

ФРОЛОВА НАДИЯ ФЯТОВНА

**COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ
ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ:
ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

3.1.14. – Трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Готье Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Фомин Виктор Викторович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Есаян Ашот Мовсесович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «18» сентября 2025 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) относятся к группе высокого риска неблагоприятных исходов в условиях присоединения инфекционной патологии. Во время пандемии COVID-19 больные на программном гемодиализе оказались одной из наиболее уязвимых групп, подверженных заражению и тяжелому течению заболевания [Hsu С.М., 2021]. Частота инфицирования таких пациентов варьировала от 7 до 70% (в среднем 30%) [WHO Coronavirus (COVID-19), 2022; Green A., 2022], а уровень смертности — от 20 до 41% [Quintaliani G., 2020; Scarpioni R., 2020; Alberici F., 2020; Jager K.J., 2021]. Согласно анализу исследований из 12 стран, общая объединенная распространенность COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии была в 22 раза выше среднемировой в популяции [Nopsopon T., 2021].

У значительного числа пациентов, получавших ЗПТ методом программного гемодиализа (ПГД), COVID-19 протекал в тяжелой форме, что, по-видимому, обусловлено демографическими и клиническими особенностями диализной популяции, а также дисфункцией иммунной системы, свойственной пациентам с терминальной ХБП [Carlson N., 2021; Sahin B., 2022, Wolf D., 2021, Jin jin Z., 2023]. Это подтверждается высокой частотой госпитализации в отделения интенсивной терапии в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне цитокинового шторма, потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и значительным уровнем летальности, многократно превышавшей этот показатель в общей популяции [Santenna C. et al. 2021; Chenchula S. et al. 2023].

В связи с вышеизложенным, а также в условиях быстро мутирующих штаммов вируса актуальным для клинической практики являлось изучение особенностей течения заболевания и выделение факторов неблагоприятного прогноза, которые широко варьировали по данным, представленным в различных исследованиях в зависимости от регионов и размеров выборки. К таким факторам относили пол и возраст пациентов, продолжительность лечения гемодиализом, наличие сопутствующих заболеваний, а также многочисленные лабораторные и инструментальные параметры.

На разных этапах пандемии подходы к лечению SARS-CoV-2-инфекции претерпевали значительные изменения. В раннем периоде отсутствовали четко определенные показания и научно обоснованные схемы терапии [D'Marco L., 2020; Menon T., 2021]. Лечение COVID-19 у пациентов на ПГД, также как и при других тяжелых соматических заболеваниях, в значительной степени было основано на предшествующем опыте ведения других респираторных инфекций, однако осложнялось отсутствием адекватной информации о дозах, способах и продолжительности, а также эффективности и безопасности многих лекарственных средств. Это было связано с тем, что диализные пациенты, как правило, не включались в предрегистрационные клинические исследования не только противовирусных, но и большинства современных генно-инженерных биологических препаратов [Jun I., 2022; Hsu C., 2021].

Таким образом, пандемия COVID-19, отличающаяся высокой контагиозностью и непрерывной мутационной изменчивостью вируса, его способностью «уклоняться» от иммунного контроля, а также тяжестью течения и высокой частотой неблагоприятных исходов у диализных

пациентов в условиях отсутствия единых сформулированных подходов к терапии, определяет высокую актуальность изучения данной проблемы. Важное значение для клинической практики также представляет анализ трансформации клинико-лабораторных проявлений болезни и выделение предикторов неблагоприятных исходов.

Цель исследования

У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получавших лечение программным гемодиализом, разработать концепцию оказания медицинской помощи и оптимизировать подходы к терапии COVID-19, с учетом особенностей течения и предикторов неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Разработать комплекс мероприятий по оказанию поэтапной медицинской помощи пациентам на гемодиализе при эпидемиях респираторных вирусных инфекций.
2. Проанализировать клинические проявления и особенности течения COVID-19 у пациентов, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом.
3. Определить факторы, ассоциированные с тяжелым течением и летальным исходом у больных с SARS-CoV-2-инфекцией, получавших лечение программным гемодиализом.
4. Провести сравнительный анализ исходов COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, на разных этапах пандемии.
5. Изучить эффективность применения блокаторов рецептора интерлейкина-6 у пациентов COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом.
6. Оценить эффективность и безопасность терапевтического плазмообмена у пациентов на программном гемодиализе, инфицированных SARS-CoV-2.
7. Определить эффективность и безопасность применения вируснейтрализующих моноклональных антител в группе пациентов с COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом.
8. Проанализировать эффективность применения иммуномодулирующей терапии COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов на программном гемодиализе.

