



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина“
Катедра „Втора катедра по вътрешни болести“**

Д-р Румина Пламенова Шалева

**Предиктивни фактори и прогноза на пациенти с остра бъбречна
увреда при COVID-19**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен
„Доктор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.н.

Варна, 2025 г.

Дисертационният труд съдържа 210 страници и е онагледен с 10 таблици и 73 фигури. Литературната справка включва 327 литературни източника, всички на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Външни членове:

1. Проф. Д-р Емил Паскалев Димитров, д.м.н.
2. Доц. Д-р Александър Иванов Осиченко, д.м.
3. Проф. Д-р Бисер Кирилов Борисов, д.м.

Резервен външен член:

1. Доц. Д-р Едуард Емил Тилкиян, д.м.

Вътрешни членове:

1. Проф. Д-р Валентина Христова Маджова, д.м.
2. Проф. Д-р Димитричка Дучева Близнакова, д.м.

Резервен вътрешен член:

1. Доц. Д-р Добрин Николов Паскалев, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 27.03.2025г. в УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ – Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	7
РЕЗУЛТАТИ	11
ОБСЪЖДАНЕ	47
ИЗВОДИ	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
ПРИНОСИ	60
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	61

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ – артериална хипертония

АЛАТ – аланин-аминотрансфераза

АСАТ – аспартат-аминотрансфераза

БТЕ – белодробна тромбоемболия

ГГТ – гама-глутамилтрансфераза

Д-димер – продукт от разграждането на фибрина

ЗД – захарен диабет

KDIGO – „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“

ЛДХ – лактатдехидрогеназа

ОБУ – остра бъбречна увреда

ОМИ – остър миокарден инфаркт

ОМСИ – остър мозъчно-съдов инцидент

СЗО – Световна здравна организация

CRP – С-реактивен протеин

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Появата на новия коронавирус SARS-CoV-2 в края на 2019 г. в Ухан, Китай, постави началото на глобална здравна криза без прецедент в съвременната история [313]. В рамките на няколко седмици инфекцията се разпространи на всички континенти. Това наложи на 30 януари 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) да обяви извънредна ситуация в общественото здравеопазване от международно значение. На 11 март същата година заболяването COVID-19 бе характеризирано като пандемия [308]. До края на 2022 г. повече от 600 милиона души по света са били диагностицирани с COVID-19, а над 6.5 милиона са починали [137]. Въпреки наличието на ваксини и терапевтични средства, пандемията продължава да оказва сериозно влияние върху глобалната заболеваемост, смъртност и здравни системи [188]. Първоначално COVID-19 беше възприеман предимно като остро респираторно заболяване, но натрупаните данни категорично показаха неговия мултисистемен характер [94]. SARS-CoV-2 използва ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) като основен рецептор за навлизане в клетките. ACE2 се експресира не само в белите дробове, но и в сърцето, съдовия ендотел, гастроинтестиналния тракт и бъбреците [102]. Това обяснява широкия спектър извънбелодробни прояви на инфекцията – от кардиоваскуларни и неврологични до гастроинтестинални и нефрологични усложнения [85]. Сред тези прояви особено място заема острата бъбречна увреда (ОБУ), която се утвърди като едно от най-честите и клинично значими усложнения при хоспитализирани пациенти с COVID-19 [201]. Доклади от първите епидемични вълни в Китай съобщават за относително ниска честота на ОБУ – около 5–7% [49]. Впоследствие обаче големи изследвания от Европа и Северна Америка показват значително по-високи стойности – 20–40% от пациентите в болница и до 50–70% от тези в интензивни отделения [10–13]. Наличието на ОБУ при пациенти с COVID-19 е свързано с многократно повишен риск от летален изход. Проучвания от САЩ и Европа съобщават, че смъртността при пациенти с ОБУ достига 35–60%, а при нужда от диализа надхвърля 70% [14–16]. ОБУ се утвърждава като независим рисков фактор за неблагоприятен изход, дори след отчитането на възраст, коморбидности и тежест на белодробното засягане [45]. Въпреки напредъка в терапията, включително прилагането на кортикостероиди, антивирусни средства и имуномодулатори, честотата на бъбречно увреждане при критично болни пациенти остава висока [18–20].

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Да се определи честотата и независимите предиктори за остра бъбречна увреда при хоспитализирани пациенти с лабораторно потвърден COVID19 и да се оцени влиянието на ОБУ върху ключови клинични изходи по време на хоспитализацията.

2.2. Задачи

- 1) Да се опише кохортата с валидни лабораторни данни (≈ 430 пациенти): възраст, пол, коморбидности, клинични белези при прием, лабораторни показатели, усложнения, лечебни интервенции.
- 2) Да се определи честотата и стадирането на ОБУ по KDIGO (2012) в цялата кохорта и по подгрупи.
- 3) Да се сравнят пациентите с ОБУ срещу без ОБУ по базови характеристики и ранни лабораторни маркери.
- 4) Да се идентифицират независимите предиктори за развитие на ОБУ чрез мултивариантен анализ.
- 5) Да се оцени прогностичната стойност на избрани биомаркери чрез ROCанализ (AUC и оптимални прагови стойности).
- 6) Да се оцени ефектът на ОБУ върху вътреболничната смъртност и продължителността на хоспитализация.
- 7) По резултатите да се предложи компактен клиничен рисков профил/скор за ранно стратифициране на риска от ОБУ.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.

3.1. Дизайн на проучването

Настоящата работа представлява ретроспективно наблюдателно едноцентрово клинично проучване, обхващащо пациенти с лабораторно потвърдено заболяване COVID-19. Всички случаи са хоспитализирани в университетска болница от трето ниво, която разполага със специализирани отделения по нефрология и интензивно лечение. Данните са извлечени от електронната болнична информационна система и медицинските досиета. Периодът на включване обхваща януари 2020 г. – декември 2023 г., което позволява проследяване на няколко последователни пандемични вълни и динамиката в клиничните подходи.

3.2. Популация и критерии за селекция

От общо 3980 хоспитализирани пациенти с COVID-19 през изследвания период е извършен случаен подбор, при който в анализа са включени 436 пациенти. Използването на случаен подбор има за цел да осигури представителност на извадката и да редуцира риска от систематични отклонения.

3.2.1. Критерии за включване

- възраст ≥ 18 години;
- доказана SARS-CoV-2 инфекция (PCR или бърз антигенен тест);
- наличие на базови лабораторни показатели при прием.

3.2.2. Критерии за изключване

- пациенти, провеждащи хронично бъбречно-заместително лечение (хемодиализа или перитонеална диализа) преди хоспитализацията;
- бъбречно трансплантирани пациенти;
- случаи без ключови променливи (например липса на серумен креатинин при прием).

По този начин е формирана хомогенна кохорта, подходяща за анализ на бъбречните усложнения при COVID-19.

3.3. Променливи и дефиниции

3.3.1. Демографски данни

Регистрирани са възраст (като непрекъсната променлива и като категорична по възрастови групи) и пол (като „Мъж“/„Жена“).

3.3.2. Коморбидности

Анализирани са артериална хипертония (АХ), захарен диабет (ЗД) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). ХБЗ е регистрирано за целите на описателната статистика, но не е използвано като предиктор в комбинирания модел за риск от ОБУ, поради потенциално смесване на хронична и остра бъбречна дисфункция.

3.3.3. Клинични белези при прием

Оценени са наличие на фебрилитет, образно потвърдена пневмония, дихателна недостатъчност (дефинирана като $SpO_2 < 90\%$ на атмосферни условия), както и необходимост от лечение в интензивно отделение и механична вентилация. Проследени са и усложнения по време на хоспитализацията – белодробна тромбоемболия (доказана чрез КТ), остър миокарден инфаркт (ОМИ) и остър мозъчно-съдов инцидент (ОМСИ).

3.3.4. Лабораторни показатели

При прием са анализирани стандартните хематологични и биохимични показатели: левкоцити, лимфоцити, тромбоцити, CRP, феритин, D-димер, LDH, фибриноген, урея, серумен креатинин, както и чернодробни ензими (ASAT, ALAT, GGT).

3.3.5. Клинична тежест при прием

Степента на заболяването е категоризирана като „средна“, „тежка“ и „критична“ съгласно препоръките на СЗО и NIH (National Institutes of Health).

3.3.6. Основно събитие и изходи

Основното наблюдавано събитие е остра бъбречна увреда (ОБУ), дефинирана по KDIGO (2012) чрез серумен креатинин (повишение $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ за 48 часа или $\geq 1,5$ пъти спрямо

изходната стойност в рамките на 7 дни). Диурезният критерий не е приложен поради липса на систематично събрани данни.

Като клинични изходи са проследени вътреболничната смъртност (починал/оцелял до изписване) и продължителността на хоспитализацията (дни от прием до изписване/смърт).

3.3.7. Групи пациенти

От 436 включени пациенти 94 (21,6%) развиват ОБУ, докато 342 (78,4%) не развиват ОБУ. Двете групи са сравнени по демографски, клинични и лабораторни показатели, както и по основните клинични изходи. Това разпределение позволява надеждна оценка на рисковите фактори и прогностичната стойност на бъбречните усложнения при COVID-19.

3.4. Статистически анализ

Количествените променливи са описани като средна \pm стандартно отклонение или медиана (IQR), в зависимост от разпределението, проверено визуално и чрез теста на Shapiro-Wilk. Категориалните променливи са представени чрез абсолютни стойности и относителни дялове.

Разликите между групите са изследвани с t-тест за независими извадки при нормално разпределение или Mann-Whitney U тест при отклонение от нормалността. За категориални показатели е използван χ^2 тест на Pearson, а при ниски честоти – точният тест на Fisher.

Еднофакторната логистична регресия е приложена за оценка на връзката между отделните предиктори и риска от развитие на ОБУ, както и на вътреболнична смъртност. Резултатите са представени като коефициенти на шанс (OR) с 95% доверителни интервали.

Многофакторните анализи са проведени с логистична регресия, като е използвана L1-регуляризация (LASSO) с петкратна стратифицирана крос-валидация за избор на оптимален модел. L1 регуляризацията позволява автоматичен избор на значими

променливи чрез зануляване на несъществени коефициенти и създава по-компактен, интерпретируем модел.

Прогностичната стойност на моделите е оценена чрез ROC анализ (AUC и 95% CI чрез bootstrap с 1000 репликации), индекс на Youden за оптимален праг, чувствителност и специфичност. При небалансирани изходи е използван Precision–Recall анализ с изчисляване на Average Precision (AP). Калибрацията е проверена чрез Brier score и калибрационни криви по децили. Клиничната приложимост е оценена чрез decision-curve анализ за нетна полза при различни прагови стойности.

Данните са обработени статистически чрез Jamovi и SPSS 27, като са използвани описателни показатели за количествени и качествени променливи и са представени в табличен и графичен вид.

Проучването се извърши с разрешение на Комисията по Етика на Научните Изследвания при МУ-Варна с Протокол/Решение № 119/21.07.2022г.

IV. РЕЗУЛТАТИ.

4.1. Характеристика на изследваната кохорта

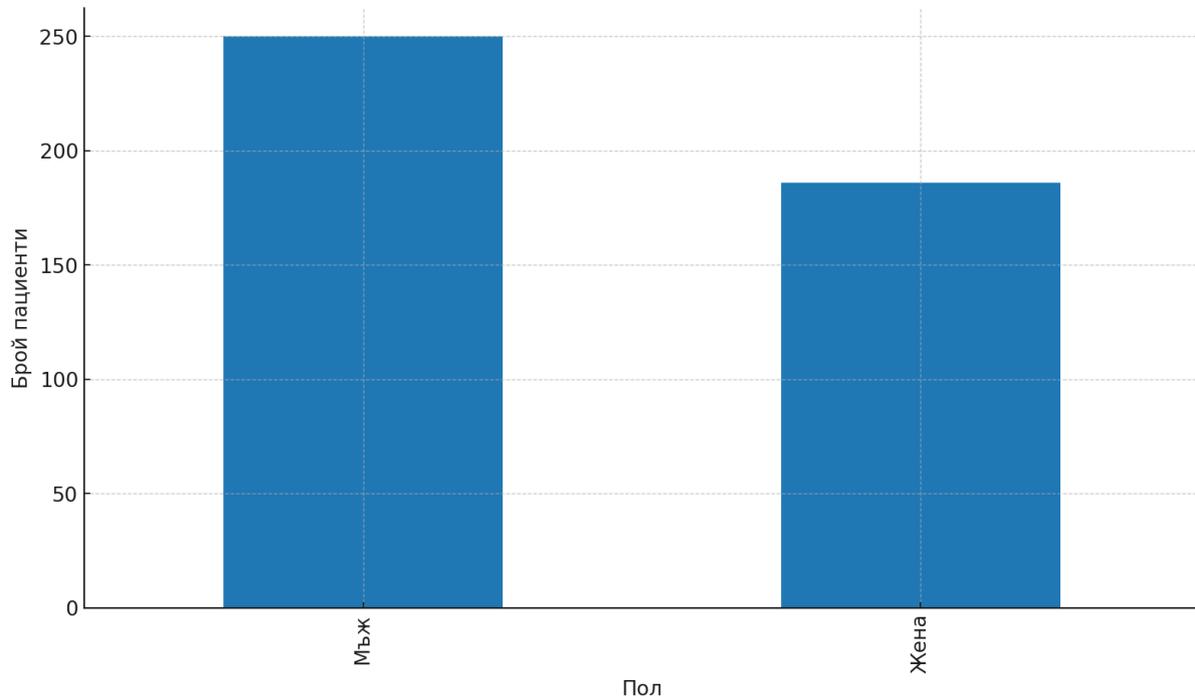
Изследваната кохорта включва 436 последователни хоспитализации на пациенти с лабораторно потвърден COVID-19 в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за периода 2020–2023 г. Пациентите отразяват типичния профил на болнично лекуваните по време на пандемията – преобладаващи случаи в напреднала възраст, висока честота на коморбидности и значителен дял среднотежки и тежки форми на заболяването. При всички включени са налични пълни лабораторни данни при прием, което осигурява надеждност на анализа.

Основните демографски и клинични характеристики са обобщени в таблица 1. Медианната възраст на цялата група е 67 години (IQR 58–75), а мъжете представляват 57,1%. Коморбидностите са чести – артериална хипертония при 73,6% и захарен диабет при 31,4%. Честотата на остра бъбречна увреда при постъпване е 21,6%, а вътреболничната смъртност 16,7%.

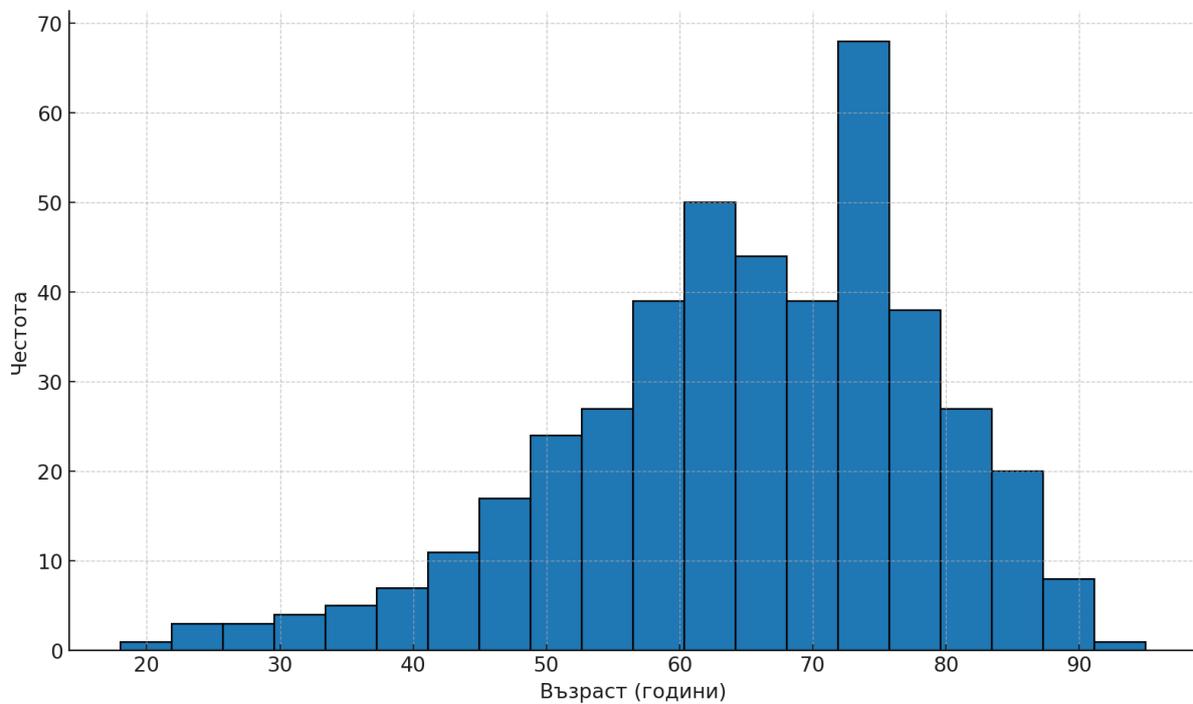
Показател	Стойност
Брой пациенти	436
Медиана възраст (IQR)	67 (58–75)
Пол (Мъже %)	57.1%
Пол (Жени %)	42.7%
Артериална хипертония (%)	73.6%
Захарен диабет (%)	31.4%
ОБУ (%)	21.6%
Смъртност (%)	16.7%
Медиана времетраене на хоспитализация (дни)	7 (5–10)

Табл. 1. Базови характеристики на кохортата при прием.

Фиг. 1 представя разпределението по пол, при което се наблюдава лек превес на мъжете. Възрастовото разпределение е показано на Фиг. 2, като най-голяма концентрация има между 60 и 75 години.

