,4 ± 0,18	1,32 ± 0,16	0,01
ІМТ, кг/м ²	26,8 (22,1-29,3)	27,5 (24,9-30,5)	0,25
Систолічний АТ, мм рт ст	140 (130-150)	150 (140-160)	0,01
Діастолічний АТ, мм рт ст	80 (75-85)	85 (80-90)	0,03
Гемоглобін, г/л	102,2 ± 11,6	98,3 ± 11,9	0,04
Лімфоцити, мм ³	1196 (865–3750)	988 (730–2290)	0,07
Альбумін, г/л	36,5 (34,1–41,6)	32,8 (30,7-34,6)	0,002
CONUT, бали	3 (2,5-3,5)	4 (3-5)	0,03
ПТГ, пг/мл	313,3 (159-457,5)	287,0 (94,4-384,9)	0,18
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,6 (1,4-2,1)	1,7 (1,4-2,1)	0,81
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,2 ± 0,21	2,2 ± 0,13	0,84
Загальний холестерин, ммоль/л	4,6 (4,2-5,2)	4,6 (3,7-5,7)	0,55
СРБ, мг/л	5,2 (4,6-11,3)	6,9 (7,1-15,8)	0,02
Вакциновані пацієнти, n (%)	112 (37,8%)	5 (13,2%)	0,003
Характеристика гострого періоду COVID-19			
Безсимптомний перебіг, n (%)	57 (19,3%)	3 (7,9%)	0,08
Симптоматичний перебіг без госпіталізації, n (%)	207 (69,9%)	16 (42,1%)	<0,001
Госпіталізація з необхідністю кисневої підтримки, n (%)	32 (10,8%)	19 (50,0%)	<0,001

Примітки: АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, СРБ – С-реактивний білок, ІМТ – індекс маси тіла, ПКС – постковідний синдром, ПТГ – паратиреоїдний гормон, CONUT – Controlling Nutritional Status scores.

Крім того, група померлих пацієнтів мала статистично значущо нижчі рівні Kt/V, гемоглобіну й альбуміну сироватки, більш виражену харчову недостатність та вищу концентрацію СРБ крові порівняно з ГД пацієнтами, які вижили. Вони також мали нижчий рівень вакцинації проти COVID-19 та вищу частоту тяжкого перебігу гострого періоду хвороби з необхідністю кисневої терапії (див. табл. 2).

Аналіз клінічних детермінант постковідної смертності за допомогою багатфакторного ре-

гресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса визначив, що на додаток до класичних факторів ризику, таких як старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, хронічне запалення, та недосягнення цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки достовірно підвищували ризик смерті в нашій когорті (табл. 3).

Таблиця 3

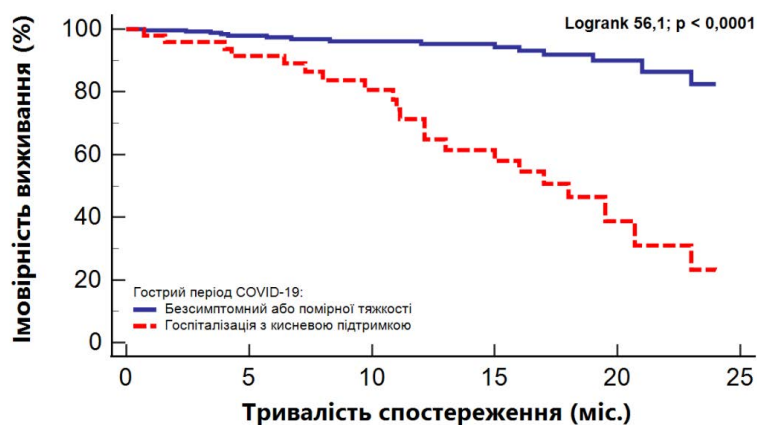
Фактори ризику загальної смертності ГД пацієнтів протягом 2 років спостереження після COVID-19 (багатофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса)