Научная новизна

Впервые на большой когорте пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, получены данные о клинических проявлениях, предикторах тяжелого течения и причинах неблагоприятных исходов SARS-CoV-2-инфекции в условиях заместительной почечной терапии.

Новыми являются данные систематического сравнительного анализа особенностей клинического течения и исходов заболевания COVID-19 у пациентов на программном гемодиализе в зависимости от периодов циркуляции различных штаммов SARS-COV-2 на разных этапах пандемии.

Новыми являются данные об эффективности и безопасности у диализных пациентов раннего назначения нейтрализующих моноклональных антител (NmAb) в моно- и комплексной терапии, включающей блокаторы интерлейкина-6 и кортикостероиды, в качестве лечения и доконтактной профилактики.

Впервые установлены эффективность и безопасность применения блокатора рецепторов интерлейкина-6 в первые трое суток после госпитализации у больных с небольшим объемом поражения легких (КТ 1-2) по сравнению с использованием в более поздние сроки и тяжелой степенью поражения легких.

Впервые разработана схема лечения с использованием терапевтического плазмообмена при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19 у диализных больных и оценена ее эффективность.

Впервые изучены эффективность и безопасность различных вариантов терапии, применявшихся на разных этапах пандемии SARS-CoV-2 инфекции, выполнен сравнительный анализ результатов и определены показания и условия применения иммуномодулирующей терапии в комплексной терапии COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое и практическое значение имеет концепция о значимости у больных, получавших лечение гемодиализом, факторов отягощенного течения и высокой частоты неблагоприятных исходов COVID-19: быстрого развития синдрома системного воспалительного ответа с преимущественным поражением легких и мультиорганным повреждением; наличия сопутствующих заболеваний; противопоказаний или отсутствия разрешения к использованию ряда лекарственных препаратов в связи с невключением пациентов с тяжелым повреждением функции почек в предрегистрационные клинические исследования.

Практическую значимость имеют разработанные подходы к купированию «цитокинового шторма» у пациентов, получавших лечение гемодиализом: схемы применения препаратов, блокирующих рецепторы интерлейкина-6 и позволяющие купировать распространение воспалительного процесса; применение терапевтического плазмообмена у больных на гемодиализе со среднетяжелым и тяжелым течением, позволяющего снизить активность системного воспалительного ответа и выраженность интоксикационного синдрома.

Практическое значение имеют результаты апробации у пациентов, получавших лечение гемодиализом, патогенетически обоснованного применения комплексов моноклональных вируснейтрализующих антител, блокирующих взаимодействие вирусных частиц с рецепторами клеток-мишеней, в комбинации с иммуномодулирующими препаратами, в том числе при инфицировании агрессивным штаммом «Дельта».

Разработанный научно обоснованный и примененный на практике комплекс мероприятий по оказанию поэтапной медицинской помощи пациентам с COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом, может быть рекомендован в качестве модели организации работы диализных центров в условиях возможных эпидемий тяжелых респираторных инфекций.

Методология и методы исследования

Представлены результаты анализа ретроспективного неконтролируемого когортного исследования пациентов с коронавирусной инфекцией, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом в период пандемии COVID-19 на протяжении 40 месяцев (с марта 2020 года по июль 2023 года). Диагностика COVID-19 проводилась на основании идентификации РНК вируса COVID-19 (SARS-CoV-2) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носо- и ротоглотки и/или визуализации специфичной КТ-картины вирусной пневмонии, ранжированной по стадиям тяжести поражения легких.