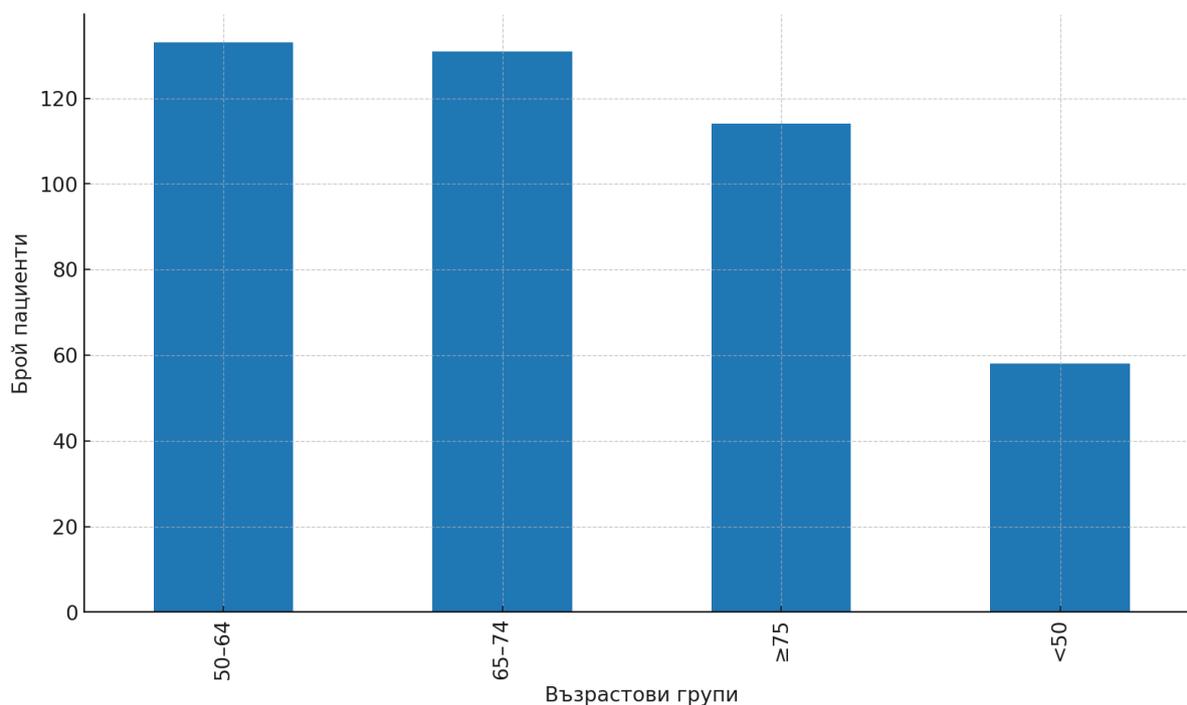


Фиг. 1. Разпределение по пол



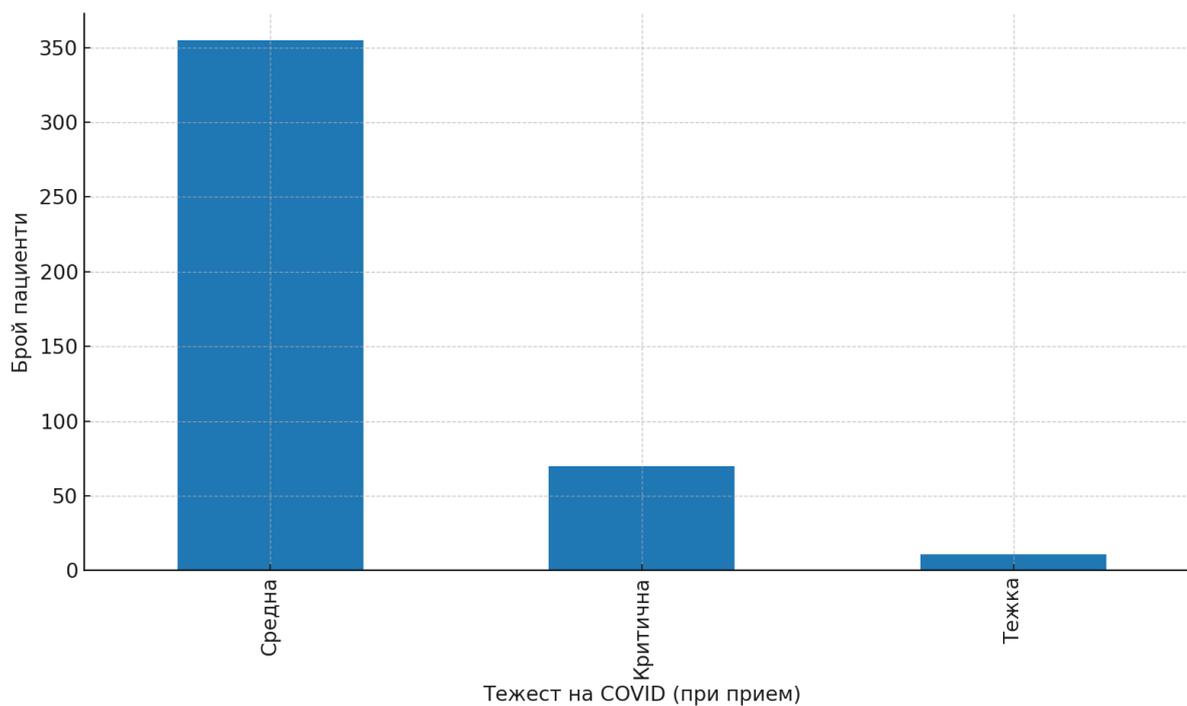
Фиг. 2 Хистограма на възрастта

При разпределение по възрастови групи (Фиг. 3) най-малкият дял е при пациентите под 50 години, докато тези над 65 години формират повече от половината от извадката.



Фиг. 3 Възрастови групи

Белодробното засягане е водеща клинична находка при прием. Образно потвърдена пневмония е установена при 92,4% от всички пациенти, а дихателна недостатъчност – при 70,2%. Необходимост от интензивно лечение е регистрирана при 3,2%, а от механична вентилация – при 1,6%. Разпределението по клинична тежест е показано на Фиг. 4. При 81,4% заболяването е определено като средно тежко, при 2,5% – тежко, а при 16,1% – критично.



Фиг. 4 Клинична тежест при прием

Лабораторният профил при прием е представен в таблица 2. Наблюдава се изразен системен възпалителен отговор – високи стойности на CRP (медиана 113 mg/L), LDH (649 U/L), феритин (641 ng/mL) и фибриноген (5,7 g/L). Бъбречните показатели са в нормални граници при повечето пациенти към момента на постъпване (урея 7,4 mmol/L, креатинин 91 μ mol/L). Чернодробните ензими са умерено повишени. Данните очертават характерен възпалителен и коагулационен профил, типичен за хоспитализираните с COVID-19.

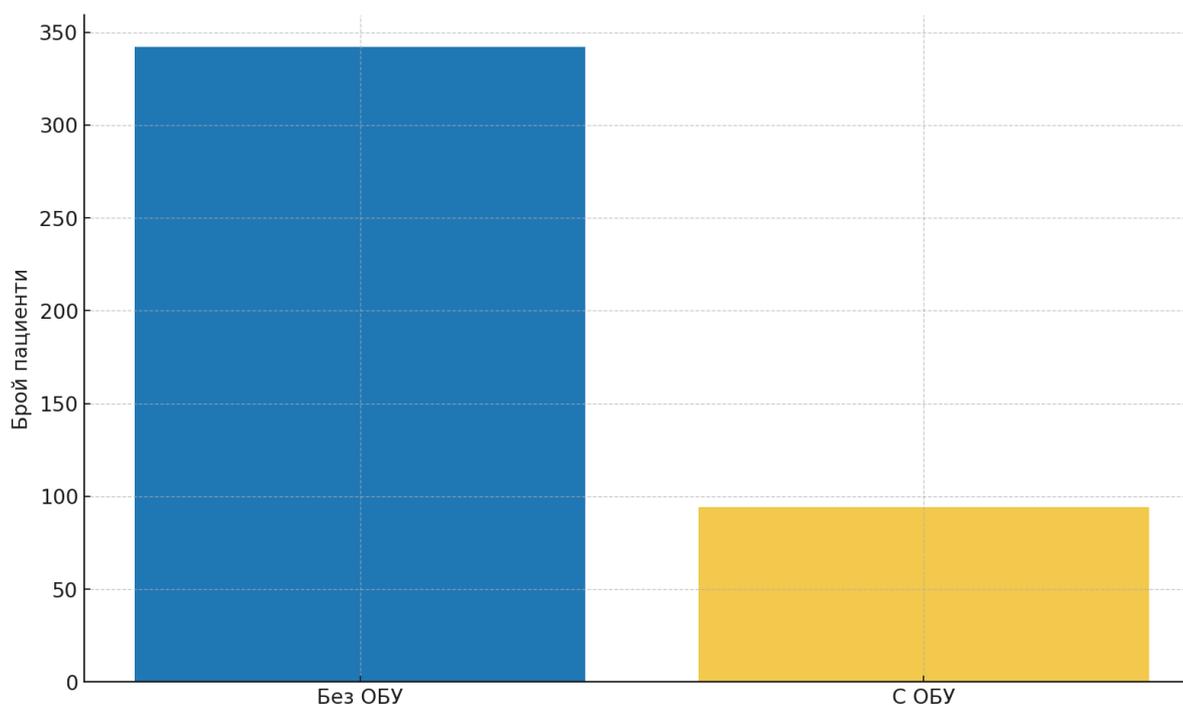
Лабораторни показатели при прием	Медиана (IQR); n
Левкоцити (10^9 /л)	7.6 (5.7–10.6); n=436
Лимфоцити (10^9 /л)	1.1 (0.8–1.6); n=435
Тромбоцити (10^9 /л)	225.5 (167.0–305.0); n=436
CRP (mg/L)	113.0 (51.7–171.6); n=432
Фибриноген (g/L)	5.3 (4.4–6.3); n=396
D-димер (mg/L)	0.5 (0.3–0.8); n=358
ЛДХ (U/L)	647.0 (482.0–876.8); n=408
Феритин (ng/mL)	623.1 (319.9–1110.2); n=389
Урея (mmol/L)	7.0 (5.1–11.4); n=427

Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	88.0 (69.5–120.0); n=435
АСАТ (U/L)	40.0 (27.0–62.0); n=433
АЛАТ (U/L)	29.6 (19.5–54.3); n=434
ГГТ (U/L)	55.0 (30.0–116.0); n=421

Табл. 2 Лабораторен профил при прием

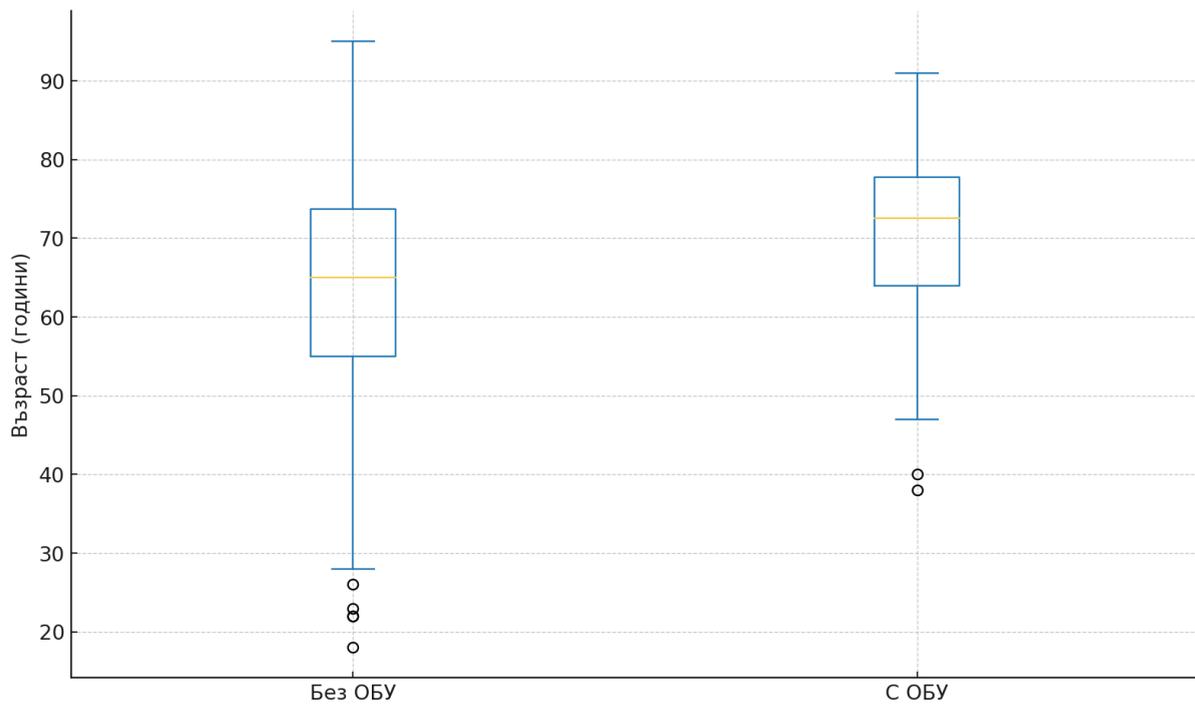
4.2. Фактори при прием, свързани със шанса за ОБУ

При постъпването на пациентите 94 от 436 души отговарят на критериите за остра бъбречна увреда (ОБУ), което представлява 21,6% от изследваната популация (Фиг. 5). Това потвърждава, че приблизително всеки пети хоспитализиран с COVID-19 има данни за нарушена бъбречна функция още при прием.



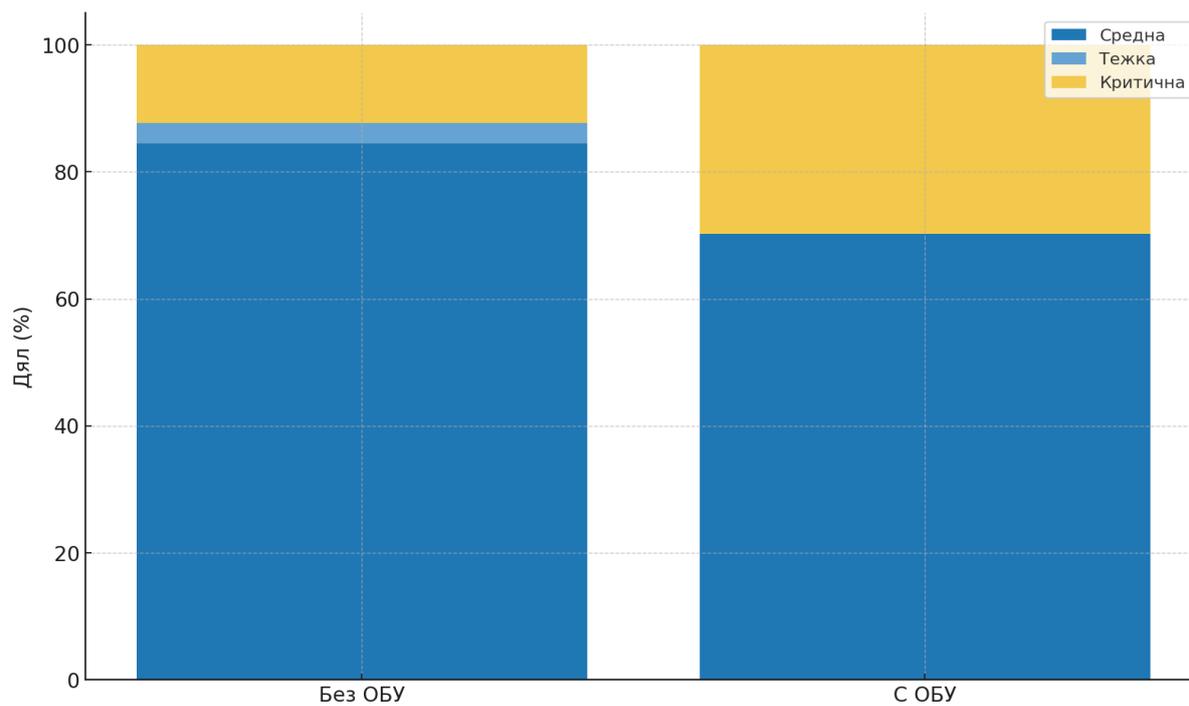
Фиг. 5 Честота на остра бъбречна увреда при прием

Възрастта е основен детерминант за развитие на ОБУ. Пациентите с бъбречно увреждане са с медиана 74 години (IQR 67–80) срещу 64 години (IQR 54–74) при останалите ($p < 0,001$) (Фиг. 6). Повишаването на възрастта е свързано с рязко увеличение на риска, което подчертава значението на напредналата възраст като доминиращ фактор за бъбречно засягане.



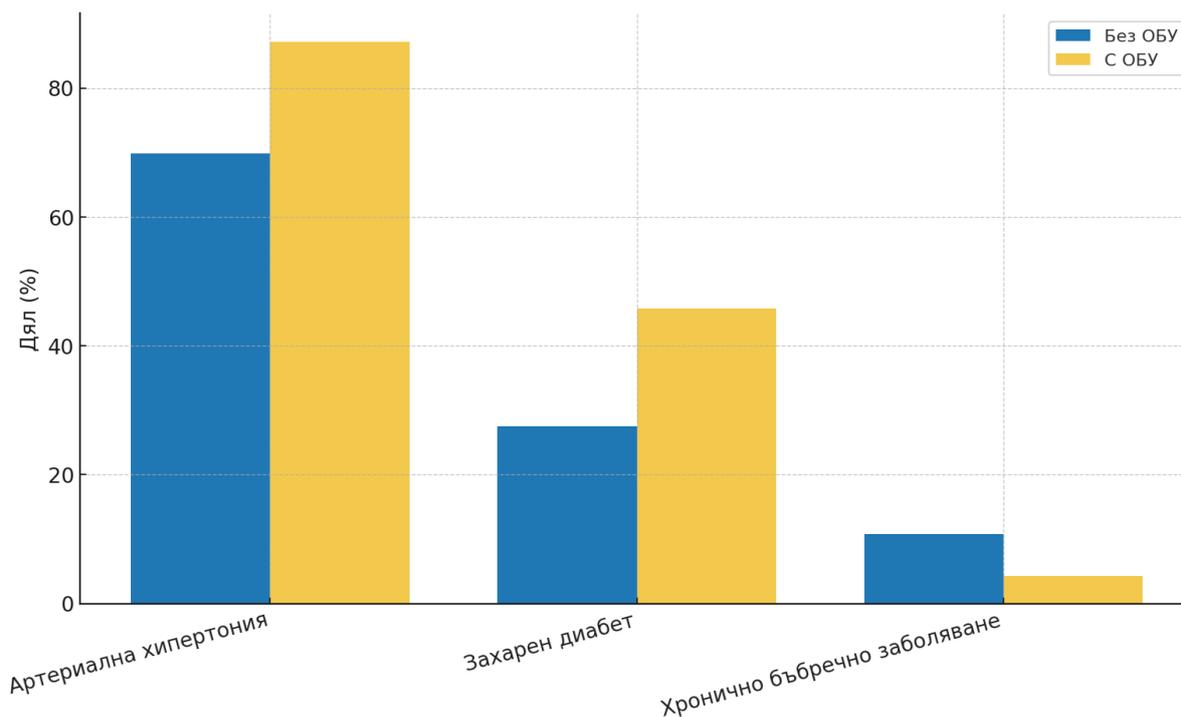
Фиг. 6 Възраст по групи ОБУ

Клиничната тежест при прием показва ясно различие между групите (Фиг. 7). Пациентите без бъбречно увреждане са предимно със средна тежест, докато при тези с ОБУ се наблюдава значително по-висок дял на критични състояния. Тази зависимост потвърждава връзката между тежестта на системното заболяване и вероятността за бъбречно усложнение.



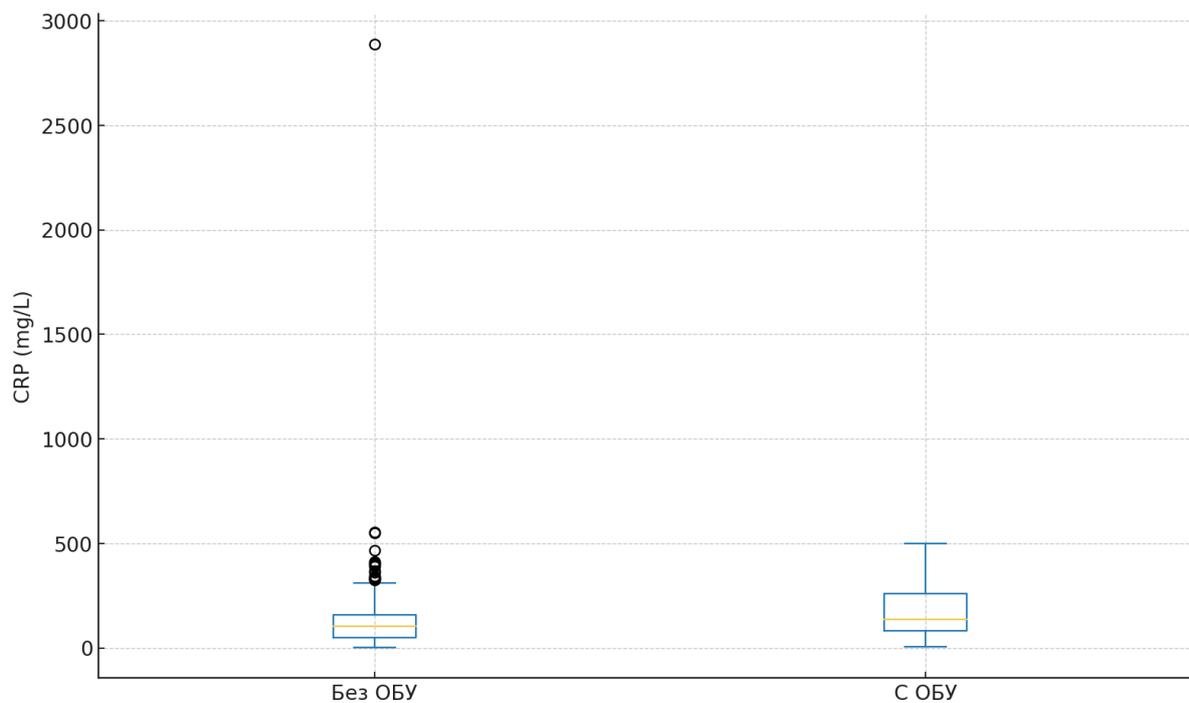
Фиг. 7 Клинична тежест на COVID-19 по групи ОБУ

Анализът на придружаващите заболявания (Фиг. 8) показва, че артериалната хипертония и захарният диабет са съществени предиктори за наличие на ОБУ. Хипертонията е регистрирана при 60,9% от пациентите с ОБУ спрямо 47,9% от тези без увреда ($p=0,04$), а диабетът – при 33,7% срещу 19,1% ($p=0,004$). Хроничното бъбречно заболяване не показва значима разлика ($p=0,23$), което вероятно се дължи на по-ранната хоспитализация и редовното нефрологично проследяване при тази група.