Показник	b	SE	Wald	p-значення	ВІП	95% ДІ
Старший вік	0,27	0,12	5,07	0,02	1,32	1,03; 1,66
Тривалість ГД	0,15	0,06	5,87	0,01	1,86	1,77; 1,97
Діабет	1,27	0,34	13,4	0,0003	3,57	1,81; 7,06
Індекс коморбідності Чарлсона	1,32	0,27	11,9	0,0002	4,22	2,11; 7,82
Цільовий рівень Kt/V	-14,9	5,26	7,99	0,004	0,74	0,68; 0,96
CONUT	0,42	0,64	4,16	0,05	1,66	1,08; 12,3
Цільовий рівень гемоглобіну	-0,18	0,05	4,56	0,04	0,87	0,66; 0,99
Тимчасовий судинний доступ	0,63	0,34	3,47	0,05	1,88	1,16; 3,68
Нескоригований АТ	0,39	0,14	4,93	0,02	1,37	1,03; 1,82
Підвищення СРБ	0,38	0,17	5,27	0,02	1,68	1,49; 1,95
Вакцинація проти COVID-19	-1,74	0,63	7,77	0,005	0,17	0,05; 0,61
Тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19	1,69	0,48	9,17	<0,0001	5,7	3,73; 7,89

Примітки: АТ – артеріальний тиск, ВІП – відношення шансів, ГД – гемодіаліз, ДІ – довірчий інтервал, СРБ – С-реактивний білок, b – бета-коефіцієнт регресійної моделі (сила та напрямок зв'язку між предиктором та змінною результату), SE – стандартна похибка коефіцієнту, Wald – критерій Вальда.

Найвища смертність, асоційована з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 спостерігалась після 11 місяців спостереження, тобто через 14

місяців після інфікування SARS-CoV-2 (HR 27,6; 95% ДІ 11,5; 65,8) (рис. 3).



Безсимптомний або помірної тяжкості	283	195	126	89	25	0
Госпіталізація з кисневою підтримкою	51	40	26	17	5	0

Рис. 3. Кумулятивне виживання ГД пацієнтів протягом двох років після COVID-19 залежно від тяжкості гострого періоду хвороби.

Смертність, асоційована з ПКС. Аналіз частоти та структури летальних випадків залежно від наявності ПКС не визначив достовірних відмінностей. Так, протягом 2 років спостереження заре-

єстровано 28 (12,6%) летальних випадків серед хворих з ПКС та 10 (8,9%) випадків в групі пацієнтів без ПКС ($\chi^2 = 0,99$; $p = 0,32$). Таблиця 4 деталізує структуру смертності залежно від наявності ПКС.

Таблиця 4

Структура смертності ГД пацієнтів протягом двох років спостереження, стратифікована за наявністю ПКС

Причина смерті	ГД пацієнти з ПКС (n = 28)	ГД пацієнти без ПКС (n = 10)	χ^2 ; р-значення
Усі фатальні кардіоваскулярні події	11 (39,3%)	5 (50%)	0,96; 0,33
Гостре порушення мозкового кровообігу	5 (17,9%)	1 (10%)	0,34; 0,56
Інфаркт міокарду	3 (10,7%)	2 (20%)	0,54; 0,46
Тромбоемболія легеневої артерії	3 (10,7%)	2 (20%)	0,54; 0,46
Інфекційні ускладнення, сепсис	6 (21,4%)	2 (20%)	0,008; 0,93
Гостра дихальна недостатність	6 (21,4%)	1 (10%)	0,62; 0,43
Онкологічні захворювання	3 (10,7%)	1 (10%)	0,004; 0,95
Шлунково-кишкова кровотеча	1 (3,6%)	1 (10%)	0,59; 0,44
Печінкова недостатність	1 (3,6%)	-	

Примітка: дані представлені як n (%)

Рівень смертності від усіх причин склав 0,13 (95% ДІ 0,08; 0,18) на 1 пацієнто-рік серед хворих з ПКС та 0,09 (95% ДІ 0,09; 0,16) серед пацієнтів без ПКС (p = 0,34). Аналіз Каплан-Мейєра також

не продемонстрував статистично значущої різниці у виживанні пацієнтів між групами (HR 1,69; 95% ДІ 0,87; 3,28) (рис. 4).

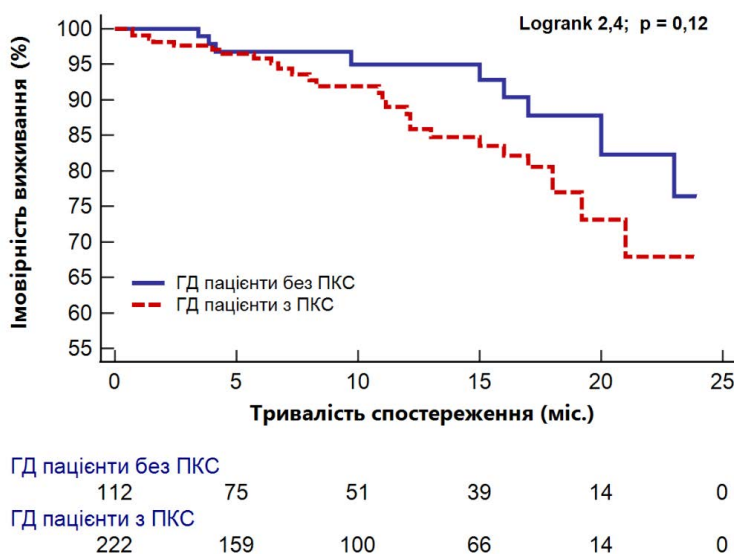


Рис. 4. Кумулятивне виживання ГД пацієнтів протягом двох років після COVID-19 залежно від наявності ПКС.