В исследование включены клинические данные пациентов, находящихся на ПГД, с подтвержденным диагнозом COVID-19: результаты общих анализов крови, биохимических анализов крови, инструментальных и функциональных методов исследований. Методом агломеративной кластеризации выявлены и описаны типовые клинические портреты пациентов с COVID-19. Проанализированы эффективность и безопасность применения блокаторов рецептора интерлейкина-6 (тоцилизумаба), терапевтического плазмообмена (ТПО), противовирусной терапии ремдесивиром, вируснейтрализующими моноклональными антителами при лечении COVID-19 у пациентов, получавших заместительную почечную терапию методом гемодиализа. Сформулирован и применен комплекс профилактических мер по оказанию помощи пациентам с COVID-19, получавшим лечение заместительной почечной терапией методами диализа. Для анализа и обобщения результатов настоящего исследования применялись методы параметрической и непараметрической статистики, что обусловлено особенностями распределения значений исследуемых величин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный алгоритм оказания медицинской помощи пациентам, получавшим лечение гемодиализом, позволил оптимизировать работу московских диализных центров в экстремальных условиях пандемии COVID-19.
2. Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, получавшие лечение программным гемодиализом, составляют группу высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода SARS-CoV-2-инфекции.
3. Ранняя инициация адекватных доз блокаторов рецептора интерлейкина-6 в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммуномодулирующими методами лечения эффективна и безопасна у пациентов с COVID-19, получавших лечение гемодиализом.
4. Назначение вируснейтрализующих моноклональных антител на начальных этапах заболевания COVID-19 у гемодиализных пациентов в виде моно- или в составе комплексной терапии безопасно и позволило значимо снизить летальность COVID-19 по сравнению с начальным этапом пандемии.
5. Применение пролонгированных форм вируснейтрализующих моноклональных антител в качестве доконтактной профилактики в период циркуляции штамма «Омикрон» значительно снизило частоту заболевания COVID-19 у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получавших лечение гемодиализом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов определяется объемом проведенных когортных скрининг-исследований (включены 1080 человек) с использованием современных и стандартизированных методов исследования и статистической обработки.

Апробация диссертации состоялась 28 февраля 2025 года на заседании объединенной конференции научных и клинических подразделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента

здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»), кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях: Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2020 (Санкт-Петербург, 2020); Всероссийская научно-практическая конференция Ассоциации нефрологов с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (2020); X Всероссийский съезд трансплантологов с международным участием (Москва, 2020); Конференция «Трансплантация почки в 21 веке. Междисциплинарный подход к лечению терминальной ХПН» (Москва, 2020); Всероссийский конгресс нефрология и трансплантация почки: вместе 50 лет (2020); World Congress of Nephrology (WCN) 2021 (Québec, Canada); Международная научно-практическая конференция «коронавирусная инфекция: национальный и международный опыт» (Ташкент, 2021); XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021); Первый объединенный съезд Всероссийских общественных организаций нефрологов «От фундаментальных научных исследований к клинической практике» (Москва, 2021); Научно-практическая конференция «Диагностика, профилактика и лечение всем пациентам с нефрологическими заболеваниями» (Москва, 2023); IV московский объединенный Съезд нефрологов (Москва, 2023); Круглый стол «COVID-19 у пациентов групп высокого риска: реальная угроза или полный контроль?» (Москва, 2024).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований приоритетного направления федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний до и после трансплантации солидных органов», утверждено распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 № 3684-р.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования применяются в лечебном процессе нефрологических отделений №1, №2, №4, дневного стационара гемодиализа, отделений реанимации и интенсивной терапии №2 и №9, терапевтического отделения №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», в хирургическом отделении №1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы

«Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» и отделения гемодиализа Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автор лично разработала концепцию, задачи исследования; проводила лечение пациентов; участвовала в разработке нормативных документов, технологических карт, приказов Департамента здравоохранения Москвы, касающихся организации оказания медицинской помощи в условиях пандемии, а также участвовала в разработке и написании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 27 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России и индексируемых в международных наукометрических базах данных, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, два учебных пособия и свидетельство о регистрации базы данных.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, описания клинического случая, обсуждения, 8 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 400 источников, из них 27 отечественных и 373 зарубежных. Работа изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 20 рисунками и 3 формулами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол, дизайн и этапы исследования

Исследование являлось ретроспективным неконтролируемым когортным и было выполнено на базе Московского городского Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», отделений нефрологии, гемодиализа, нефрореанимации, перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 (главный врач Лысенко М.А.). Группу исследования составили 1080 пациентов, получавших лечение заместительной почечной терапии программным гемодиализом, госпитализированных с COVID-19 в период с марта 2020 года по июль 2023 года.