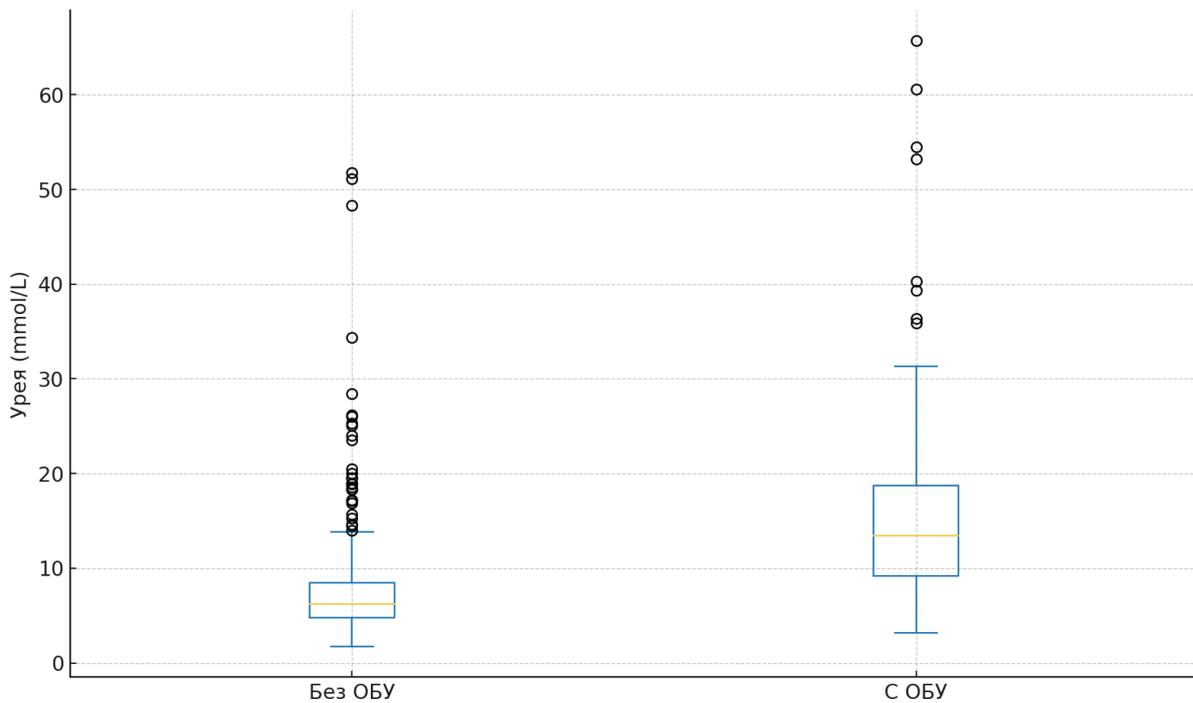
Фиг. 8 Коморбидности при пациенти с и без ОБУ (АХ, ЗД, ХБЗ)

Лабораторните показатели при прием ясно разграничават пациентите с и без ОБУ. CRP е значително по-висок при ОБУ (106,4 mg/L срещу 53,5 mg/L; $p < 0,001$), което отразява по-интензивен възпалителен процес (Фиг. 9).

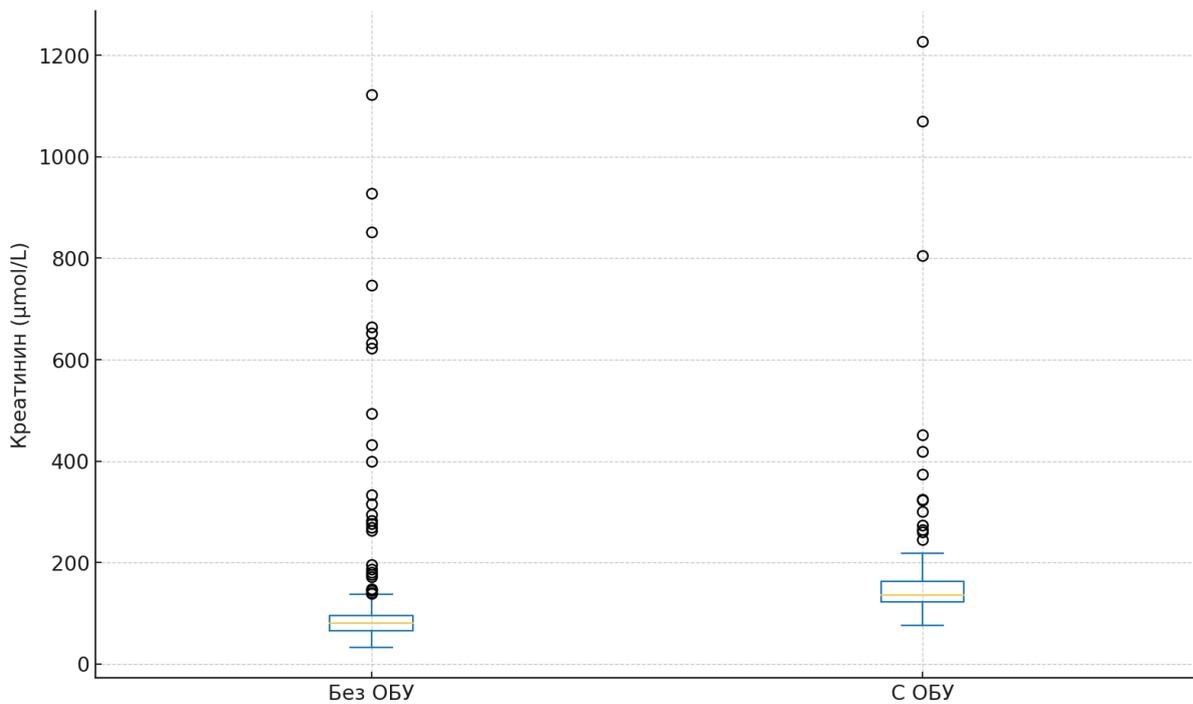


Фиг. 9 CRP при прием по групи ОБУ

Уреята и креатининът също са силно повишени – медиана на уреята 13,9 mmol/L срещу 6,3 mmol/L ($p < 0,001$), а на креатинина 124 $\mu\text{mol/L}$ срещу 81 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$) (Фиг. 10 и Фиг. 11). Разликите показват, че при голяма част от пациентите бъбречното увреждане се развива още в ранните етапи на инфекцията.



Фиг. 10 Урея при прием по групи ОБУ



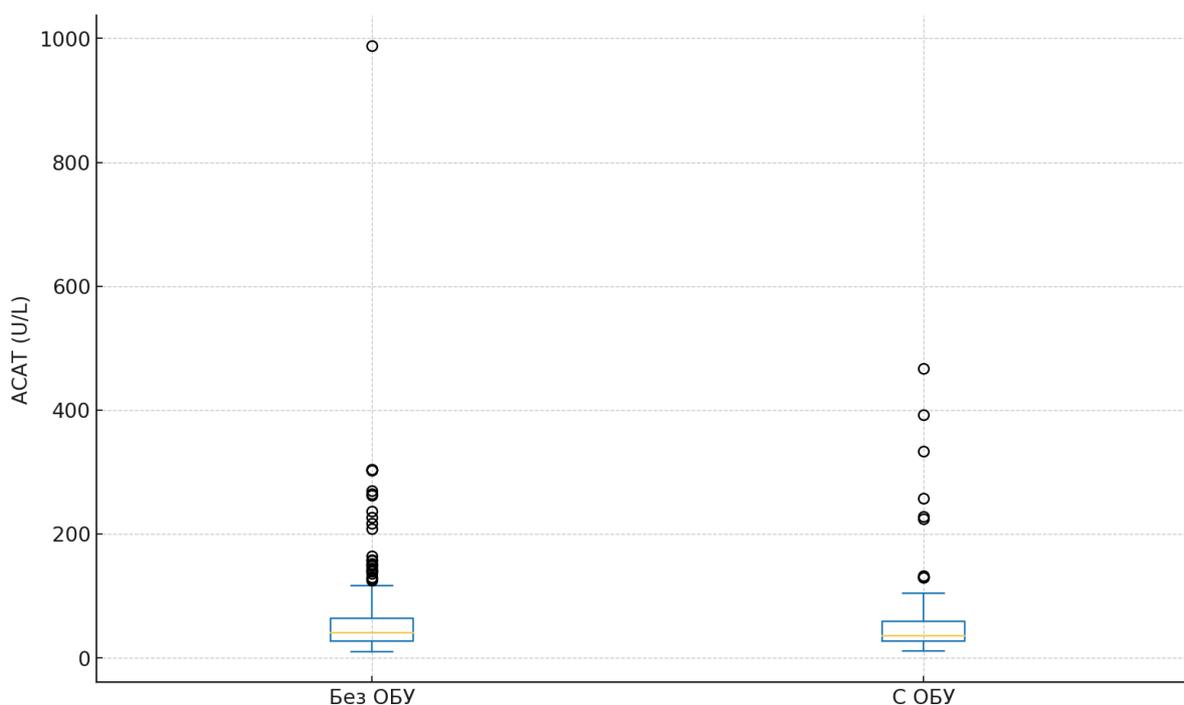
Фиг. 11 Креатинин при прием по групи ОБУ

Показателите на коагулацията и чернодробната функция също демонстрират промени, но с по-умерена изразеност. D-димерът е по-висок при ОБУ – медиана 0,6 mg/L срещу 0,5 mg/L ($p=0,026$) (Табл. 3), което свидетелства за активация на фибринолизата.

Показател	Без ОБУ (медиана, IQR)	С ОБУ (медиана, IQR)	p (Mann-Whitney U)
D-димер (mg/L)	0.5 (0.3–0.7)	0.6 (0.4–0.9)	0.0264

Табл. 3 Д-Димер при прием по групи ОБУ

Аспартат-аминотрансферазата (АСАТ) е повишена при ОБУ – 50 U/L срещу 39 U/L ($p=0,001$) (Фиг. 12), което подсказва наличие на мултиорганно засягане.



Фиг. 12 АСАТ при прием по групи ОБУ

При хематологичните показатели се установяват по-високи стойности на левкоцити при ОБУ ($10,3 \times 10^9/\text{л}$ срещу $7,0 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,004$), докато лимфоцитите имат леко по-ниски стойности, без статистическа значимост (Табл. 4). Налице е типичен възпалителен профил с левкоцитоза и относителна лимфопения.

Показател	Без ОБУ (медиана, IQR)	С ОБУ (медиана, IQR)	p (Mann-Whitney U)
Левкоцити ($10^9/\text{л}$)	7.0 (5.7–9.5)	10.3 (6.4–14.2)	0.0000

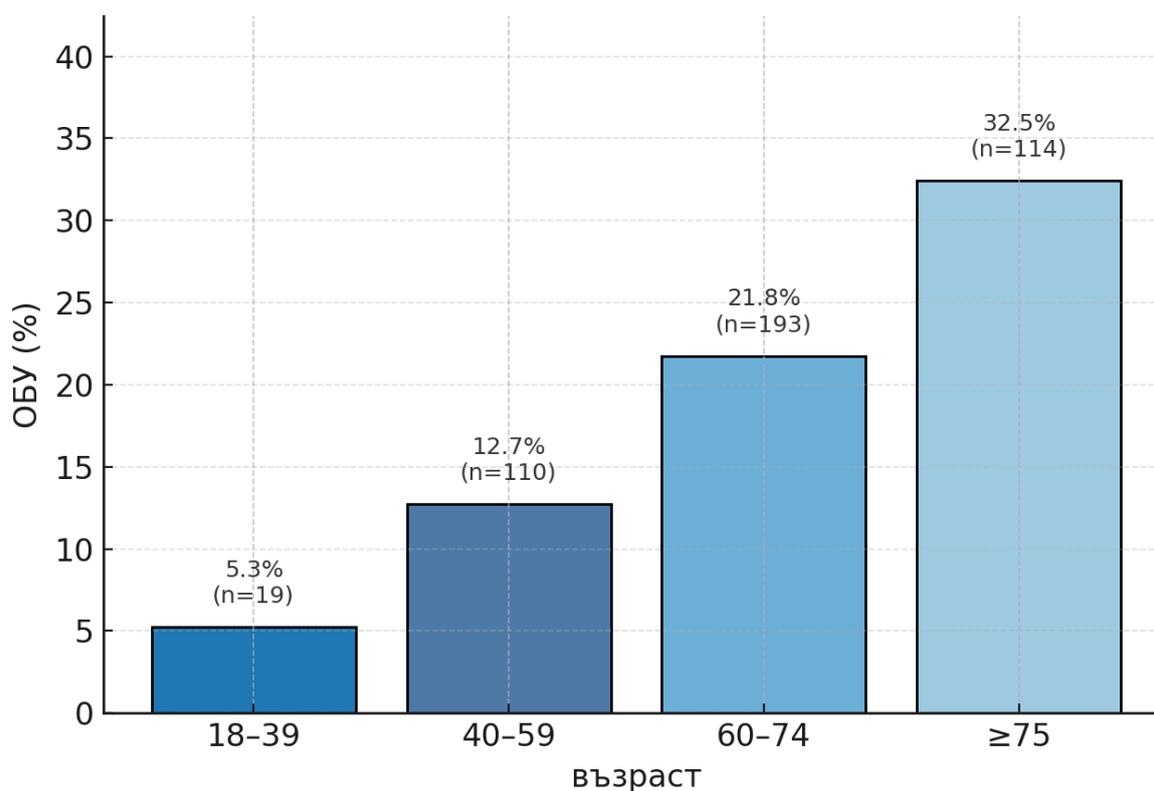
Лимфоцити ($10^9/\text{л}$)	1.1 (0.8–1.6)	1.0 (0.7–1.5)	0.3428
-------------------------------	---------------	---------------	--------

Табл. 4 Левкоцити и лимфоцити при прием по групи ОБУ

Обобщено, пациентите с остра бъбречна увреда при прием се характеризират с напреднала възраст, наличие на артериална хипертония и захарен диабет, по-високи стойности на възпалителни и коагулационни маркери и с изразени промени в показателите на бъбречната функция.

4.3. Остра бъбречна увреда: честота и профил при постъпване

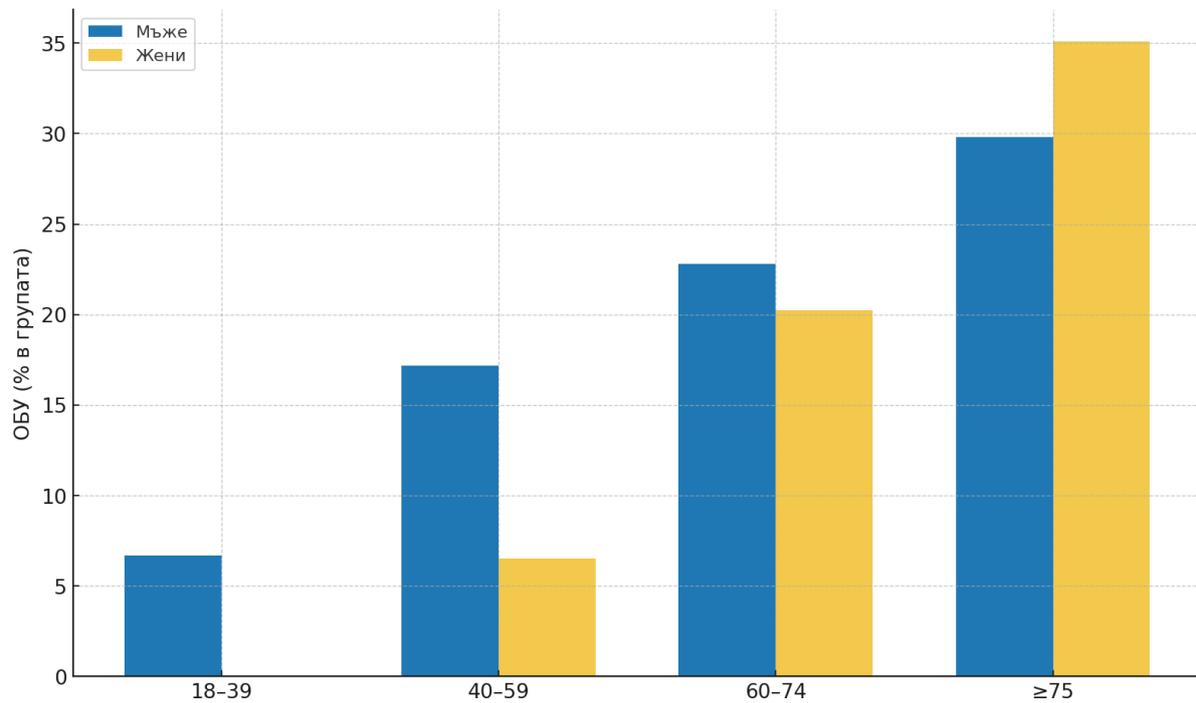
В изследваната кохорта честотата на остра бъбречна увреда е 21,6%, като 94 от общо 436 пациенти отговарят на критериите за диагноза при постъпването. Разпределението по възрастови групи показва ясна зависимост между напредналата възраст и риска от бъбречно засягане (Фиг. 13). При пациентите под 50 години честотата е под 10%, докато при тези над 75 години достига 34%.



Фиг. 13 Честота на ОБУ по възрастови групи

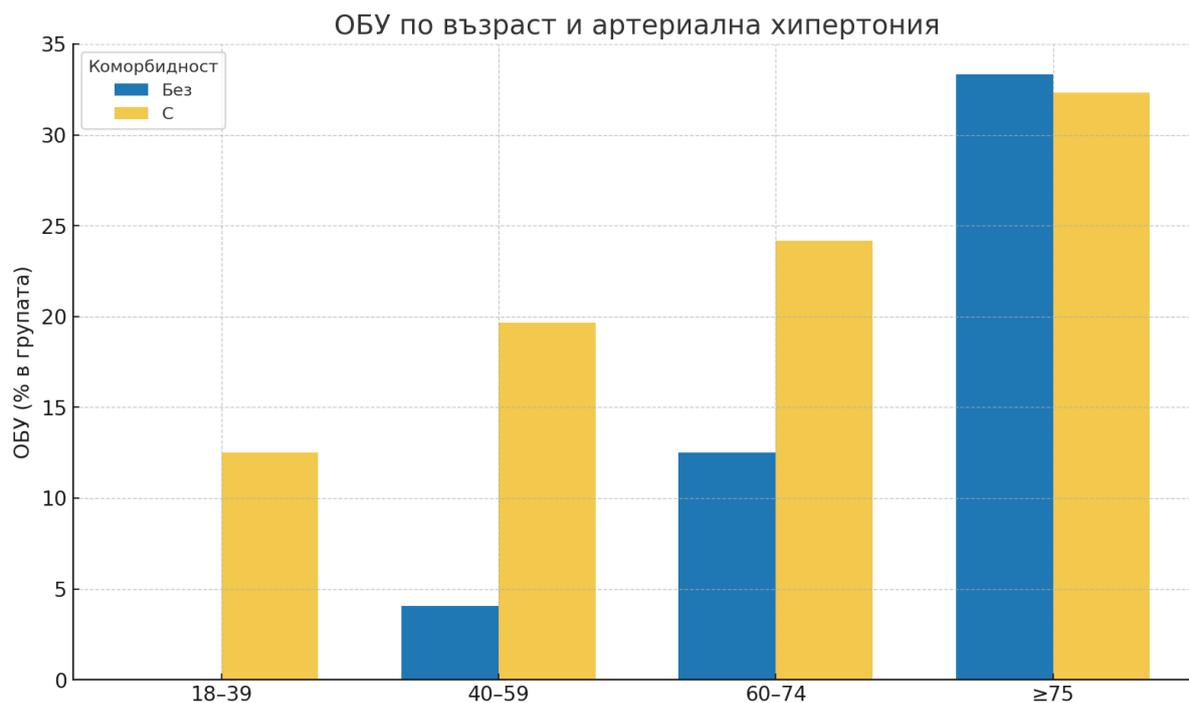
При стратификация по пол (Фиг. 14) мъжете имат по-висока честота на ОБУ във всички възрастови категории, особено изразена след 60-годишна възраст. Този модел отразява

комбинирания ефект на пола и възрастта, при който възрастните мъже са най-уязвимата група.