Обговорення. Це багатоцентрове, проспективне, когортне, лонгітудальне дослідження поглиблює уявлення про клінічні та лабораторні детермінанти постковідної смертності у пацієнтів з ХХН VГД. Кілька вперше отриманих даних відрізняють це дослідження від попередніх, підкреслюючи унікальний внесок нашої роботи. Попередні дослідження стосувались результатів аналізу смертності у період до 90 дня після діагностованого COVID-19 [3, 17, 18], з обмеженими даними щодо виживання після трьох місяців [11] та впливу ПКС на смертність цієї когорти хворих [11].

Наше дослідження продемонструвало, що у 62,9% ГД пацієнтів розвинувся ПКС, який асоціювався з вищим індексом коморбідності Чарлсона, більшою тривалістю лікування ГД, використанням тимчасового судинного доступу, нижчою адекватністю діалізу (Kt/V), анемією, підвищенням артеріального тиску, гіршим статусом харчування (CONUT), вищим рівнем системного запалення (CRP), нижчим рівнем вакцинації проти COVID-19 та тяжким перебігом гострого періоду хвороби. Отримані дані узгоджуються з результатами французького національного когортного до-

слідження [19] та результатами наших попередніх досліджень щодо факторів ризику ПКС у хворих на ХХН ВГД [4, 20, 21].

За результатами дворічного спостереження, кілька клінічних факторів було включено до багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса та визначено значущими детермінантами смертності після COVID-19. До них належать: старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недосягнення цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки. Визначені нами фактори ризику постковідної смертності узгоджуються з рядом опублікованих досліджень щодо 30-денної [11, 17, 18], 90-денної [12, 22] та смертності ГД пацієнтів протягом року [11]. В цих роботах чоловіча стать, похилий вік, тимчасовий судинний доступ, низький рівень гемоглобіну, підвищення СРБ, діабет та інші коморбідні стани визнані факторами ризику постковідної смертності у ГД пацієнтів. Проте, найбільш значущий статистичний зв'язок з ризиком смертності протягом двох років у нашій когорті мав тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки (HR 27,6; 95% ДІ 11,5; 65,8). Відповідно до отриманих нами результатів, Bouwmans et. al. нещодавно продемонстрували, що необхідність госпіталізації з приводу тяжкого перебігу COVID-19, є незалежним фактором ризику довготривалого ПКС з найбільшою кількістю симптомів, навіть у вакцинованих ГД пацієнтів [23]. Surme et. al. визначили, що потреба в госпіталізації у відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19 та інвазивна вентиляція легень асоціювалась зі збільшенням смертності протягом 1 року спостереження у загальній популяції хворих [24].

Викладені вище дані теоретично мали сприяти підвищенню ризику смертності у ГД пацієнтів з ПКС, оскільки його наявність статистично значущо асоціюється з різними негативними клінічними наслідками COVID-19, які можуть негативно впливати на якість та тривалість життя ГД пацієнтів [6, 12, 23]. Тим не менш, ми не знайшли достовірних відмінностей у рівні дворічної смертності між ГД пацієнтами з ПКС та без такого. Відсутність різниці можна пояснити кількома причинами. По-перше, питома вага перековідної коморбідності та адекватності ГД, можуть мати більше значення для рівня смертності, ніж наявність ПКС [3, 4, 20]. ГД пацієнти мають високий вихідний рівень коморбідних станів, таких як діабет, серцево-судинні захворювання та гіпертензія [25]. Діабет призводить до мікросудинних ускладнень, системного запалення та ураження легень незалежно від COVID-19 [26, 27], тоді як гіпертензія є незалежною причиною ризику серцево-судинних захворювань [28,

29]. Поєднання цих факторів у ГД пацієнтів є суттєвими детермінантами смертності і, відповідно, їх поєднанню з ПКС може істотно не змінювати і без того високий ризик смертності в цій когорті. По-друге, на відміну від загальної популяції, стан ГД пацієнтів регулярно монітується і встановлені порушення лікуються, що може зменшити потенційний вплив ПКС на смертність. Наприклад, легенева гіпертензія має значну поширеність (70%) у популяції пацієнтів з ПКС [30].