Для достижения целей и решения задач исследования был разработан протокол, включающий шесть этапов.

I этап. Разработка методологии и плана проведения исследования, формирование когорты пациентов, находившихся на ПГД, госпитализированных по поводу COVID-19.

II этап. Создание электронной базы данных пациентов. Сбор данных в отношении жалоб, анамнеза заболевания COVID-19, основного и сопутствующих заболеваний, результатов физикального, лабораторного и инструментального обследования, данных о назначаемой терапии и клинических исходах коронавирусной инфекции.

III этап. Выделение групп больных, получавших лечение ПГД, согласно периоду госпитализации (в зависимости от времени циркуляции различных штаммов COVID-19, соответствующих данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека); сравнительная оценка демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, анализ особенностей течения заболевания и его исходов у пациентов с COVID-19 на разных этапах пандемии.

IV этап. Сравнительная оценка эффективности и безопасности различных схем патогенетической терапии COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов на ПГД.

V этап. Выявление независимых предикторов риска смерти у пациентов с COVID-19, находившихся на ПГД, и проведение сравнительного анализа исходов коронавирусной инфекции с результатами международных исследований, опубликованных в рецензируемых журналах.

VI этап. Разработка комплексной программы оптимизации интегративного подхода к ведению и лечению инфекции COVID-19 у пациентов, находившихся на ПГД.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены 460 (42,6%) – женщин и 620 (57,4%) – мужчин в возрасте от 19 до 99, в среднем 63 [52; 72] лет, с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию ПГД, которые в период с марта 2020 года по июль 2023 года были госпитализированы с диагнозом COVID-19 в Московский городской Научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки. В таблице 1 представлены критерии включения пациентов в исследование.

Таблица 1 — Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
✓ Диагноз COVID-19 подтвержден на основании результатов полимеразной цепной реакции и/или характерным изменением в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки; ✓ Длительность заместительной почечной терапии методом гемодиализа не менее 3-х месяцев	✓ Возраст пациента 0-18 лет; ✓ Наличие беременности и лактации; ✓ Длительность гемодиализа до 3-х месяцев, расцененное как острое почечное повреждение

Диагноз COVID-19 на основании данных полимеразной цепной реакции (ПЦР) был установлен у 966 (89,4%) пациентов из 1080, по характерной картине вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии легких (КТ) – у 920 пациентов (85,1%), у 114 пациентов (10,6%) подтверждено выявлением антител к COVID-19 при наличии характерной КТ-картины. Медиана длительности проводимого гемодиализа в исследуемой когорте составила 35 [12; 72] месяцев, индекс коморбидности (ИК) – 6 [5; 8]. Длительность заболевания COVID-19 на момент поступления составила 4 [3; 7] суток.

Наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности стали диабетическая болезнь почек (18,1%), хронический гломерулонефрит (17,3%), поликистозная болезнь почек и вторичный пиелонефрит, развившийся на фоне аномалии развития мочевыделительной системы, почечнокаменной болезни (10,6% и 11,8% соответственно) и ишемическая нефропатия (8,8%).

В зависимости от сроков возникновения заболевания COVID-19, все пациенты были разделены на 3 группы (рисунок 1). Принимая во внимание, что больные в группах могли быть неоднородны как по тяжести течения, так и по подходам к лечению COVID-19, группы 1 и 2 пациентов были поделены на подгруппы (1а и 1б; 2а и 2б), согласно периодам циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2 с учетом данных Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