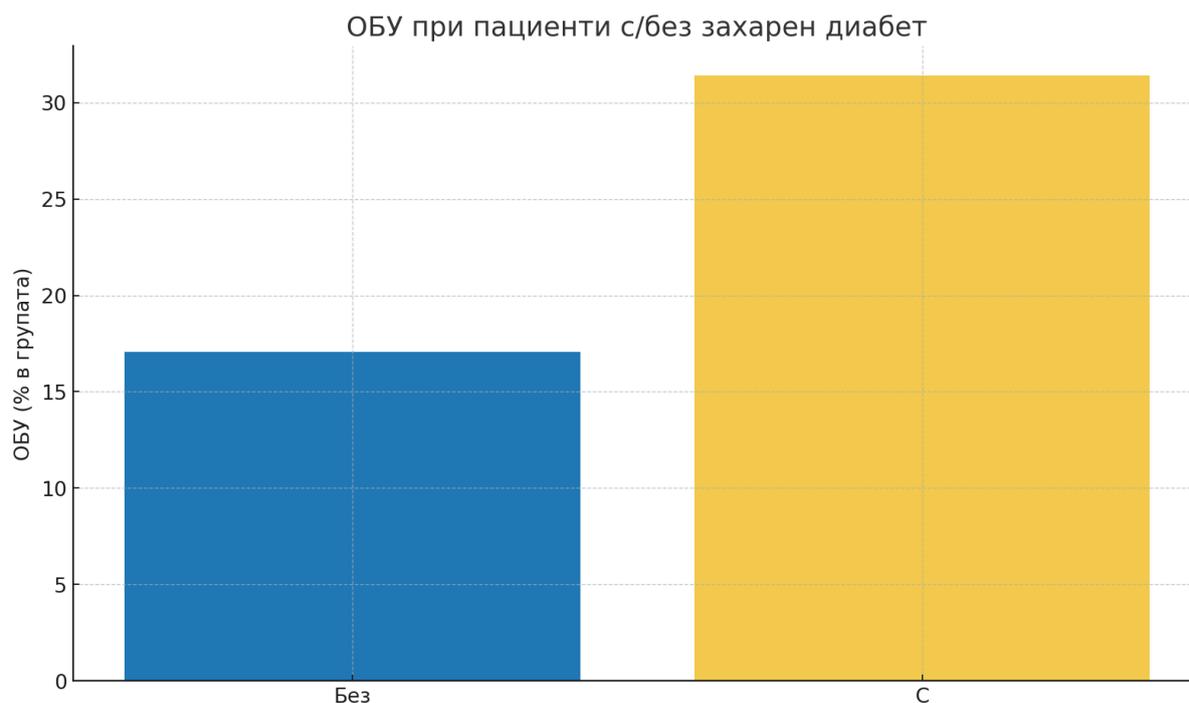
Фиг. 14 Честота на ОБУ по възрастови групи и пол

Коморбидностите играят съществена роля за честотата на бъбречно увреждане. При пациентите с артериална хипертония рискът от ОБУ е значително по-висок, като зависимостта се запазва и след корекция по възраст (Фиг. 15).



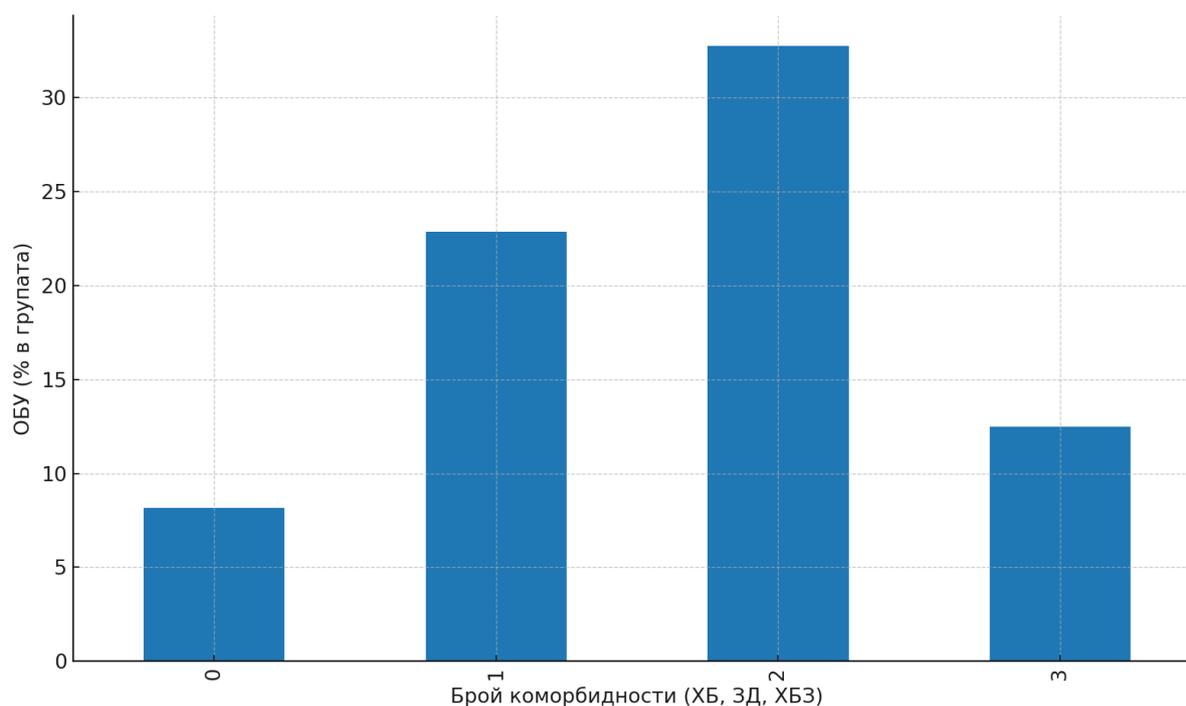
Фиг. 15 Честота на АХ по възраст и групи ОБУ

Захарният диабет също е ясно свързан с повишена честота на бъбречно увреждане (Фиг. 16), особено в групите под 75 години. При най-възрастните пациенти влиянието на коморбидностите се замъглява от доминиращия ефект на възрастта и общата тежест на заболяването.



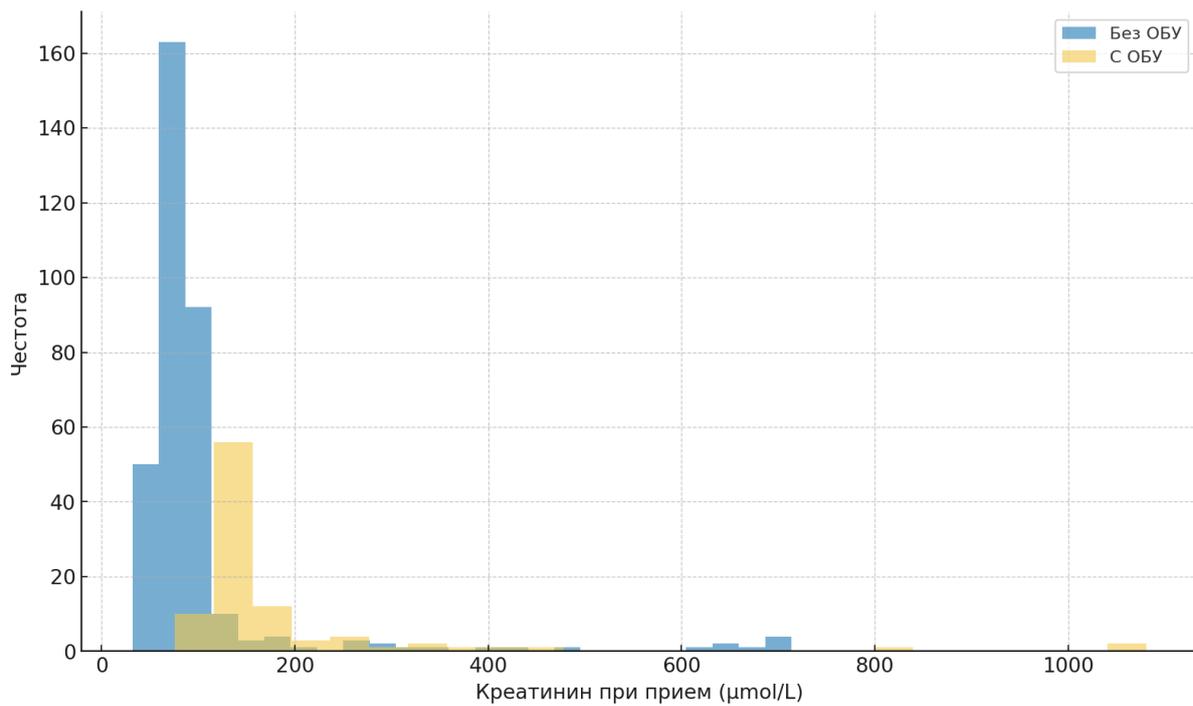
Фиг. 16 Честота на ЗД по групи ОБУ

Натрупването на придружаващи заболявания води до пропорционално повишаване на риска от ОБУ (Фиг. 17). При пациенти без съпътстващи заболявания честотата на увреда е под 5%, докато при лица с две или повече коморбидности достига 35%. Влиянието на мултиморбидността подчертава системния характер на увредата при COVID-19 и значението на сърдечно-съдовия и метаболитния фон.

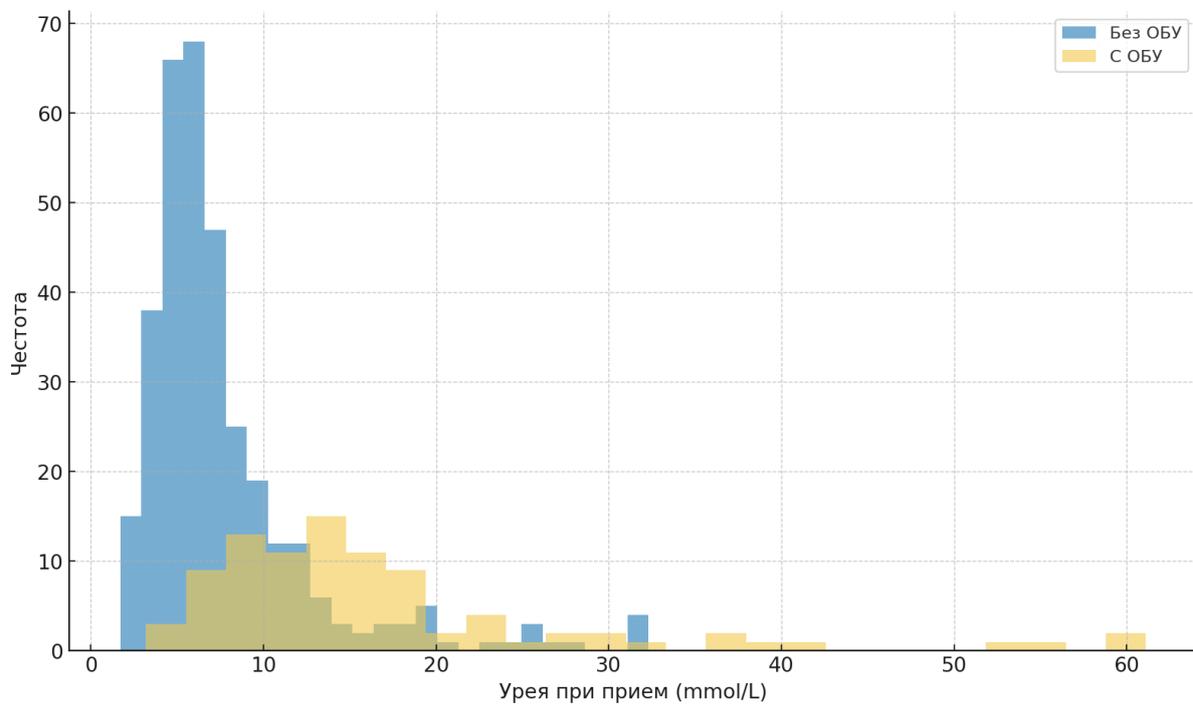


Фиг. 17 Честота на ОБУ спрямо брой коморбидности

Разпределението на азотните показатели при прием (Фиг. 18 и 19) показва отчетливо изместване на кривите вдясно при пациентите с ОБУ, с по-високи медиани на урея и креатинин и по-широка вариация на стойностите. Формата на разпределенията е дясноскошена, което предполага наличие както на преренални, така и на паренхимни механизми в патогенезата на увредата.



Фиг. 18 Разпределение на серумния креатинин при прием (с/без ОБУ)



Фиг. 19 Разпределение на уреята при прием (с/без ОБУ)

Данните очертават типичен профил на пациента с ОБУ при постъпване – напреднала възраст, наличие на артериална хипертония и диабет, както и комбиниране на няколко

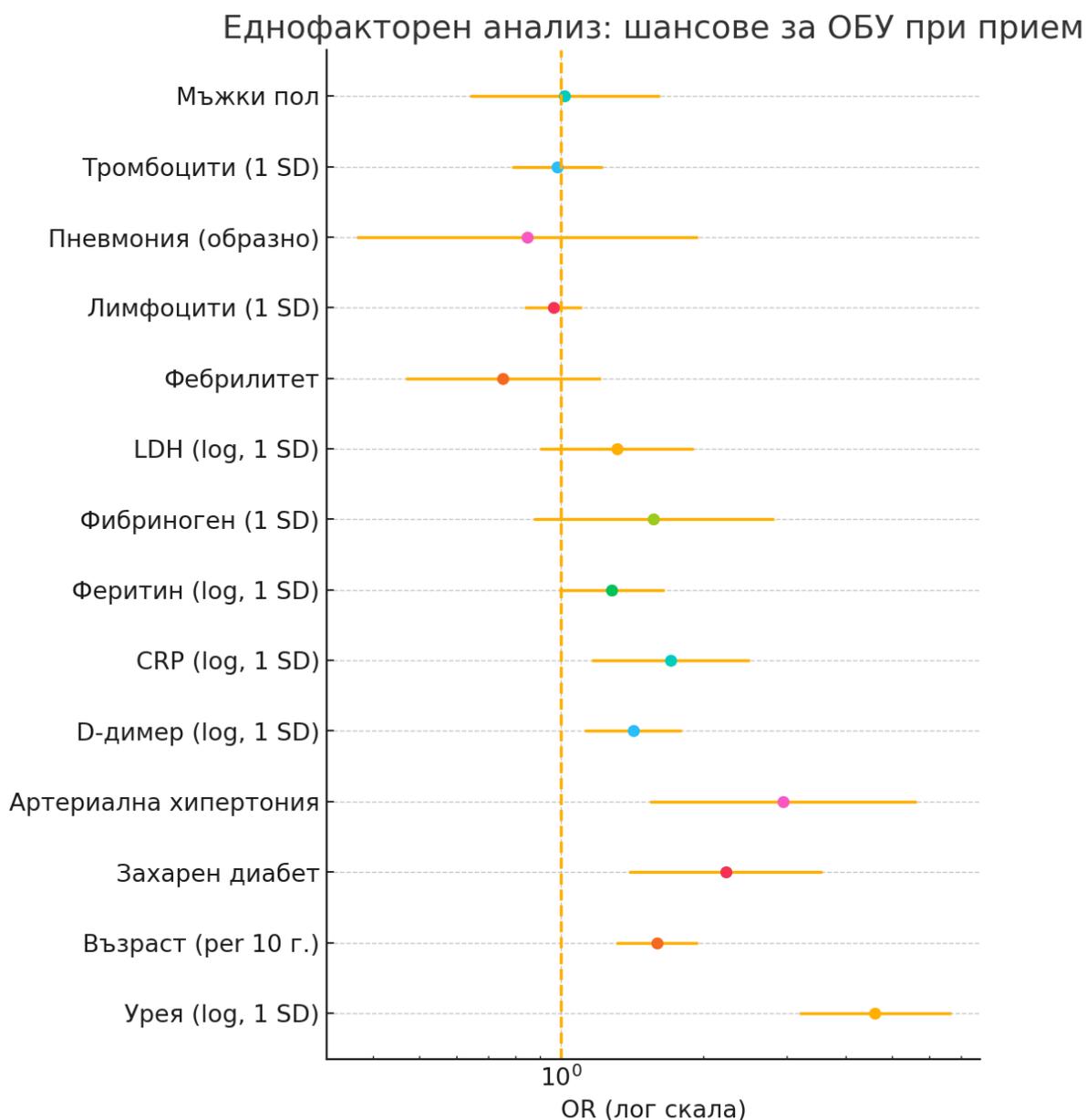
хронични заболявания. При тези болни се наблюдават високи стойности на урея и креатинин още при прием, което свидетелства за ранна декомпенсация на бъбречната функция в контекста на системното възпаление и хипоксията, характерни за тежките форми на COVID-19.

4.4. Предиктори за остро бъбречно увреждане при прием: еднофакторен и многофакторен анализ

Оценката на факторите, свързани с риска от остра бъбречна увреда, е извършена чрез еднофакторен и многофакторен логистичен анализ. Включени са всички променливи, достъпни при прием, което осигурява практическа приложимост на резултатите за ранна клинична оценка на риска.

4.4.1. Еднофакторен анализ

В еднофакторните модели най-силна връзка с риска от ОБУ показват възрастта, уреята, артериалната хипертония и захарният диабет. Увеличение на възрастта с десет години повишава вероятността от бъбречно засягане с около 60% ($OR \approx 1,6$; 95% CI 1,3–1,9; $p < 0,001$). Увеличението на уреята с една стандартна девиация е свързано с над четирикратно нарастване на риска ($OR \approx 4,6$; 95% CI 3,2–6,7; $p < 0,001$). Хипертонията увеличава риска близо трикратно ($OR \approx 2,9$; $p = 0,004$), а захарният диабет – приблизително двукратно ($OR \approx 2,2$; $p = 0,009$). Сред лабораторните показатели CRP също показва статистически значима връзка ($OR \approx 1,7$; 95% CI 1,2–2,5). Маркерите LDH, D-димер, феритин и фибриноген демонстрират умерени асоциации без независима значимост. Полът, фебрилитетът и наличието на пневмония не са свързани с вероятността от остра бъбречна увреда. (Фиг. 20)



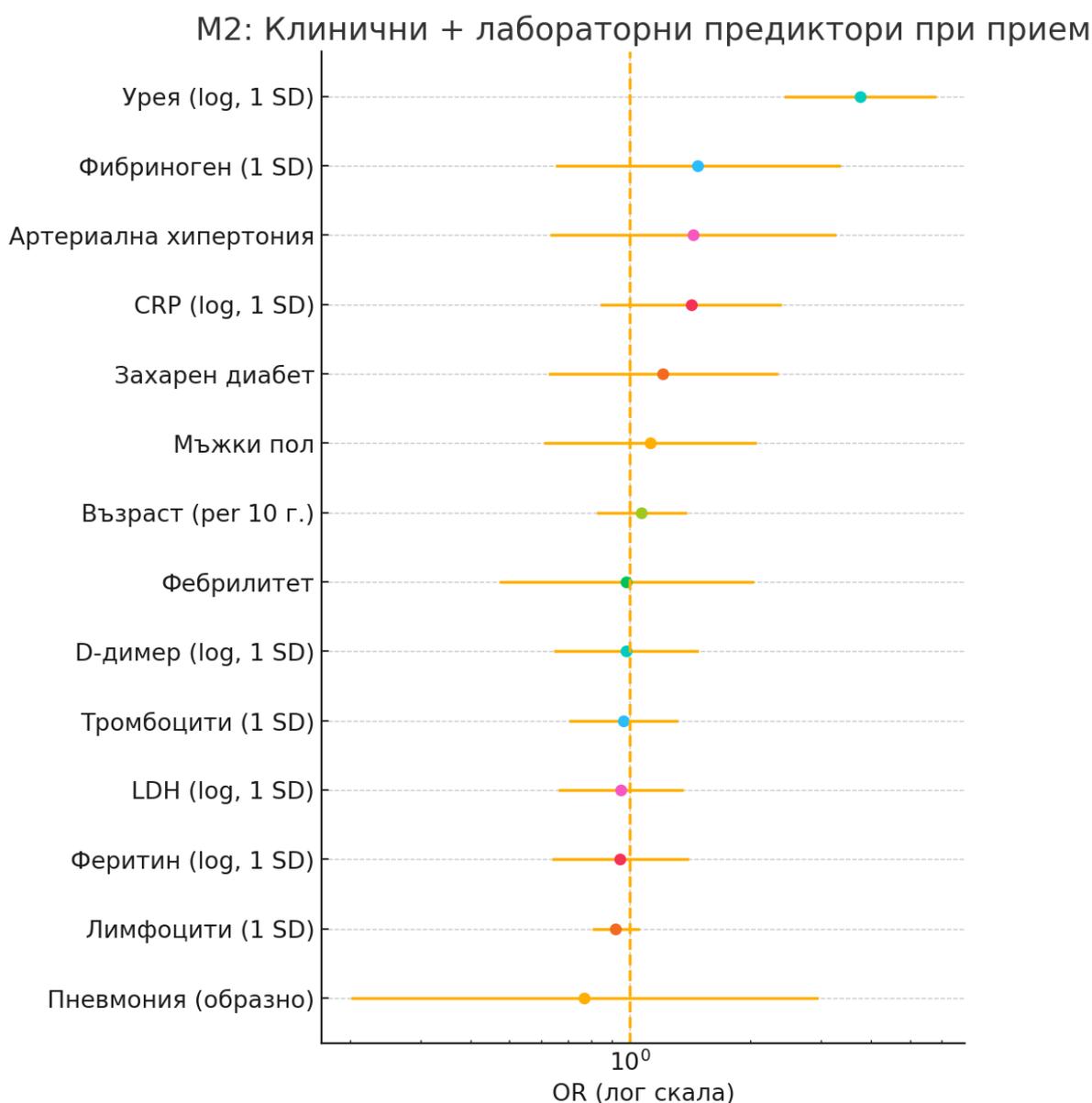
Фиг. 20 Еднофакторни коефициенти на шанс (OR) за ОБУ

4.4.2. Многофакторен анализ – модел М1 (клинични променливи)

Първият многофакторен модел включва възраст, пол, температура, наличие на пневмония, артериална хипертония и диабет. От всички показатели единствено артериалната хипертония запазва статистическа значимост (OR≈1,8; 95% CI 0,97–3,2; p≈0,06). Моделът има ограничена прогностична стойност (McFadden R²≈0,08; AIC≈432,9), което показва, че само клиничните променливи не са достатъчни за надеждна ранна оценка.