Оскільки рутинна клінічна практика щодо ведення ГД пацієнтів включає моніторинг і лікування серцево-судинних і легневих ускладнень, що, ймовірно, також може знижувати смертність. Насамкінець, наша когорта включала ГД пацієнтів, які вижили після гострої COVID-19 та характеризувалась достатньо низьким рівнем смертності (11,4%), що могло суттєво вплинути на результат. Подальші дослідження необхідні для визначення впливу ПКС на смертність ГД пацієнтів.

Це дослідження має кілька обмежень (систематичних похибок), які слід враховувати під час інтерпретації результатів. Хоча ми аналізували смертність протягом двох років, цього періоду може бути недостатньо для виявлення усіх можливих довготривалих наслідків ПКС. Для визначення факторів ризику смертності у дослідженні не враховувались соціально-економічний статус, медикаментозний супровід, комплаєнс і т.п., що також могло вплинути на отримані результати. Крім того, оцінка ПКС може бути суб'єктивною та залежати від індивідуальних оцінок пацієнтів, що могло вплинути на точність даних щодо діагностики ПКС.

Зазначені обмеження вказують на необхідність подальших досліджень за участі більшої когорти пацієнтів, з довшим періодом спостереження та врахуванням більшої кількості факторів для точного визначення впливу ПКС на смертність ГД пацієнтів.

Висновки:

1. У 62,9% хворих на ХХН ВГД сформувався ПКС.
2. Формування ПКС у ГД пацієнтів асоціювалось з вищим індексом коморбідності Чарлсона, більшою тривалістю лікування ГД, використанням тимчасового судинного доступу, нижчою адекватністю діалізу (Kt/V), анемією, підвищенням артеріального тиску, гіршим статусом харчування (CONUT), вищим рівнем системного запалення (СРБ), нижчим рівнем вакцинації проти COVID-19 та тяжким перебігом гострого періоду хвороби.
3. Детермінантами смертності у хворих на ХХН ВГД з ПКС були старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недосягнення цільового рівня артеріального тиску,

негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки.

4. Вакцинація та підтримання цільових рівнів показників моніторингу хворих на ХХН ВГД після COVID-19 мають вирішальне значення для покращення виживання цієї категорії хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідно-

го синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії» (реєстраційний номер дослідження 0122U000144).

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М.О.: ідея дослідження, керівництво роботою, рецензування та затвердження фінальної версії рукопису;

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

Остапенко Т.І., Снісар Л.М., Русев А.В., Шіфріс І.М.: курація пацієнтів, формування та робота з базою даних.

Література (References):

1. *Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al.* Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550.
2. *Ahbab E, Hasbal NB, Sevinc M, Basturk T, Sakaci T, Unsal A.* Factors Associated with Long-Term Survival in Maintenance Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Follow-Up Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(3):414-420. doi: 10.14744/SEMB.2022.76983.
3. *Tylicki L, Puchalska-Reglińska E, Tylicki P, Och A, Polewska K, Biedunkiewicz B, et al.* Predictors of Mortality in Hemodialyzed Patients after SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med.* 2022;11(2):285. doi: 10.3390/jcm11020285.
4. *Stepanova N, Korol L, Ostapenko T, Marchenko V, Belousova O, Snisar L, et al.* Pre-Infection Nutritional Status, Oxidative Stress, and One-Year-Long COVID Persistence in Patients Undergoing Hemodialysis: A Prospective Cohort Study. *Clin Pract.* 2024;14(3):892-905. doi: 10.3390/clinpract14030070.
5. *Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al; ERACODA Collaborators.* COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
6. *Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al.* Persistent Post-COVID-19 Syndrome in Hemodialyzed Patients-A Longitudinal Cohort Study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
7. *Corrêa HL, Deus LA, Araújo TB, Reis AL, Amorim CEN, Gadelha AB, et al.* Phosphate and IL-10 concentration as predictors of long-covid in hemodialysis patients: A Brazilian study. *Front Immunol.* 2022;13:1006076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1006076.
8. *Paneerselvam GS, Goh KW, Kassab YW, Farrukh MJ, Goh BH, Lua PL, et al.* Health-related quality of life of dialysis patients during early COVID-19 lockdowns: a snapshot from a public hospital in Malaysia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:992870. doi: 10.3389/fmed.2023.992870.
9. *Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ, Ródenas-Pascual Á, Guillem-Giménez E, Vercher-Narbona V, Piñón-Ruiz MJ, et al.* Impact of COVID-19 Pandemic on Health-Related Quality of Life and Physical Activity of Patients in Hemodialysis. *Healthcare (Basel).* 2022;10(11):2217. doi: 10.3390/healthcare10112217.
10. *Nadort E, Rijkers N, Schouten RW, Hoogeveen EK, Bos WJW, Vleming LJ, et al.* Depression, anxiety and quality of life of hemodialysis patients before and during the COVID-19 pandemic. *J Psychosom Res.* 2022;158:110917. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110917.
11. *Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al.* Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):432-441. doi: 10.1093/ckj/sfab248.
12. *Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Gorgulu N, Tonbul HZ, Eren N, et al.* The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1393-1405. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.017.
13. *Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. *Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al.* CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20(1):38-45.
15. *Copur S, Berkkan M, Basile C, Tuttle K, Kanbay M.* Post-acute COVID-19 syndrome and kidney dis-