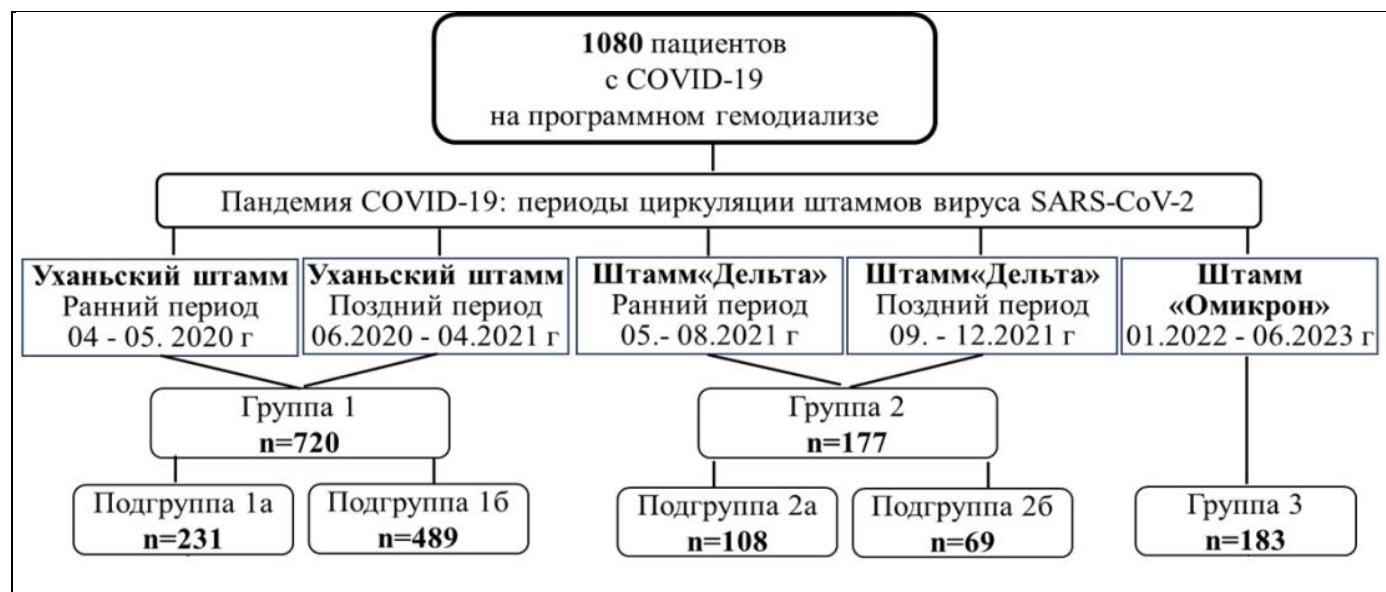


Рисунок 1 — Распределение пациентов по группам и подгруппам в различные периоды циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2

1 группа состояла из 720 (66,7%) пациентов (307 женщин и 413 мужчин), находившихся на лечении с марта 2020 по апрель 2021 года, в период доминирования уханьского штамма вируса COVID-19.

Подгруппа 1а – 231 (21,4%) пациент (99 женщин и 132 мужчины), которые проходили лечение с начала марта по конец мая 2020 года, в наиболее ранний период – во время отсутствия доказанных рекомендаций по специфической этиотропной и патогенетической терапии COVID-19. Возраст – 63,00 [52; 71,5] года, длительность диализной терапии – 30 [12; 66,5] месяцев.

Подгруппа 1б – 489 (45,3%) пациентов (208 женщин и 281 мужчина), лечившиеся в период с июня 2020 года по конец апреля 2021 года в поздний период циркуляции вируса уханьского штамма. Возраст пациентов – 63 [51; 71] года, длительность диализной терапии – 30,00 [8; 65,25] месяцев.

2 группу составили 177 (16,4%) пациентов (66 женщин и 111 мужчин), заболевших с мая по декабрь 2021 года, во время циркуляции штамма «Дельта».

Подгруппа 2а – 108 (10,0%) пациентов (42 женщины и 66 мужчин), находившихся на стационарном лечении с начала мая по конец августа 2021 года в ранний период циркуляции штамма «Дельта». Возраст пациентов составил 63 [52; 73] года, длительность диализной терапии – 48 [22; 86] месяцев.

Подгруппа 2б – 69 (6,4%) пациентов (24 женщины и 45 мужчин), госпитализированных в период с сентября по декабрь 2021 года, в поздний период циркуляции штамма «Дельта». Возраст пациентов составил 58 [43; 66] лет, длительность диализной терапии – 50 [25; 118] месяцев.