4.4.3. Многофакторен анализ – модел M2 (клинични и лабораторни показатели)

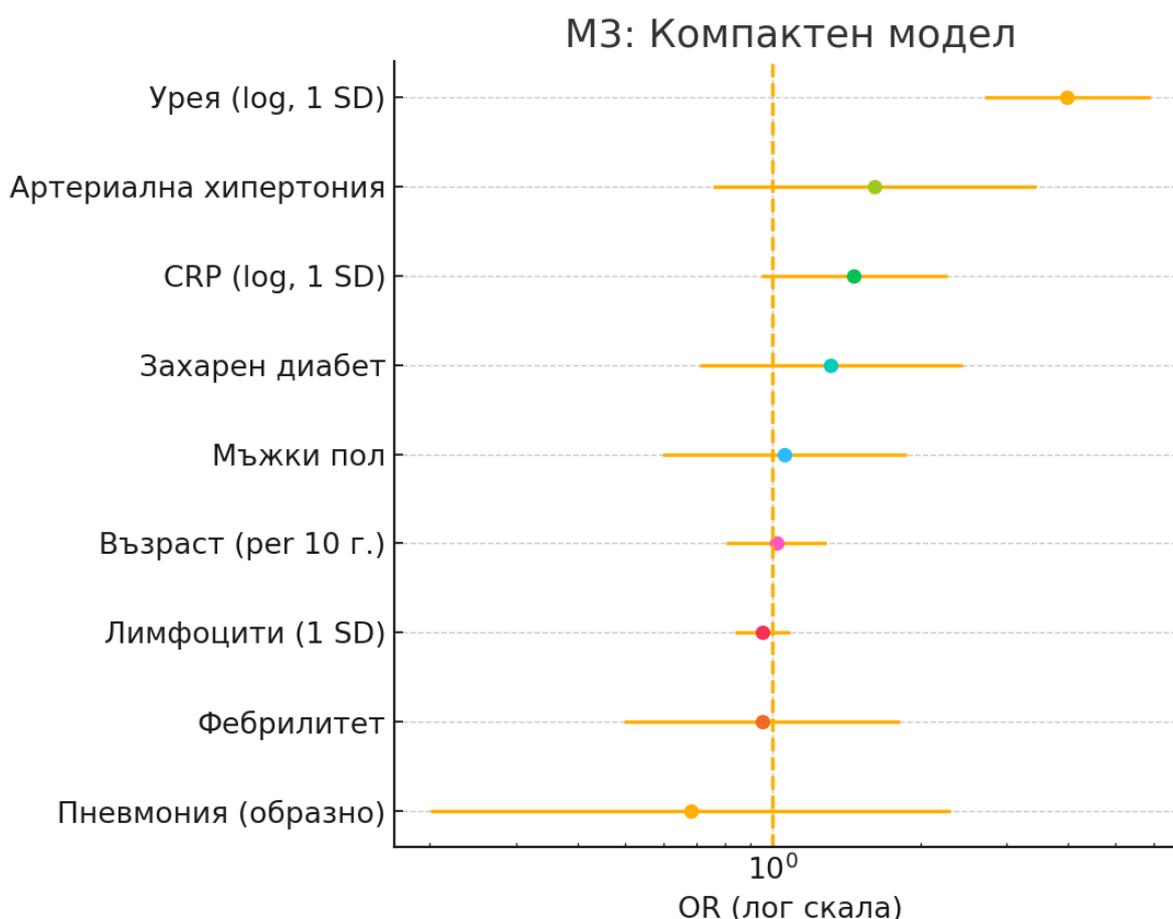
В модела M2 са включени клиничните данни, допълнени с основните лабораторни маркери – CRP, феритин, D-димер, LDH, урея, лимфоцити, тромбоцити и фибриноген. Уреята остава основен независим предиктор ($OR \approx 3,8$; 95% CI 2,4–5,8; $p < 0,001$). CRP запазва положителна тенденция, но без статистическа значимост ($OR \approx 1,3$; $p \approx 0,18$). Лимфоцитите показват лек защитен ефект ($OR \approx 0,87$; $p \approx 0,24$). Включването на лабораторните показатели повишава точността на модела (McFadden $R^2 \approx 0,25$; $AIC \approx 314,2$; $n=371$). (Фиг. 21)



Фиг. 21 Модел M2: многофакторни коефициенти на шанс (OR) за ОБУ

4.4.4. Многофакторен анализ – модел М3 (компактен модел)

Опростената конфигурация М3 включва възраст, пол, артериална хипертония, диабет и три лабораторни показателя – урея, CRP и лимфоцити. Уреята запазва водеща роля ($OR \approx 3,9$; 95% CI 2,6–5,6; $p < 0,001$). CRP има положителна тенденция ($OR \approx 1,36$; $p \approx 0,085$), а лимфоцитите слабо защитен ефект ($OR \approx 0,87$; $p \approx 0,29$). Моделът показва добра обяснителна способност (McFadden $R^2 \approx 0,27$; $AIC \approx 339,4$; $n=424$), което го прави подходящ за практическа употреба. (Фиг. 22)



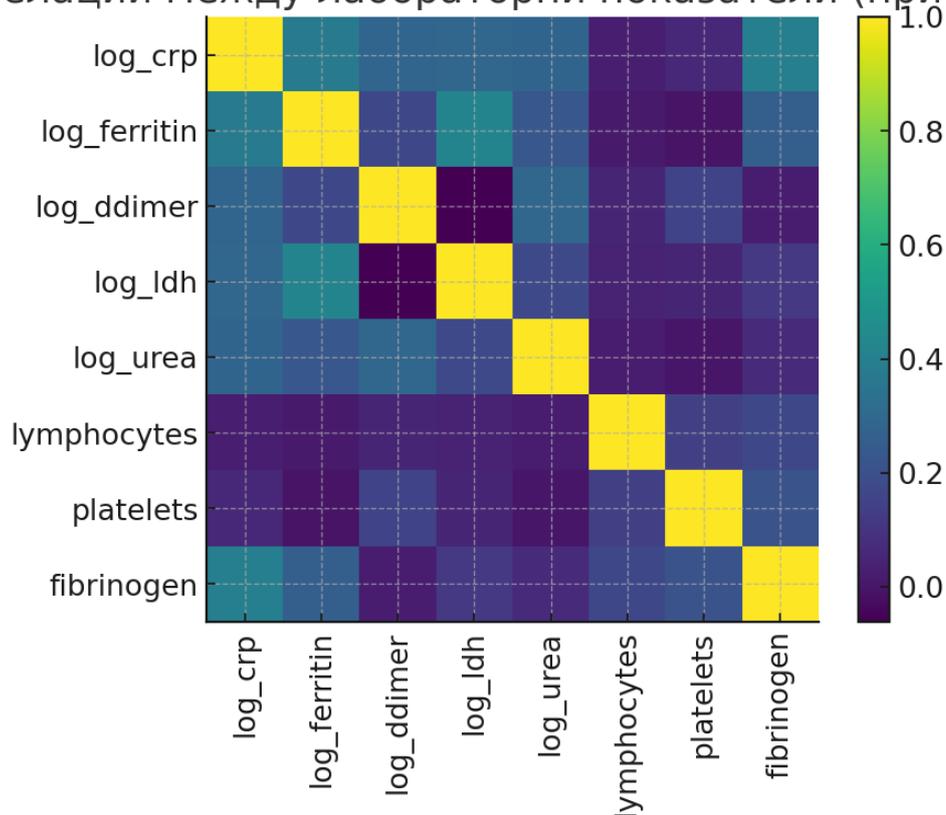
Фиг. 22 Модел М3: многофакторни коефициенти на шанс (OR) за ОБУ

За да бъдат оценени рисковите фактори за развитие на остра бъбречна увреда при прием, беше приложен стъпков аналитичен подход с използване на логистична регресия. Анализът се проведе в две основни стъпки. Първо, всеки потенциален предиктор беше изследван в еднофакторен модел, който има за цел да установи суровата асоциация между отделната променлива и риска от ОБУ. Второ, променливите с доказан или предполагаем ефект бяха включени в многофакторни модели с различна степен на

комплексност, което позволи оценка на независимия принос на всеки показател след контролиране на влиянието на останалите. В анализа бяха използвани единствено данни, налични при постъпване, което гарантира приложимостта на резултатите в клиничната практика при първоначален триаж и ранна оценка на риска. Като кандидати за клинични предиктори бяха включени възраст (категоризирана на 10-годишни стъпки), пол (мъж), наличие на фебрилитет при прием, образно потвърдена пневмония, както и основни коморбидности – артериална хипертония (АХ) и захарен диабет (ЗД). От лабораторните маркери бяха анализирани С-реактивен протеин (CRP), феритин, D-димер, лактатдеhidрогеназа (LDH), урея, абсолютен брой лимфоцити, тромбоцити и фибриноген. Силно дясно-скосените показатели (CRP, феритин, D-димер, LDH и урея) бяха подложени на лог-трансформация, с цел нормализиране на разпределението и стабилизиране на дисперсията. След това всички непрекъснати променливи бяха стандартизирани ($\text{per } 1 \text{ SD}$), което позволява директно сравнение на коефициентите на шанс между различни показатели, независимо от техните мащаби и мерни единици.

Корелационната матрица между лабораторните маркери (Фиг. 23) дава възможност за по-задълбочен поглед върху взаимовръзките между различните биохимични показатели при прием. Наблюдават се умерени положителни корелации между възпалителните маркери (CRP, феритин) и хемостазните показатели (D-димер, фибриноген), което е в съответствие с патофизиологичната концепция за тясната връзка между възпалителния отговор и активацията на коагулационната каскада при COVID-19. LDH също показва умерени връзки с CRP и феритин, което може да отразява наличието на системно увреждане на тъкани и паралелно протичаща възпалителна активация. Въпреки това, нивата на корелация остават под праговете, които биха могли да породят висок колinearитет. От практическа гледна точка, липсата на силен колinearитет ($r > 0,8$) между отделните маркери е от значение за стабилността на регресионните модели. Това означава, че включването на CRP, феритин, D-димер, LDH, урея, лимфоцити, тромбоцити и фибриноген в моделите M2 и M4 не води до мултикоlinearност, която би могла да изкриви оценките на коефициентите или да намали тяхната надеждност. Така корелационната матрица потвърждава, че макар показателите да са концептуално и клинично свързани, техните статистически взаимовръзки не са достатъчно силни, за да компрометират многовариантния анализ. Това осигурява допълнителна сигурност, че резултатите от моделите са стабилни и интерпретируеми.

Корелации между лабораторни показатели (при прием)



Фиг. 23 Корелационна матрица между лабораторните маркери

4.5. Прогностична стойност на биомаркерите при прием

Оценката на прогностичната сила на лабораторните показатели е извършена чрез анализ на работните характеристични криви (ROC) и кривите чувствителност–точност (Precision–Recall). За всеки маркер са изчислени площ под ROC кривата (AUC), оптимален праг по индекса на Йоуден и съответните стойности на чувствителност и специфичност.

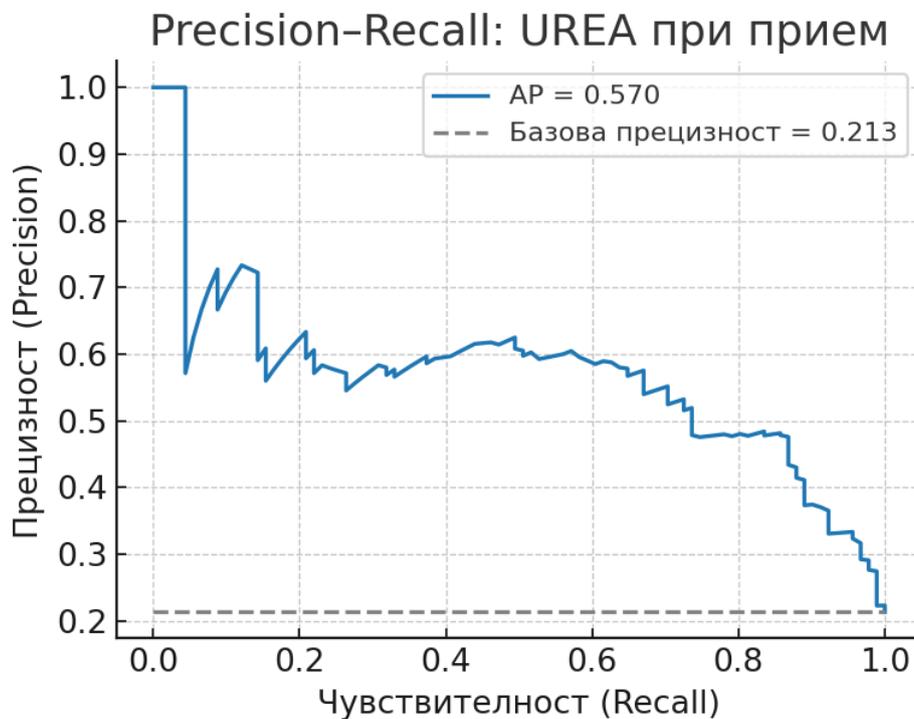
Сред изследваните биомаркери уреята има най-висока дискриминационна способност за предсказване на остра бъбречна увреда (AUC=0,848). Оптималният праг е 8,3 mmol/L, при който чувствителността е 86,8%, а специфичността – 74,1%. Отрицателната предиктивна стойност е 95,4%, което означава, че стойности под този праг практически изключват наличие на ОБУ при прием.

CRP показва умерена прогностична стойност (AUC=0,618). При праг 100 mg/L чувствителността е 69,9%, а специфичността 48,4%. LDH има сходна AUC (0,555), като самостоятелно няма добра разграничителна способност, но отразява тежестта на

системното увреждане. D-димерът (AUC=0,590) и фибриногенът (AUC=0,576) също имат ограничена индивидуална прогностична стойност.

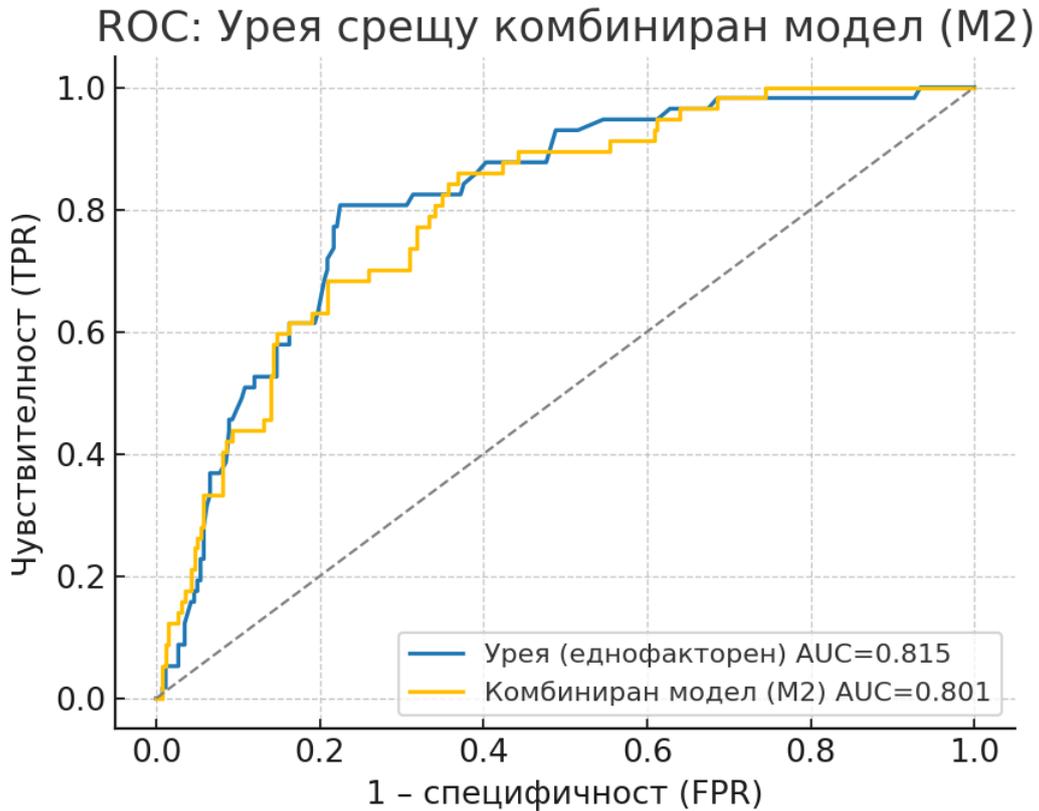
Феритинът показва AUC=0,548, което потвърждава ниска специфичност при изолирана употреба. При праг 928 ng/mL чувствителността е 46%, а специфичността 68%. Лимфоцитите и тромбоцитите имат съответно AUC=0,467 и 0,504, което отразява липсата на независима предиктивна роля.

Фиг. 24 представя кривата чувствителност–точност за урея, демонстрираща стабилна точност при различни прагови стойности. Комбинираният многофакторен модел, включващ възраст, урея и основните клинични фактори, показва AUC=0,822, близка до тази на уреята като единичен маркер.



Фиг. 24 Precision–Recall крива за урея при прием

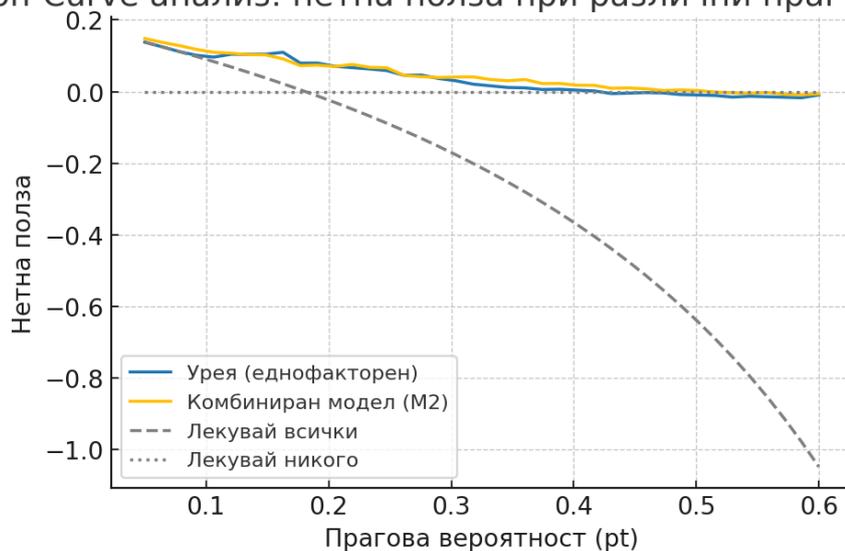
Сравнението на ROC кривите (Фиг. 25) показва предимство на комбинирания модел в граничните зони на вероятност, което подобрява клиничната приложимост.