- eases: what do we know? *J Nephrol.* 2022;35(3):795-805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y.
16. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, «long COVID») and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, «post-COVIDvac-syndrome»): Similarities and differences. *Pathol Res Pract.* 2023;246:154497. doi: 10.1016/j.prp.2023.154497.
 17. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
 18. Guinsburg AM, Jiao Y, Bessone MID, Monaghan CK, Magalhães B, Kraus MA, et al. Predictors of shorter- and longer-term mortality after COVID-19 presentation among dialysis patients: parallel use of machine learning models in Latin and North American countries. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):340. doi: 10.1186/s12882-022-02961-x.
 19. Belkacemi M, Baouche H, Gomis S, Lassalle M, Couchoud C; REIN registry. Long-lasting clinical symptoms 6 months after COVID-19 infection in the French national cohort of patients on dialysis. *J Nephrol.* 2022;35(3):787-793. doi: 10.1007/s40620-022-01295-z.
 20. Stepanova N, Rysyev A, Snisar L. Hemodialysis dose and long-term COVID-19 outcomes – a retrospective cohort study. *Eur J Clin Exp Med.* 2024;22(1):107–116. doi: 10.15584/ejcem.2024.1.21.
 21. Stepanova N, Driianska V, Rysyev A, Ostapenko T, Kalinina N. IL-6 and IL-17 as potential links between pre-existing hypertension and long-term COVID sequelae in patients undergoing hemodialysis: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep.* 2024;14(1):4968. doi: 10.1038/s41598-024-54930-z.
 22. Lugon JR, Neves PDMM, Pio-Abreu A, do Nascimento MM, Sesso R; COVID-19 HD-Brazil Investigators. Evaluation of central venous catheter and other risk factors for mortality in chronic hemodialysis patients with COVID-19 in Brazil. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(1):193-199. doi: 10.1007/s11255-021-02920-9.
 23. Bouwmans P, Malahe SRK, Messchendorp AL, Vart P, Imhof C, Sanders JF, et al; RECOVAC Consortium. Post COVID-19 condition imposes significant burden in patients with advanced chronic kidney disease: A nested case-control study. *Int J Infect Dis.* 2024;142:106990. doi: 10.1016/j.ijid.2024.106990.
 24. Serkan S, Gulsah T, Osman FB, Hindirin T, Betul C, Meltem Y, et al. Risk Factors and Predictors of 1-year Overall Mortality in Patients with COVID-19. *Med Bull Haseki.* 2022;60(5):439-446. doi:10.4274/haseki.galenos.2022.8501.
 25. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, Wainstein M, Johnson DW. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378-395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7.
 26. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019;15:1-15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1.
 27. Demikhova N, Yarmolenko O, Teslyk T, Bumeister V, Prykhodko O, Dmytruk S. The remodeling of lung under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020;27(1):45-9. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
 28. Lee TY, Sadatsafavi M. Lung function as independent predictor of cardiovascular disease risk: implications for practice and policy. *Thorax.* 2024;79(3):196-197. doi: 10.1136/thorax-2023-221166.
 29. Sereda VG, Salmistu SS, Merisalu EP, Demikhov OI, Yezhova OO, Bokova SI, et al. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: management and life quality. *Azerbaijan Med J.* 2024;1:103–110. doi: 10.34921/amj.2024.1.016.
 30. Taha HA, Elshafey BI, Abdullah TM, Salem HA. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egypt J Bronchol.* 2023;17(1):27. doi: 10.1186/s43168-023-00201-w.