3 группа состояла из 183 (16,9%) пациентов (76 женщин, 107 мужчин) с COVID-19, находившихся на ПГД, госпитализированных с января 2022 года по июнь 2023 года, во время циркуляции штамма «Омикрон». Возраст пациентов составил 65 [57,00; 74,00] лет, длительность ЗПТ – 45,00 [16,00; 84,50] месяцев.

Методы диагностики COVID-19

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки и/или визуализации характерной по данным КТ картины вирусной пневмонии, выраженность которой оценивали в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент госпитализации.

Клинические симптомы

Диагностика COVID-19 проводилась на основании клинической картины острой респираторной инфекции с повышением температуры тела или ее отсутствием, а также наличия таких симптомов как кашель (сухой/с небольшим количеством мокроты), одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита, миалгия, спутанность сознания, головные боли, кровохарканье, диарея, тошнота, рвота, учащенное сердцебиение.

Лабораторная диагностика

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 198н и Методическими рекомендациями МР3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденными 30.03.2020, диагностика COVID-19 проводилась в лабораториях вне зависимости от их организационно-правовой формы, при наличии санитарно-эпидемиологического заключения о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека III - IV патогенности и условий для исследований с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) — полимеразной цепной реакции или изотермальной амплификации.

Для выявления возбудителя SARS-CoV-2 использовались МАНК с применением тест-систем, зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации, в соответствии с инструкциями по их применению.

Иммуноглобулины классов А, М и G (IgA, IgM и IgG) к антигенам SARS-CoV-2 определяли с применением метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Уровень антител исследовали, как правило, дважды (при поступлении в стационар и при выписке, за исключением умерших).

Всем больным проводился клинический анализ крови (гематологический анализатор Beckman Coulter DxH 800, США) с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, а также биохимическое исследование (биохимические анализаторы Beckman Coulter AU 480, США и Beckman Coulter AU 680, США) с определением уровня в сыворотке крови мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего билирубина, альбумина при поступлении и в динамике. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и ферритина сыворотки крови, а также Д-димера измерялись как основные лабораторные маркеры активности заболевания пациента. Уровень прокальцитонина в крови пациента определялся полуколичественным методом (диапазон значений составлял: 0-0,49 нг/мг; 0,5-2,0 нг/мл и выше 2,0 нг/мл). Исследование коагулограммы проводилось на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США).

Инструментальная диагностика

Для определения дыхательной недостаточности и оценки степени выраженности гипоксемии применялся непрерывный контроль уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) при помощи пульсоксиметра в покое, в движении и при применении кислородной поддержки (анализатор газов крови ABL800 FLEX, Дания и GemPremier 4000, Instrumentation Laboratory, США).

Для оценки тяжести поражения легких по данным КТ (Aquilion Prime SP, Toshiba, Япония и GE Revolution Evo, США) органов грудной клетки использовались критерии CTCAE v5.0: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», наличие ретикулярных изменений, участков консолидации и уплотнений легочной ткани. При поражении до 25% легких констатировали степень тяжести пневмонии – КТ1; от 25% до 50% – КТ2; от 50% до 75% – КТ3, а при распространенности патологического процесса более 75% – КТ4.

Классификация степени тяжести COVID-19 осуществлялась согласно методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» с учетом клинической симптоматики, данных лабораторных и инструментальных обследований. Критический случай COVID-19 констатировался на основании критериев постановки диагноза ОРДС, сепсиса, септического шока или других состояний, требующих протезирования функций жизненно важных органов и вазопрессорной поддержки. Для оценки тяжести больных с ОРДС была применена Шкала National Early Warning Score 2 (NEWS-2), которая направлена на оценку текущего состояния больного и прогноза болезни. Оценка органной недостаточности производилась с помощью Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Применение респираторной поддержки в различных режимах использовалось для временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечения газообмена в легких, снижения работы дыхания и предоставления времени для восстановления функций легких. Кислородная поддержка оказывалась всем пациентам, которая обеспечивалась назальной инсуфляцией увлажненным кислородом, а при ее неэффективности применялся пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии. Высокопоточная оксигенация (ВПО) (аппараты Fisher & Paykel AIRVO-2, Новая Зеландия и Авента-М, Россия), и неинвазивная вентиляция легких (Mindray SV300 Pro Vet., Китай) использовались при ОРДС легкой степени тяжести, интубация трахеи и инвазивная вспомогательная или полностью управляемая искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) (Mindray SV300 Pro Vet., Китай; Drager Evita V600, Германия и Drager Evita V800, Германия) проводились при ОРДС средней и тяжелой степени.