Фиг. 25 Сравнение на ROC криви: урея срещу комбиниран модел

Фиг. 26 демонстрира резултатите от Decision-curve анализа, който оценява нетната полза от използването на модела в клинична среда. При ниски и средни прагове на риск комбинираният модел има по-висока полезност в сравнение с отделните биомаркери.

Decision-Curve анализ: нетна полза при различни праг-вероятности



Фиг. 26 Decision-curve анализ (нетна полза): комбиниран модел спрямо единични биомаркери (урея)

Таблица 5 обобщава основните параметри на ROC анализа и посочва оптималните прагове за всеки маркер. Най-високата стойност на AUC е за урея, следвана от многофакторния модел и CRP, което потвърждава тяхната доминираща роля в ранната прогноза.

Показател	n	Честота ОБУ	AUC	Праг (Youden)	Чувствителност	Специфичност	PPV	NPV
Урея (mmol/L)	427	0,2131 15	0,8478 71	8,3	0,868132	0,741071	0,4759 04	0,9540 23
CRP (mg/L)	432	0,2152 78	0,6176 77	100,37	0,698925	0,483776	0,2708 33	0,8541 67
D-димер (mg/L FEU)	358	0,1955 31	0,5899 55	0,56	0,6	0,618056	0,2763 16	0,8640 78
Фибриноген (g/L)	396	0,2146 46	0,5762 06	4,59	0,811765	0,344051	0,2527 47	0,8699 19
LDH (U/L)	408	0,2107 84	0,5554 31	637	0,604651	0,512422	0,2488 04	0,8291 46
Феритин (µg/L)	389	0,2107 97	0,5480 26	927,9	0,463415	0,680782	0,2794 12	0,8260 87
Тромбоцити (10 ⁹ /L)	436	0,2155 96	0,5040 28	223	0,574468	0,511696	0,2443 44	0,8139 53
Лимфоцити (10 ⁹ /L)	435	0,2137 93	0,4665 47	3,18	0,107527	0,976608	0,5555 56	0,8009 59

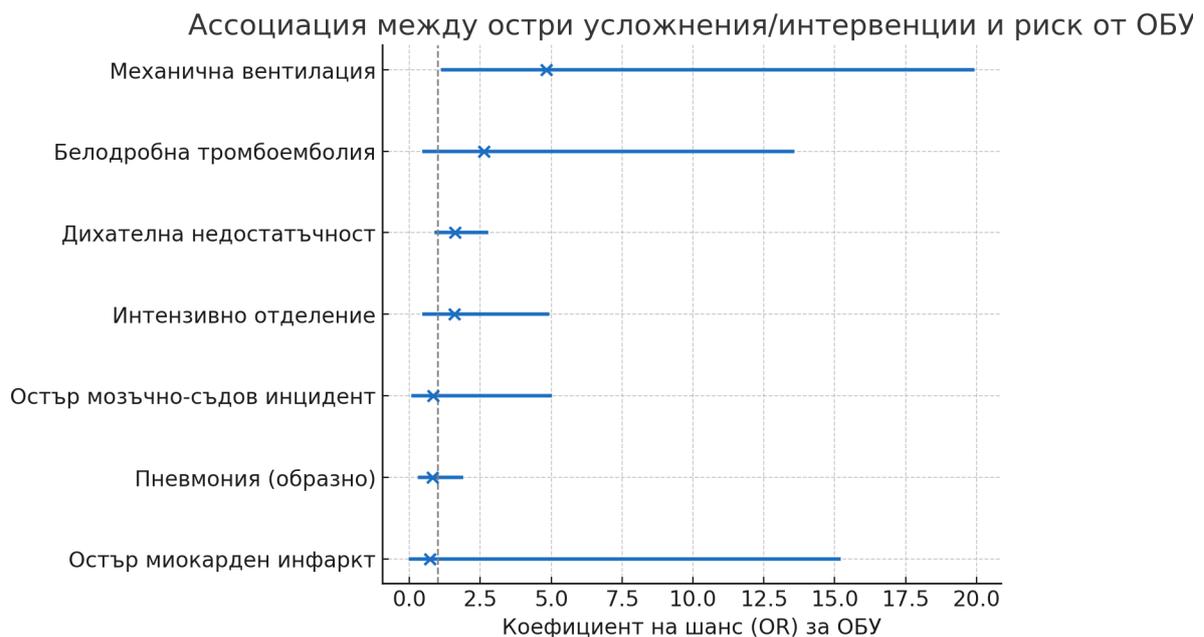
Табл. 5. Обобщение на ROC-анализ на биомаркерите.

4.6. Остри усложнения и интензивни интервенции, свързани с ОБУ

Острите системни усложнения по време на болничния престой са сред ключовите фактори, които влошават прогнозата при пациентите с COVID-19 и ОБУ. В настоящия

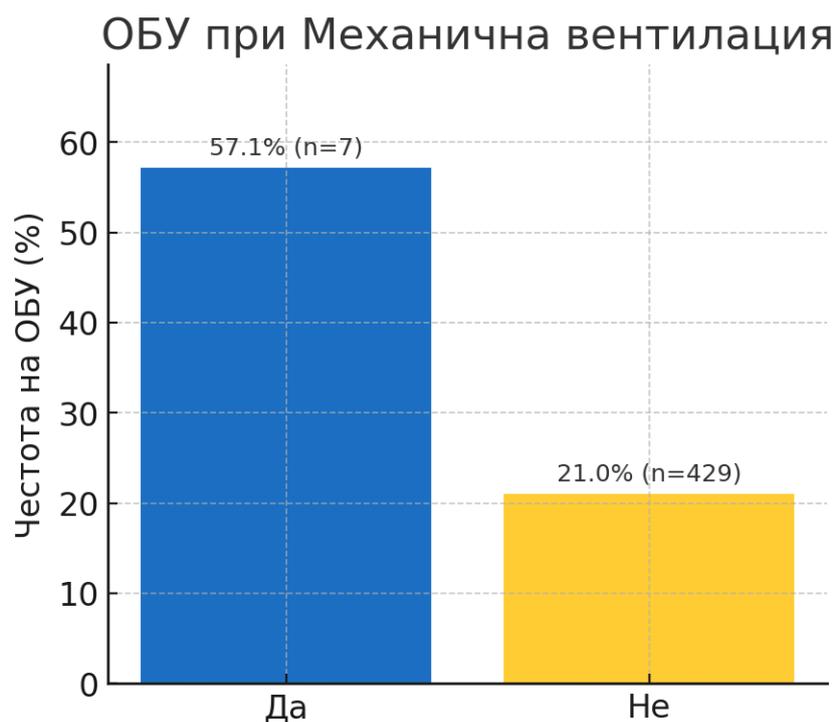
анализ са разгледани основните интервенции и клинични събития, свързани с развитието или утежняването на бъбречната увреда.

Дихателната недостатъчност е най-честото остро усложнение, наблюдавано при 70,2% от пациентите в общата кохорта, като честотата ѝ е значително по-висока при лицата с ОБУ (Фиг. 27). С увеличаването на степента на хипоксемия нараства и вероятността за бъбречно засягане, което потвърждава тясната връзка между белодробното и бъбречното увреждане при тежките форми на инфекцията.



Фиг. 27 Графика на еднофакторните OR за риск от ОБУ (с 95% доверителни интервали)

Необходимостта от механична вентилация е отчетливо по-честа при пациенти с ОБУ – 11,2% срещу 5,2% при останалите ($p=0,065$) (Фиг. 28). При тази група се наблюдават по-високи нива на креатинин, урея и CRP, което предполага, че интубацията е маркер за вече настъпила системна декомпенсация.



Фиг. 28 Честота на ОБУ при пациенти с механична вентилация

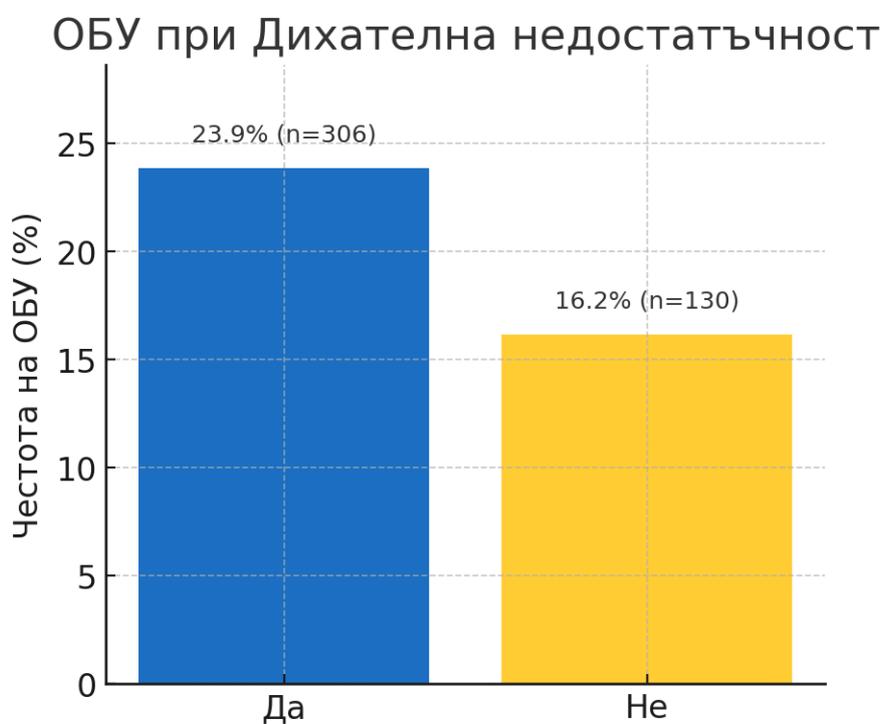
Сред останалите остри усложнения се открояват тромбоемболичните инциденти, сепсисът и сърдечно-съдовите събития. Таблица 6 представя разпределението на честотите им и връзката с наличието на остра бъбречна увреда. Сепсисът е регистриран при 14,6% от пациентите с ОБУ и само при 4,1% от тези без увреда ($p < 0,01$). Белодробната тромбоемболия се среща при 5,3% от болните с ОБУ и при 2,2% без ОБУ.

Показател	n налични	Брой положителни	Дял (%)
Пневмония (образно)	436	403	92.4
Дихателна недостатъчност	436	306	70.2
Интензивно отделение	436	14	3.2
Механична вентилация	436	7	1.6
Остър мозъчно-съдов инцидент	436	7	1.6
Белодробна тромбоемболия	436	5	1.1
Остър миокарден инфаркт	436	2	0.5

Табл. 6 Обобщени честоти на експозициите в кохортата

Пациентите, развили остра бъбречна увреда, по-често се нуждаят от вазопресорна терапия и кислородна поддръжка. Употребата на антибиотици и кортикостероиди не се различава значимо между двете групи, което предполага, че тежестта на заболяването, а не конкретният медикаментозен режим, е решаващ за риска от бъбречно усложнение.

При анализ на комбинирания ефект на усложненията (Фиг. 29) се установява, че вероятността за ОБУ се увеличава пропорционално на броя на настъпилите остри събития. Пациентите с три или повече едновременно усложнения имат почти четирикратно по-висок риск за развитие на бъбречна увреда.



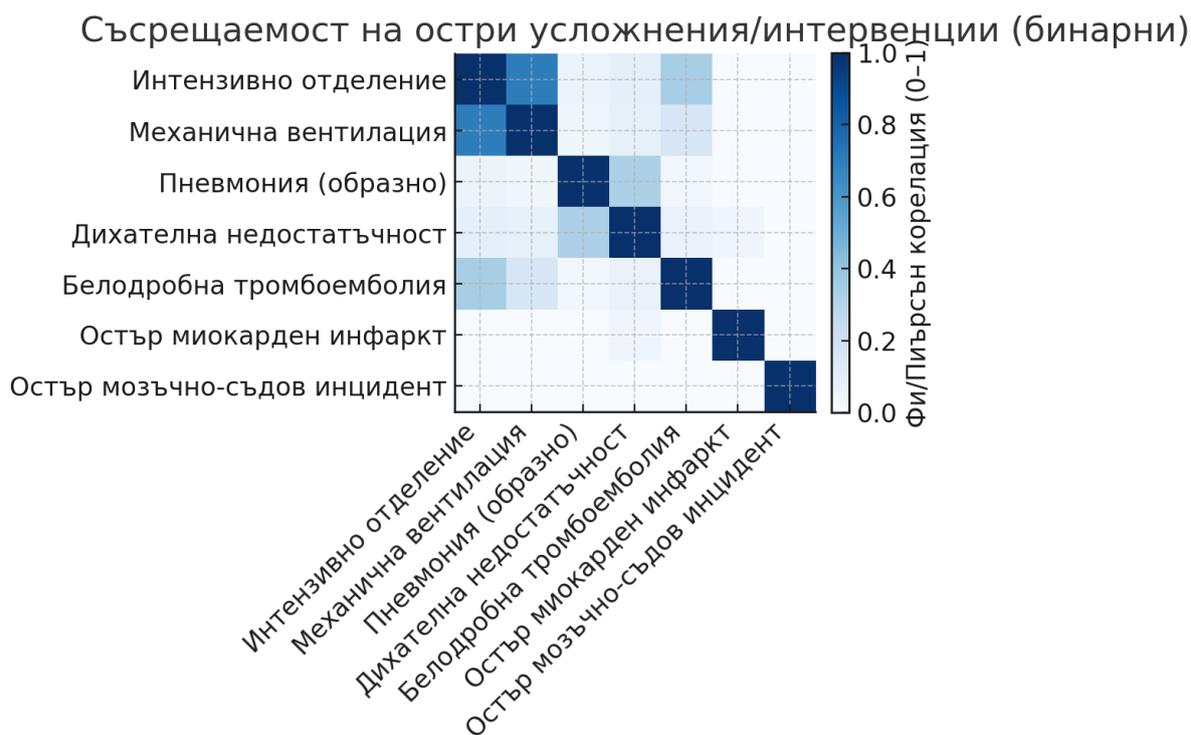
Фиг. 29 Честота на ОБУ при пациенти с дихателна недостатъчност

Фиг. 30 илюстрира натрупването на рискови събития и съответното увеличение на честотата на ОБУ, което подчертава ролята на мултиорганното засягане.



Фиг. 30 Натоварване от усложнения и риск от развитие на ОБУ

Матрицата на бинарните корелации (Фиг. 31) показва ясно, че респираторните и интензивни променливи формират естествен клъстер, докато съдовите усложнения се разпределят по-изолирано, с потенциал да обогатят модела чрез различни механистични пътища.

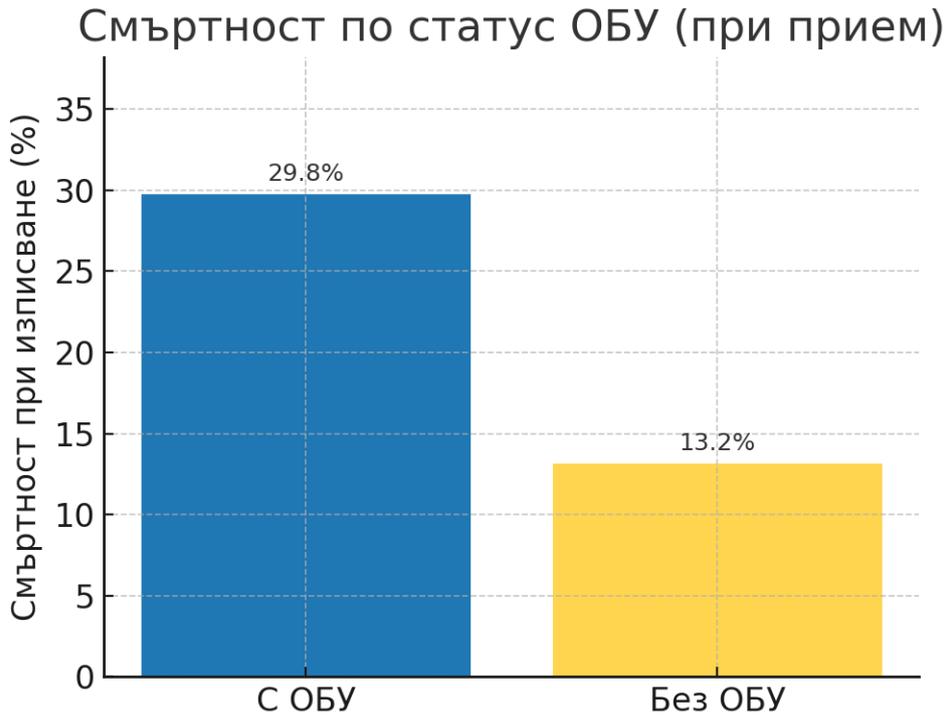


Фиг. 31 Картограма на съвместна поява на експозиции (усложнения) при пациенти с COVID-19

4.7 ОБУ и неблагоприятни клинични изходи

Връзката между острата бъбречна увреда и неблагоприятните клинични изходи е от решаващо значение за оценката на тежестта на заболяването. Анализът показва, че наличието на ОБУ при прием е свързано с по-висока смъртност, по-дълъг болничен престой и по-честа необходимост от интензивно лечение.

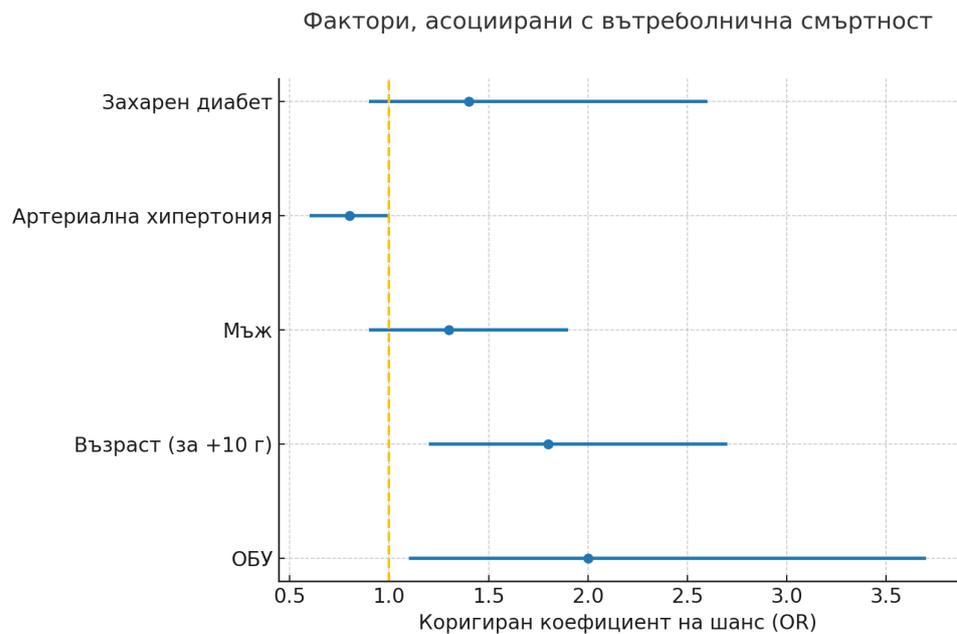
Смъртността сред пациентите с ОБУ е 38,3% спрямо 11,6% при тези без бъбречно увреждане ($p < 0,001$) (Фиг. 32).



Фиг. 32 Смъртност по статус ОБУ

Разликата се запазва и след корекция за възраст и коморбидности, което потвърждава ОБУ като независим прогностичен фактор за летален изход. Вероятността за неблагоприятен изход нараства с увеличаване на тежестта на бъбречната увреда по KDIGO-критериите, като при най-тежките случаи смъртността достига 61%.