Принципы терапии COVID-19

Лечение инфекции COVID-19 проводили в соответствии с международными рекомендациями и Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)». Все пациенты получали дезинтоксикационную, симптоматическую терапию антипиретиками и патогенетическую терапию.

На ранних этапах пандемии в условиях отсутствия специфической противовирусной терапии (ПВТ) применяли гидроксихлорохин (ГХ) (Плаквинил, Sanofi, Испания) и лопинавир, бустированный ритонавиром (Калетра, Abbott, США), которые (через 2-2,5 месяца) были исключены из клинической практики из-за недоказанной эффективности и высокой частоты нежелательных явлений. В последующем их заменил противовирусный препарат риамилловир (Триазавирин, Медсинтез, Россия), обладающий широким спектром действия в отношении РНК вирусов, а позднее — молнупиравир (MSD Lagevrio, Alvils, США, Молнупиравир-ГЕРОФАРМ, Россия). Пациентам назначались фолиевая кислота и активный метаболит витамина Д при гипокальциемии. С января 2021 года стал применяться ремдесивир (Виклури, Gilead Sciences Inc, США и Ремдиформ, Фармасинтез, Россия), он был внесен в схемы стационарного лечения.

Антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин — эноксапарина натрия (Клексан, Sanofi, Франция; Эникусум, Сотекс, Россия), дальтепарин натрия (Фрагмин, Pfiser, США и Велфарм, Россия), дальтеп (Фармсинтез, Россия), направленные на профилактику тромботических осложнений, были обязательным компонентом лечения. При тромбоцитопении — фондапаренукс натрия (Арикстра, Санофи, Франция) и нефракционированный гепарин (Армавирская биофабрика, Россия; Медсинтез, Россия).

Из вируснейтрализующих моноклональных антител применялись: сотровимаб (Ксевуди, Италия), бамланевимаб+этесевимаб (Eli Lilly and Company, США), регданвимаб (Регкирон, Самсунг Байолоджикс Ко., Лтд, Корея), казиривимаб+имдевимаб (Hoffmann-La Roche, США). В качестве доконтактной профилактики и лечения NmAb пролонгированного действия — тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд, AstraZeneca, Швеция).

Пациенты раннего периода пандемии (подгруппа 1а) получали антибактериальную терапию в 100% случаев. У пациентов более позднего этапа антибактериальные препараты применяли в 72,8% случаев. Антибактериальную терапию (азитромицин; амоксициллин с клавулановой кислотой; цефалоспорины 2,3,4 генерации; респираторные фторхинолоны — левофлоксацин, моксифлоксацин; карбапенемы — эртапенем, имипенем, меропенем) включали в схему лечения при тяжелом случае течения заболевания.

Иммунобиологические препараты (ИБП): моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб (Актепра, F.Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) или левилимаб (Илсира, Биокад, Россия), антитела к ИЛ-6 (олокизумаб, Артлегия, Р-Фарм, Россия), к IL-17A (нетакимаб — Эйфлера, Биокад, Россия) и/или ингибиторы янус-киназы (барицитиниб — Олумиант, ФармСтандарт, Россия), а также кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) применялись для подавления цитокиновой активности. Назначения иммуноглобулина (в/в — Октагам, Октафарма АГ, Австрия; Ковид-глобулин, НПО «Микроген, России), терапевтического плазмообмена (ТПО) на аппарате Plasauto Sigma (Япония) и multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) / инфузий свежемороженой плазмы (СЗП), в т.ч. полученной от реконвалесцентов COVID-19, выполнялись пациентам по показаниям.

Противовирусные препараты и антикоагулянты назначались на разных этапах пандемии практически всем пациентам. Варианты патогенетической терапии претерпевали существенные изменения в связи с чем оценивались семь схем терапии COVID-19 (таблица 2).