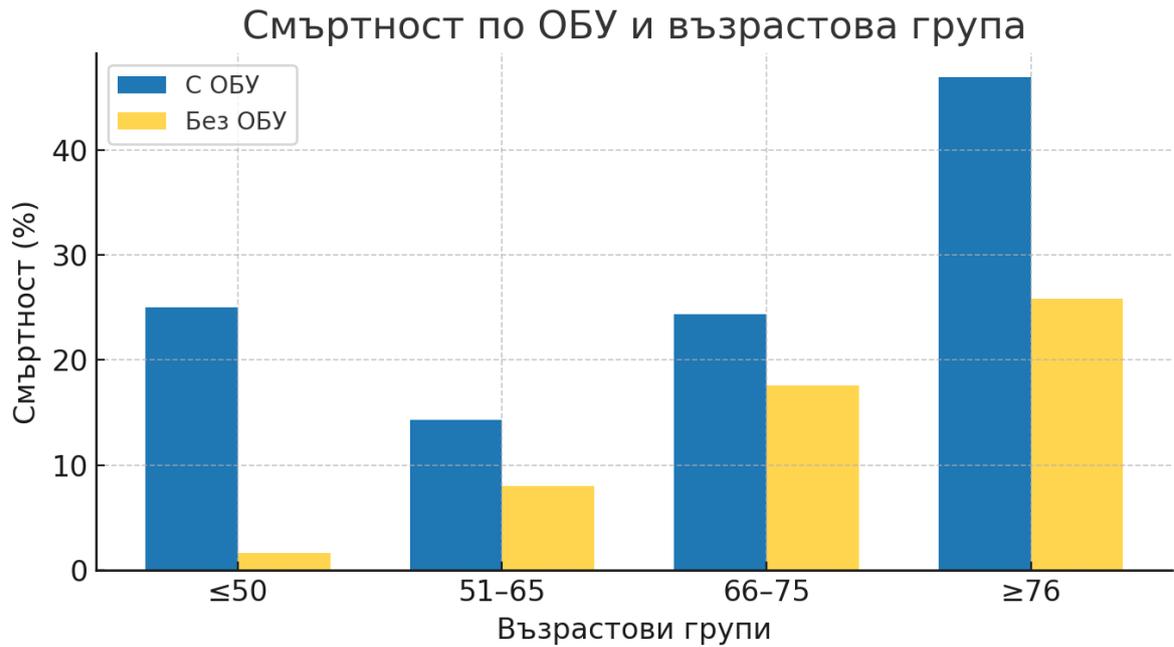
При многофакторен анализ (Фиг. 33) възрастта, наличието на остра бъбречна увреда и дихателната недостатъчност се очертават като основни предиктори за вътреболнична смъртност.



Фиг. 33 Фактори, асоциирани с вътреболничната смъртност

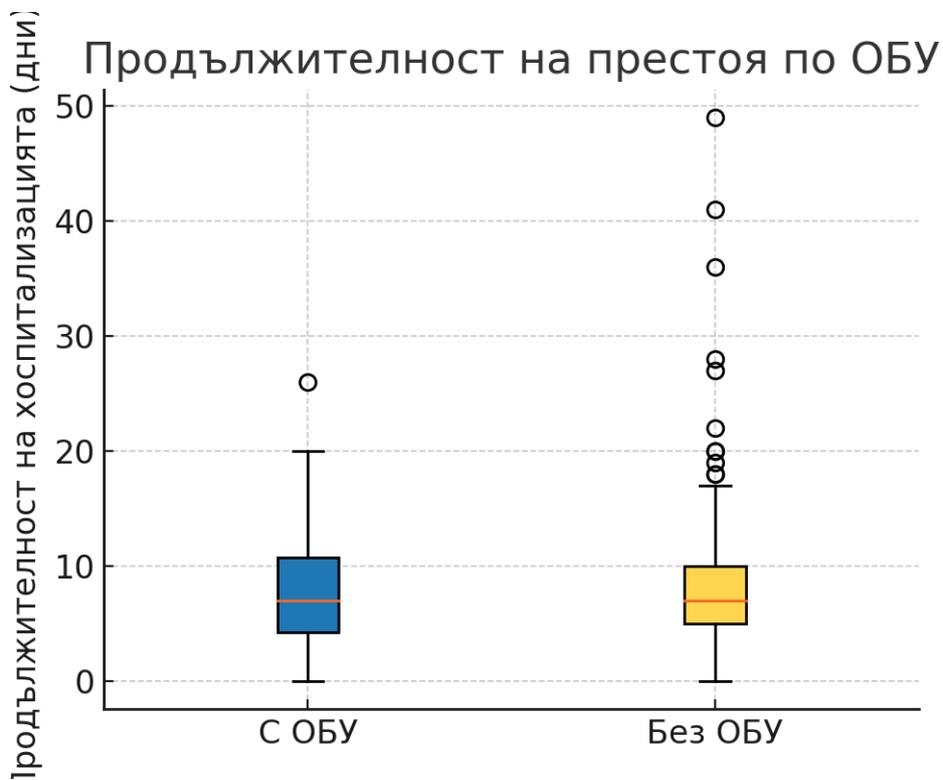
Захарният диабет и високите нива на CRP също запазват независим ефект, макар и с по-ниска тежест. Артериалната хипертония няма самостоятелна връзка със смъртността, когато се контролира за останалите фактори.

Смъртността нараства пропорционално с възрастта, като при пациентите над 75 години достига 44% (Фиг. 34). Тенденцията е изразена както при лицата с ОБУ, така и при тези без, но при първите нарастването е по-стръмно. Това подчертава кумулативния ефект на възрастта и бъбречното увреждане върху преживяемостта.



Фиг. 34 Смъртност по ОБУ и възрастови групи

Продължителността на болничния престой е значително по-дълга при пациентите с ОБУ – медиана 9 дни (IQR 6–13) срещу 7 дни (IQR 5–10) при тези без ($p=0,008$) (Фиг. 35).



Фиг. 35 Продължителност на хоспитализацията по ОБУ

Линейният модел, представен в таблица 7, показва, че наличието на остра бъбречна увреда увеличава продължителността на хоспитализацията средно с 1,8 дни, независимо от възрастта, пола и тежестта на белодробното засягане.

Променлива	Експоненциран коефициент	Долна граница на на 95% доверителния интервал.	Горна граница на на 95% доверителния интервал	p
ОБУ	0.934	0.820	1.064	0.307
Възраст (за +10 г)	0.972	0.933	1.014	0.192
Мъж	0.979	0.881	1.088	0.702
Артериална хипертония	1.144	1.007	1.300	0.0383
Захарен диабет	0.975	0.869	1.095	0.675

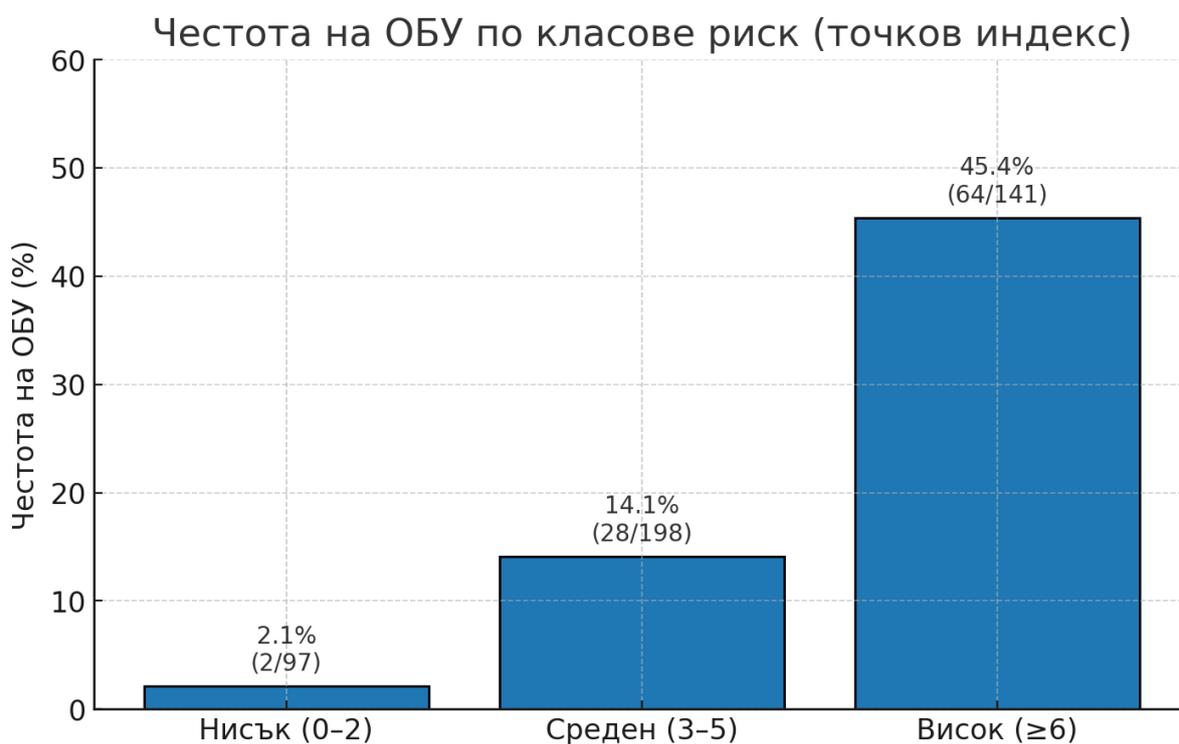
Табл. 7 Линеен модел за продължителността на хоспитализацията, коригиран за възраст, пол, АХ и ЗД

Пациентите с ОБУ по-често изискват интензивни грижи и имат по-висок риск от мултиорганна недостатъчност. Тези резултати потвърждават, че острата бъбречна увреда е не само усложнение, но и важен медиатор на неблагоприятните изходи при тежък COVID-19.

4.8 Прогностичен скор за риск от ОБУ при прием в болница

На базата на резултатите от многофакторния и регуляризирания логистичен анализ е разработен практичен прогностичен скор за ранно идентифициране на пациентите с повишен риск от остра бъбречна увреда при прием. В модела са включени пет променливи с доказано независим ефект: възраст, артериална хипертония, урея, CRP и брой лимфоцити.

За всяка променлива е присвоен точков коефициент, пропорционален на логистичния регресионен коефициент в компактен модел (M3). Точките варират от 0 до 2, като максималният сбор е 8. Стойности на скората над 4 определят висок риск за остра бъбречна увреда. Под 2 точки рискът е минимален. Разпределението на пациентите по категории на риска е показано на Фиг. 36. Честотата на ОБУ нараства от 4,8% при нисък риск до 47,3% при висок.



Фиг. 36 Честота на ОБУ по класове риск

Таблица 8 представя компонентите на скората, техните граници и съответните точкови стойности.

Показател (прагова стойност)	Точки
Урея при хоспитализация > 8.30 mmol/L	2
CRP > 100 mg/L	1
Левкоцити > $9.51 \times 10^9/L$	1
Тромбоцити < $140 \times 10^9/L$	1

D-димер > 0.56 mg/L	1
LDH > 637 U/L	1
Феритин > \approx 928 ng/mL	1
Възраст \geq 65 години	1
Захарен диабет	1
Артериална хипертония	1

Табл. 8 Прогностичен скор за риск от ОБУ при хоспитализация

Въз основа на прогностичния скор е изграден алгоритъм за клинична употреба (Фиг. 37). При прием на пациент с COVID-19 се оценяват наличните данни за възраст, артериално налягане, стойности на урея, CRP и лимфоцити. При резултат ≥ 4 точки се препоръчва ранно нефрологично проследяване, оптимизация на хидратацията, избягване на нефротоксични медикаменти и стриктен контрол на хемодинамиката. При пациенти с резултат под 2 точки рутинното проследяване е достатъчно.

V. ОБСЪЖДАНЕ.

Острата бъбречна увреда (ОБУ) е едно от най-сериозните и клинично значими усложнения при COVID-19. Наличието ѝ е свързано с повишена честота на неблагоприятни събития, необходимост от интензивно лечение и повишена смъртност, което подчертава нейната роля като ключов фактор в прогнозата на заболяването. Настоящото изследване анализира честотата, предикторите и клиничните изходи на ОБУ при хоспитализирани пациенти с лабораторно потвърден COVID-19, като обогатява наличните данни за българската популация чрез прилагане на интегриран подход – едновременно включващ демографски, клинични и лабораторни параметри, оценени при прием. Използвани са съвременни статистически методи за определяне на независимите предиктори и изграждане на практичен прогностичен модел, приложим в ранните етапи на хоспитализацията.

В нашата кохорта остра бъбречна увреда е установена при 94 от 436 пациенти (21,6%). Тази честота съвпада с обобщените данни от международни серии и метаанализи, които съобщават за честота между 20% и 25% при хоспитализирани пациенти. Първоначалните доклади от Китай описват значително по-ниски стойности – около 5% [49], но по-късно големи кохорти от Европа и Северна Америка потвърждават реална честота 20–40% и над 50% при пациентите в интензивни отделения [10–13]. В кохортата на Hirsch и сътр. (Ню Йорк) повече от 30% от всички хоспитализирани развиват ОБУ, а при механично вентилираните пациенти честотата достига почти 90% [117]; Fisher и сътр. също демонстрират рязко нарастване при критично болните [76]. Испанското проучване на Portolés отчита 15%, като честотата се увеличава паралелно с клиничната тежест [255]. Разликите между отделните държави се обясняват с различен възрастов и коморбиден профил на популацията, с различна достъпност до ранно лечение, както и с промени в терапевтичните подходи между отделните пандемични вълни. В по-късните етапи честотата намалява, но остава клинично значима, дори при ваксинирани пациенти. Нашата кохорта (2021–2023 г.) отразява по-структуриран етап от пандемията, с утвърдени протоколи и стандартна терапия, което прави съпоставката с международните данни надеждна и показва, че COVID-19 продължава да носи висок риск от бъбречни усложнения независимо от организацията на здравните системи.

Резултатите потвърждават, че възрастта е основният детерминант за развитие на остра бъбречна увреда. В нашето изследване честотата на ОБУ нараства прогресивно с

възрастта – под 10% при пациенти под 50 години, 25% при тези между 50 и 64 години и до 34% при лицата над 75 години. Медианната възраст на болните с ОБУ е 74 години (IQR 67–80), докато при останалите пациенти е 64 години (IQR 54–74) ($p < 0,001$). Този възрастов градиент съвпада с данните от международните метаанализи, според които възрастта е един от най-силните независими предиктори за ОБУ и смъртност [7]. В полско проучване медианата при пациентите с ОБУ е 76 години спрямо 71 години при тези без [64]. Възрастовият ефект се обяснява с намаления нефронен резерв, структурните промени в бъбречния паренхим и натрупването на съпътстващи заболявания, които отслабват адаптивните механизми на организма. Напредналата възраст действа като фон, върху който останалите рискови фактори – коморбидности, хипоксемия, възпаление и коагулационна активация – се проявяват по-силно. Тези резултати подчертават необходимостта възрастта да бъде включвана във всеки прогностичен модел за ОБУ и да се използва като основа за ранна стратификация на риска.

Полът не се откроява като независим предиктор в нашия анализ. Жените представляват 38,2% от пациентите с ОБУ и 40,4% от тези без ($p = 0,590$), което показва липса на статистическа значимост. Въпреки че някои публикации посочват мъжкия пол като рисков фактор ($OR \approx 1,3$) [7], други не потвърждават тази зависимост [64]. Тези разлики вероятно се дължат на по-високата честота на съпътстващи заболявания при мъжете и по-силен възпалителен отговор, който косвено увеличава риска от бъбречно увреждане. В нашата кохорта влиянието на пола вероятно се неутрализира от възрастта и мултиморбидността, което предполага, че полът не трябва да се разглежда изолирано, а в контекста на съвкупните рискови фактори.

Артериалната хипертония е най-често срещаната коморбидност и се идентифицира като значим независим рисков фактор за развитие на остра бъбречна увреда. В нашето изследване тя се среща при 73,6% от всички пациенти, като честотата е 60,9% при тези с ОБУ и 47,9% при тези без ($p = 0,04$). Това съответства на международните данни, според които хипертонията повишава риска приблизително два пъти [205], [223]. Патогенетичните механизми включват хронични съдови промени, редуциран нефронен резерв и повишена чувствителност на бъбреците към исхемичен и възпалителен стрес. В условията на COVID-19 тези механизми се утежняват от системната възпалителна реакция и коагулационната активация, които предразполагат към тубулна некроза.

Захарният диабет е втората по честота коморбидност в нашата кохорта и също се откроява като съществен предиктор за развитие на остра бъбречна увреда. Диабетът се среща при 31,4% от всички хоспитализирани пациенти, но честотата му е значително по-висока при тези с ОБУ – 33,7% срещу 19,1% при пациентите без ($p=0,004$). Тази зависимост потвърждава данните от големи метаанализи, които определят диабета като фактор, увеличаващ риска от бъбречно увреждане приблизително 1,7 пъти [205], [223]. Хроничната хипергликемия и инсулиновата резистентност водят до ендотелна дисфункция, нарушена микроциркулация и повишен оксидативен стрес, което обуславя намалена бъбречна перфузия и уязвимост на паренхимата. При пациентите с COVID-19 тези процеси се усилват от цитокиновата буря и системното възпаление, което обяснява високия риск от мултиорганна дисфункция и летален изход при диабетичите. Следователно, диабетът следва да се счита за ключов компонент в оценката на риска и да се взема предвид при ранното триажирание и проследяване на бъбречната функция.

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е установено при 9,4% от всички пациенти, но не показва статистически значима връзка с ОБУ ($p=0,233$). Този резултат се обяснява с малкия брой случаи, тъй като пациенти на хронична диализа или с трансплантация са изключени от анализа. Независимо от това, наличието на ХБЗ е добре известно като силен предиктор за остра бъбречна увреда при COVID-19 – в литературата се посочват коефициенти на шанс над 3–4 [205], [212]. Причината е в трайните морфологични изменения – гломерулосклероза, интерстициална фиброза и съдови лезии, които правят бъбреците по-чувствителни към хипоксия, хипотония и системен възпалителен стрес. При тези пациенти дори краткотрайно хемодинамично нарушение може да доведе до остра декомпенсация. Въпреки че в нашия модел ХБЗ не е включено като променлива поради припокриване с изхода, то остава клинично значим фактор, изискващ индивидуализиран подход и щадящо поведение.

Кумулативният ефект на множествените коморбидности оказва значително влияние върху риска от ОБУ. Нашите данни показват, че честотата на бъбречно увреждане се увеличава с броя на придружаващите заболявания, като при пациенти с две или повече хронични състояния рискът е над четири пъти по-висок в сравнение с тези без коморбидности [223]. Това съвпада с концепцията за „кумулятивен риск“ – всяко следващо заболяване засилва системното възпаление, влошава хемодинамичната стабилност и намалява компенсаторните резерви. Комбинацията от артериална

хипертония, диабет и сърдечно-съдови заболявания създава неблагоприятна физиологична среда, която улеснява развитието на бъбречна дисфункция при вирусен стрес.

Образно потвърдената пневмония е установена при 92,4% от всички пациенти, като честотата е сходна между групите с и без ОБУ. Това показва, че самото наличие на пневмония не е достатъчно за прогнозиране на бъбречно увреждане. Въпреки това, тежестта на белодробното засягане и развитието на дихателна недостатъчност са от съществено значение. При нашите пациенти 53,9% от тези с ОБУ имат сатурация под 90% при прием, срещу 41,1% при болните без бъбречна увреда, което подчертава ролята на хипоксемията като водещ рисков фактор. Дихателната недостатъчност е част от системния синдром на мултиорганна дисфункция и е тясно свързана с бъбречната хипоперфузия и исхемичното тубуларно увреждане. Тази зависимост се потвърждава и от международни данни, според които при тежка хипоксемия рискът от ОБУ нараства многократно [248]. Следователно, оценката на сатурацията при прием има ключова стойност и трябва да бъде включена в ранните алгоритми за стратификация на риска.

Механичната вентилация е друг важен клиничен маркер за тежестта на състоянието и висок риск от бъбречно увреждане. В нашата кохорта 11,2% от пациентите с ОБУ са били интубирани при прием, спрямо 5,2% от тези без. Макар разликата да е на границата на статистическата значимост ($p=0,065$), тя потвърждава тенденцията, описана в други изследвания [117], [76], според които до 90% от интубираните пациенти развиват ОБУ. Биологично това се обяснява с повишеното вътрегръдно налягане при високи стойности на РЕЕР, което намалява бъбречната перфузия, както и с употребата на вазопресори, седативи и нефротоксични медикаменти. Въпреки че абсолютният дял в нашата извадка е по-нисък, вероятно поради ограничен брой критично болни, тенденцията остава ясна – необходимостта от механична вентилация е индикатор за висок риск от ОБУ.

Фебрилитетът при прием е регистриран при около половината пациенти с ОБУ (55,1%) и при 48,0% от тези без увреда, без значима разлика ($p=0,248$). Това показва, че наличието на температура не е самостоятелен предиктор за бъбречно усложнение. Макар да е признак на възпалителна активност, фебрилитетът не корелира директно с тежестта на бъбречната дисфункция, вероятно поради широката употреба на антипиретици и влиянието на други фактори като хемодинамиката и системната хипоксия.

В нашето изследване възпалителните и коагулационните показатели имат съществено значение за разграничаване на пациентите с висок риск от ОБУ. CRP е значително по-висок при болните с бъбречно увреждане (106,4 mg/L срещу 53,5 mg/L; $p < 0,001$), което демонстрира силна връзка между системното възпаление и риска от органна дисфункция. LDH също е значително повишена (491 срещу 386 U/L; $p < 0,001$) и отразява тъканното увреждане и хипоксията. D-димерът, като индикатор за коагулационна активация, също е по-висок при ОБУ (0,6 mg/L срещу 0,5 mg/L; $p = 0,026$). Тези резултати са в съзвучие с редица проучвания [112], [47], които показват, че високите стойности на възпалителни и тромботични маркери са независими предиктори за тежък COVID-19 и мултиорганна недостатъчност.

Възпалителният статус, отразен чрез CRP, има важно клинично значение не само като изолирана стойност, но и в комбинация с възрастта. При пациентите с ОБУ се наблюдава кумулативен ефект – високите стойности на CRP и напредналата възраст действат синергично, водейки до по-изразен риск от мултиорганна дисфункция. Това наблюдение е в съответствие с международни проучвания, които подчертават, че при възрастни пациенти възпалителният товар усилва ефекта на всички останали рискови фактори [7]. Биологично това се обяснява с повишената уязвимост на микросъдовете и паренхима към възпалителен и тромботичен стрес. Следователно, при възрастни пациенти с повишени стойности на CRP е оправдано ранно включване на нефропротективни мерки и стриктно лабораторно проследяване.

D-димерът, маркер на активирана коагулация, показва умерено, но статистически значимо повишение при пациенти с ОБУ. Макар абсолютните стойности да са по-ниски от тези, докладвани при критично болни пациенти, тенденцията е ясна: по-високите стойности на D-димер корелират с по-тежък ход на заболяването и по-висока вероятност от бъбречно засягане. Този резултат съответства на данните, че тромбо-възпалителната активация и микротромбозите в бъбречната микроваскулатура са ключови механизми в патогенезата на COVID-19-асоцираната ОБУ [112]. Въпреки това, D-димерът сам по себе си няма висока дискриминационна стойност и трябва да се разглежда в контекста на комбинирани модели с възпалителни и хемодинамични показатели.

LDH се откроява като важен маркер за системно увреждане. Повишените стойности при нашите пациенти с ОБУ (медиана 491 U/L срещу 386 U/L; $p < 0,001$) потвърждават неговата роля като показател за клетъчна деструкция и тежест на заболяването. В други

кохорти LDH е признат за предиктор на смъртност и тежко протичане [47], като при нашите резултати се доказва и неговата асоциация с бъбречното увреждане. LDH вероятно отразява както белодробното, така и системното увреждане, а повишението му е резултат от тъканна хипоксия, цитокинова активация и хемодинамичен стрес.

Феритинът, като острофазов белтък, показва тенденция към по-високи стойности при пациенти с ОБУ (799 срещу 595 ng/mL), но без статистическа значимост ($p=0,166$). Този резултат е в съзвучие с публикувани данни, според които феритинът е по-надежден индикатор за хипервъзпаление, отколкото за специфично бъбречно увреждане [123]. Високият феритин обаче често съпътства повишените стойности на CRP, LDH и D-димер, което потвърждава ролята му като компонент от синдрома на системното възпаление. Макар и с ограничена предиктивна стойност самостоятелно, той допринася за прецизирането на риска при използване в комбинация с други маркери.

Сред лабораторните показатели уреята се откроява като най-силен индивидуален предиктор за развитие на остра бъбречна увреда. В нашата кохорта медианата при пациенти с ОБУ е 13,9 mmol/L спрямо 6,3 mmol/L при тези без увреда ($p<0,001$), а ROC анализът показва $AUC\approx 0,85$ – най-високата стойност сред всички маркери. При праг 8,3 mmol/L чувствителността достига 87%, а специфичността – 74%, което осигурява отрицателна предиктивна стойност над 95%. Тези резултати съвпадат с данните на китайски и европейски автори [1], [276], [112], които подчертават уреята като надежден биомаркер за ранно бъбречно засягане. Биологично повишената урея отразява не само нарушена гломерулна филтрация, но и системен катаболизъм, дехидратация и хиповолемия – преренални фактори, които при COVID-19 често съжителстват с паренхимни механизми. Ранното установяване на висока урея при прием е клинично важно, тъй като дава възможност за превантивни мерки – корекция на обема, поддържане на адекватно артериално налягане и избягване на нефротоксични медикаменти.

Серумният креатинин, макар и ключов за дефинирането на ОБУ, не е включен като независим предиктор поради дефиниционен байъс. Въпреки това, неговите стойности при прием са значително по-високи при пациентите с бъбречно увреждане (124 срещу 81 $\mu\text{mol/L}$; $p<0,001$), което отразява вече настъпило функционално нарушение. Креатининът остава полезен за проследяване на динамиката на бъбречната функция, но не може да се използва за прогнозиране в мултифакторен модел.

Левкоцитозата и лимфопенията при прием са характерни за пациентите с по-тежко протичане и с ОБУ. Левкоцитите са значително по-високи при ОБУ ($10,3 \times 10^9/\text{л}$ срещу $7,0 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,004$), докато лимфоцитите са по-ниски, но без статистическа значимост. Този профил отразява активация на вродения имунен отговор и имуносупресия на адаптивния. Подобна връзка е описана и в други публикации [123], които свързват лимфопенията с неблагоприятен изход, макар не непременно с бъбречно увреждане. Практически това означава, че хематологичните показатели имат допълнителна стойност в оценката на тежестта, но не и самостоятелна предиктивна сила.

Фибриногенът, друг острофазов белтък, е повишен при повечето пациенти, без съществена разлика между групите. Това отразява общата активация на коагулационната система при COVID-19 и липсата на специфичност за бъбречно засягане. Въпреки ниската дискриминационна стойност ($AUC \approx 0,6$), фибриногенът остава полезен при комплексна оценка на риска от тромботични събития и при вземане на решения за антитромботична терапия.

Анализът на мултифакторните модели потвърждава възрастта, артериалната хипертония, захарния диабет, дихателната недостатъчност и лабораторните показатели (урея, CRP, LDH, D-димер) като независими предиктори за развитие на ОБУ. При включване в логистична регресия с LASSO регуляризация тези променливи запазват стабилност и статистическа значимост, без наличие на мултиколинеарност между маркерите. Полученият модел показва висока дискриминационна способност ($AUC \approx 0,83$), сравнима с публикувани международни модели [223], [12], [89]. Това демонстрира, че комбинацията от рутинни клинични и лабораторни показатели може да осигури надеждна ранна прогноза дори без специализирани биомаркери.

Предимството на нашия модел е неговата приложимост в реалната клинична практика, тъй като използва единствено стандартни показатели, достъпни при прием. За разлика от сложните машинно обучаващи се алгоритми, този модел е лесен за интерпретация и може да бъде използван още при първоначалното триажирание на пациента. Подобни резултати са получени и от Gupta и сътр. [223], Ng и сътр. [12] и Legrand и сътр. [89], които също посочват възрастта, уреята, CRP и коморбидностите като водещи предиктори за бъбречно увреждане при COVID-19. В сравнение с техните модели нашият запазва добра прогностична точност ($AUC \approx 0,83$) и се характеризира с простота, интерпретируемост и възможност за внедряване в различни болнични условия. Това е

важно предимство, особено в условия на ограничени ресурси, където бързата идентификация на високорисковите пациенти има пряко клинично значение.

Разработеният прогностичен скор включва пет променливи – възраст, артериална хипертония, урея, CRP и лимфоцити – като сумарният резултат варира от 0 до 8 точки. При стойности ≥ 4 се определя висок риск от ОБУ, а при < 2 – нисък. Вътрешната валидация показва добра калибрация и стабилна точност ($AUC=0,83$), съпоставима с международно признати модели. Честотата на ОБУ нараства пропорционално на стойността на скората – от 4,8% при нисък риск до 47,3% при висок. Това позволява практическо приложение в клиничната среда – бърза оценка при прием и вземане на решения за ранна нефрологична консултация и засилен мониторинг. Предимството на скората е, че се базира на прости и лесни за измерване показатели, които не изискват специализирана апаратура или сложни изчисления.

Алгоритъмът, изграден на основата на скората, предлага ясни насоки за поведение. При пациенти с резултат под 2 точки се препоръчва стандартно наблюдение; при междинен риск (3–5 точки) – засилен мониторинг и чести лабораторни изследвания; при резултат ≥ 6 – незабавна нефрологична консултация, оптимизация на хидратацията и избягване на нефротоксични медикаменти. Тази система е лесна за внедряване в клиничната практика и може да подобри ранното разпознаване на бъбречната увреда, особено в условията на висока натовареност на болничните отделения.

Наличието на остра бъбречна увреда оказва съществено влияние върху клиничните изходи. В нашето изследване смъртността при пациенти с ОБУ е 38,3% срещу 11,6% при тези без бъбречно увреждане ($p < 0,001$). След корекция за възраст, пол и коморбидности асоциацията остава статистически значима ($OR \approx 2,1$), което доказва, че ОБУ е независим прогностичен фактор за летален изход. Подобни резултати са докладвани от Hirsch и сътр. [117], Fisher и сътр. [76] и в други големи международни анализи, където смъртността при пациенти с ОБУ достига 50–70%, а при нужда от бъбречно-заместителна терапия – над 80%. Макар абсолютните стойности в нашата кохорта да са по-ниски, вероятно поради по-малък дял критично болни пациенти, тенденцията е идентична – ОБУ увеличава риска от смъртност независимо от останалите фактори.

Продължителността на болничния престой също се влияе от наличието на бъбречно увреждане. Средната продължителност е 9 дни при пациенти с ОБУ и 7 дни при тези без

($p=0,008$). При анализ на оцелелите се установява, че престоят при пациенти с бъбречно увреждане е по-дълъг (10–12 дни), докато при починалите е по-кратък (около 4 дни), което оформя т.нар. U-образна зависимост. Подобна зависимост е описана и в други изследвания [248]. Това показва, че при оцелелите с ОБУ лечението е по-продължително и изисква повече ресурси, докато при пациентите с фатален изход смъртта настъпва по-рано. Практически това означава, че наличието на ОБУ води както до увеличаване на смъртността, така и до по-висока ресурсна натовареност, което има значение за планирането на болничните ресурси и здравно-икономическите разходи.

Многофакторният анализ за смъртността потвърждава възрастта, наличието на ОБУ и дихателната недостатъчност като основни независими предиктори за летален изход. Диабетът и високите стойности на CRP запазват по-слаб, но независим ефект. Артериалната хипертония не показва самостоятелна връзка, което предполага, че влиянието ѝ се реализира чрез други променливи, като бъбречната функция и сърдечно-съдовия статус. Тези резултати потвърждават, че ОБУ е не само усложнение, а и активен модулатор на неблагоприятните изходи при COVID-19.

Смъртността нараства значимо с възрастта, като достига 44% при пациенти над 75 години. Тенденцията е по-изразена при болните с ОБУ, при които рискът нараства експоненциално с възрастта. Това потвърждава кумулативния ефект между възрастта и бъбречната увреда – две променливи, които взаимно усилват неблагоприятното си въздействие върху преживяемостта. При тези пациенти агресивната терапия и ранната нефрологична намеса могат да бъдат решаващи за подобряване на изхода.

Анализът на връзката между острата бъбречна увреда и продължителността на престоя показва, че този показател има двупосочен характер. При оцелелите пациенти наличието на ОБУ удължава периода на хоспитализация поради нуждата от продължително лечение, стабилизиране и често проследяване на лабораторните показатели. При починалите обаче престоят е по-кратък, тъй като настъпва бърза декомпенсация и мултиорганна недостатъчност. Тази закономерност, описана и в международни публикации [248], има важно здравно-икономическо значение, тъй като изисква различен подход в управлението на болничните ресурси. При пациенти с висок риск от ОБУ е необходимо да се предвиди по-продължителен престой и засилено наблюдение, докато при критично болните фокусът трябва да бъде върху ранното разпознаване на мултиорганната дисфункция и навременното започване на заместителна терапия.

Разработеният прогностичен скор доказва практическата приложимост на получените резултати. Той е лесен за използване, не изисква допълнителни изследвания и може да бъде внедрен в клиничната практика без нужда от специализиран софтуер. Чрез проста сума от точки се постига надеждна стратификация на риска още в първите часове след прием. Това позволява целенасочено разпределение на ресурсите – ранна нефрологична консултация и интензивен мониторинг при високорисковите пациенти, както и оптимизиране на терапията при среднорисковите. Резултатите от вътрешната валидация показват добра калибрация и висока чувствителност на модела, което потвърждава неговата надеждност и приложимост в различни клинични условия.

В заключение, настоящото изследване потвърждава, че острата бъбречна увреда е често и клинично значимо усложнение при пациенти с COVID-19. Честотата ѝ в нашата кохорта (21,6%) съответства на данните от международни проучвания и подчертава, че бъбречното засягане е универсален феномен, независимо от географските и организационни различия. Възрастта, артериалната хипертония, захарният диабет и тежестта на инфекцията са основни фактори, които определят риска от развитие на ОБУ. Сред лабораторните показатели уреята се откроява като най-силният индивидуален предиктор, а CRP, LDH и D-димер имат допълнителна, но съществена прогностична стойност. Разработеният многофакторен модел и точков скор осигуряват лесно приложим инструмент за ранна стратификация на риска и за идентифициране на пациентите, нуждаещи се от приоритетно нефрологично проследяване.

Острата бъбречна увреда не е просто съпътстващо явление, а активна част от общото засягане на органите при COVID-19. Тя утежнява клиничния ход, увеличава смъртността и удължава престоя на оцелелите пациенти. Ранното ѝ разпознаване и прилагането на нефропротективни стратегии могат съществено да подобрят изхода от заболяването. Резултатите от това изследване не само потвърждават наблюденията от международните кохорти, но и предоставят национални данни, които имат значение за бъдещите насоки в управлението на пациенти с COVID-19 и бъбречно засягане. Интегрираният подход, основан на комбинация от клинични, демографски и лабораторни показатели, остава ключът към ранното идентифициране на рисковите пациенти, подобряването на прогнозата и намаляването на смъртността при тази комплексна инфекция.

ИЗВОДИ

1. Установява се, че острата бъбречна увреда е често срещано усложнение при пациенти с COVID-19, с ясно изразена връзка с възрастта и наличието на коморбидности.
2. Пациентите с артериална хипертония и захарен диабет са с по-висок риск за развитие на остра бъбречна увреда, което съвпада с публикуваните международни данни.
3. Лабораторните показатели при прием показват характерен неблагоприятен профил при пациентите с остра бъбречна увреда, като уреята се откроява като най-силен прогностичен фактор.
4. Мултивариантният анализ идентифицира възрастта, артериалната хипертония, захарния диабет и уреята като независими предиктори за развитието на остра бъбречна увреда.
5. Наличието на остра бъбречна увреда е свързано с по-висока смъртност и утежняване на клиничния ход на заболяването, което потвърждава ролята ѝ като независим прогностичен фактор.
6. Разработен е клиничен точков скор за ранна стратификация на риска от остра бъбречна увреда, който има добра прогностична стойност и може да бъде приложен в клиничната практика за оптимизация на триажа и ранното нефропротективно поведение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящата дисертация представя цялостен анализ на острата бъбречна увреда (ОБУ) в контекста на инфекция с COVID-19, обхващайки честотата, предикторите, клиничните изходи и възможностите за изграждане на прогностични модели в българска хоспитализирана кохорта. Проучването се базира на ретроспективен анализ на 436 пациенти, хоспитализирани в многопрофилна университетска болница през периода 2021–2023 г., което позволява обективна оценка в един по-зрял етап от пандемията, при вече установени терапевтични протоколи. Резултатите от нашето изследване показаха, че честотата на ОБУ в българската популация е 21,6%, което е напълно съпоставимо с международните данни, вариращи между 15% и 30% сред хоспитализираните пациенти. Това потвърждава, че бъбречното засягане е универсален феномен при COVID-19, независим от географските и организационни различия. ОБУ се очерта като един от най-сериозните рискови фактори за неблагоприятен изход – смъртността сред тези пациенти беше 29,8%, почти два пъти по-висока в сравнение с болните без бъбречно увреждане. Тази връзка остана стабилна дори след корекция за възраст, пол, артериална хипертония и захарен диабет, което подчертава независимата прогностична стойност на ОБУ. Анализът на рисковите фактори показа, че възрастта е фундаментален предиктор: честотата на ОБУ нараства значимо след 75 години. Към възрастовия фактор се прибавят артериалната хипертония и захарният диабет, които увеличават риска съответно около два пъти, като механизмите включват хронични съдови промени, ендотелна дисфункция и субклинична диабетна нефропатия. Лабораторните показатели очертаха различна прогностична стойност. Дихателната недостатъчност и необходимостта от механична вентилация бяха най-силно свързани с развитието на ОБУ. По отношение на продължителността на престоя нашите данни показаха интересна динамика. При оцелелите пациенти престоят беше по-дълъг в сравнение с тези без бъбречно засягане, което съответства на международните наблюдения. Това демонстрира характерната U-образна зависимост: по-дълъг престой при възстановилите се и по-кратък при фаталните случаи. Съществен принос на нашата работа е разработването на комбиниран прогностичен модел и точков скор (0–10 точки), базиран на демографски, клинични и лабораторни показатели при прием. Уреята получи най-голяма тежест (2 точки), а възраст ≥ 65 години, АХ, ЗД и редица лабораторни маркери – по 1 точка. ROC анализът на този скор отразява добра прогностична способност. Честотата на ОБУ нараства от 2% в нискорисковата група (0–2 точки), през ~30% при среден риск (3–5 точки) до около

50% при висок риск (≥ 6 точки). Така моделът позволява ранна стратификация на пациентите още в приемното отделение и насочва към индивидуализирани стратегии: стандартно наблюдение при нисък риск, засилен мониторинг при среден риск и ранна нефрологична консултация при висок риск. Настоящата дисертация допринася с нови данни за епидемиологията и клиничното значение на ОБУ в българската популация с COVID-19, потвърждава ролята ѝ като независим прогностичен фактор за смъртност и предлага практически приложим инструмент за ранно идентифициране на пациентите с висок риск. ОБУ следва да се разглежда не като пасивен епифеномен, а като активен компонент на мултиорганната дисфункция, който утежнява прогнозата и изисква целенасочени профилактични и терапевтични стратегии.

ПРИНОСИ

Приноси с теоретичен характер

1. Проведено е първото в национален мащаб систематизирано изследване на честотата, предикторите и клиничните изходи на остра бъбречна увреда (ОБУ) при пациенти с COVID-19 в българска болнична кохорта.
2. Установена е водещата роля на възрастта като основен фон за развитие на ОБУ и доказано синергичното действие на артериалната хипертония и захарния диабет върху бъбречния риск.
3. Потвърдено е, че ОБУ е независим прогностичен фактор за смъртност при COVID-19, а не само отражение на общата тежест на инфекцията.
4. Изяснена е прогностичната стойност на възпалителните и коагулационните маркери (урея, CRP, LDH, D-димер, феритин) и ролята на ОБУ като част от мултиорганната дисфункция при тежък COVID-19.

Приноси с практико-приложен характер

1. Разработен е предиктивен модел за риск от остра бъбречна увреда при COVID-19, основан на клинични и лабораторни показатели, достъпни при прием.
2. Създаден е компактен точков скор (0–8 т.) за ранна стратификация на риска и бързо идентифициране на пациенти с повишена вероятност за ОБУ.
3. Изграден е клиничен алгоритъм за поведение по класове риск (нисък, среден, висок), който подпомага ранната нефрологична консултация и нефропротективните решения.
4. Осигурена е аналитична основа за здравно-икономическа оценка и оптимизация на ресурсите чрез анализ на продължителността на престоя и клиничните изходи.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Zhelyazkov K, Staikova S, Koleva R, Stavreva A, Nedjibova E. Does COVID-19 infection affect the effectiveness of hemodialysis? *Actual Nephrology* 2024.
2. Koleva R, Staykova S. Influence of arterial hypertension and diabetes mellitus on the risk of acute kidney injury and mortality in COVID-19 patients. *Actual Nephrology* 2025.
3. Shaleva R, Staykova S. Admission inflammation and coagulation biomarkers as early predictors of COVID-19-associated acute kidney injury. *Varna Medical Forum*. 2025.