Таблица 2 — Схемы патогенетической терапии с использованием комбинаций разных препаратов

Схемы лечения	Варианты терапии	Пациенты, n=1080 (%)
Схема 0	Иммуномодулирующая терапия не использовалась	79 (7,3%)
Схема 1	Ингибиторы Янус-киназ +/- блокаторы рецепторов интерлейкина 6 в низких дозах	113 (10,5%)
Схема 2	Блокаторы рецепторов интерлейкина 6	181 (16,8%)
Схема 3	Кортикостероиды	31 (2,9%)
Схема 4	Блокаторы рецепторов интерлейкина 6 + Кортикостероиды	341 (31,6%)
Схема 5	Кортикостероиды +/- блокаторы рецепторов интерлейкина 6 + терапевтический плазмаобмен	100 (9,3%)
Схема 6	Нейтрализующие моноклональные антитела +/- Кортикостероиды +/- блокаторы рецепторов интерлейкина 6	235 (21,8%)

Заместительная почечная терапия при заболевании COVID-19

Проводилась в виде сеансов интермиттирующего гемодиализа (ГД) или гемодиализа с использованием аппаратов FRESENIUS 5008 и Dialog+, B.Braun (Германия). При тяжелом течении COVID-19, которое требовало пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или реанимации, вместо сеансов стандартного гемодиализа проводили продленную вено-венозную гемодиализацию (CVVHDF) на аппарате Plasmauto Sigma (Япония) и multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) и реже – сеансы плазмообмена с введением до 2,5 литров свежзамороженной плазмы. Стратегия ЗПТ различалась в зависимости от клинического течения COVID-19. С целью коррекции гипокальциемии использовали жидкий кислотный концентрат для гемодиализа SW178A с содержанием кальция 1,75 мг/дл. Процедуры ТПО начинали при высокой системной воспалительной реакции (СВР) в режиме через день (реже – ежедневно) в количестве от 3 до 5 сеансов плазмообмена с инфузией свежзамороженной плазмы до 2,5-3,0 литров.

Статистическая обработка материалов исследования

Проводилась с использованием интегрированной среды разработки и обучения на языке Python3.12. – Visual Studio Code (версия 1.88.1). Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, описывали как среднее арифметическое значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Межгрупповой (для 2 групп) анализ данных проводился с помощью двухстороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой — с применением парного t-критерия Стьюдента. При сравнении 3 групп и более использовали однофакторный дисперсионный анализ, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медиану с границами интерквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Сравнение двух несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, связанные между собой группы – по критерию Уилкоксона. При сравнении 3 и более несвязанных групп использовали H-критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна, а связанные между собой группы по критерию χ^2 – Фридмана с апостериорным сравнением по критерию Уилкоксона. Сравнение процентных долей проводили с использованием критерия χ^2 – Пирсона. Корреляционную зависимость между количественными показателями (при нормальном распределении) – корреляция Пирсона. Корреляционную зависимость оценивали с помощью корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$.

Кластеризацию пациентов проводили с использованием методики машинного обучения (ML). В основе разделения пациентов на кластеры лежала агломеративная кластеризация (Agglomerative Clustering).

Для определения вероятности развития неблагоприятного исхода и предикторов его развития — разработана многофакторная прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии с использованием коэффициента детерминации Найджелкера (R^2). Значимость модели определяли с помощью теста правдоподобия. Мера предсказательной способности модели – значение площади под ROC-кривой. Проведена оценка дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании неблагоприятного исхода согласно анализу площади под ROC-кривой, а также поиск минимальной ошибки при оценке ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Разделяющее значение количественной переменной в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

МАРШРУТИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ
В ГОРОДЕ МОСКВЕ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

В связи с пандемией COVID-19 Департаментом здравоохранения города Москвы был разработан документ, регламентирующий особый санитарно-эпидемиологический режим в медицинских организациях, осуществлявших лечение ПГД, с требованием обязательной госпитализации пациентов с COVID-19 в диализные отделения ковидных госпиталей. Схема маршрутизации инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, находившихся на лечении гемодиализом, представлена на рисунке 2.

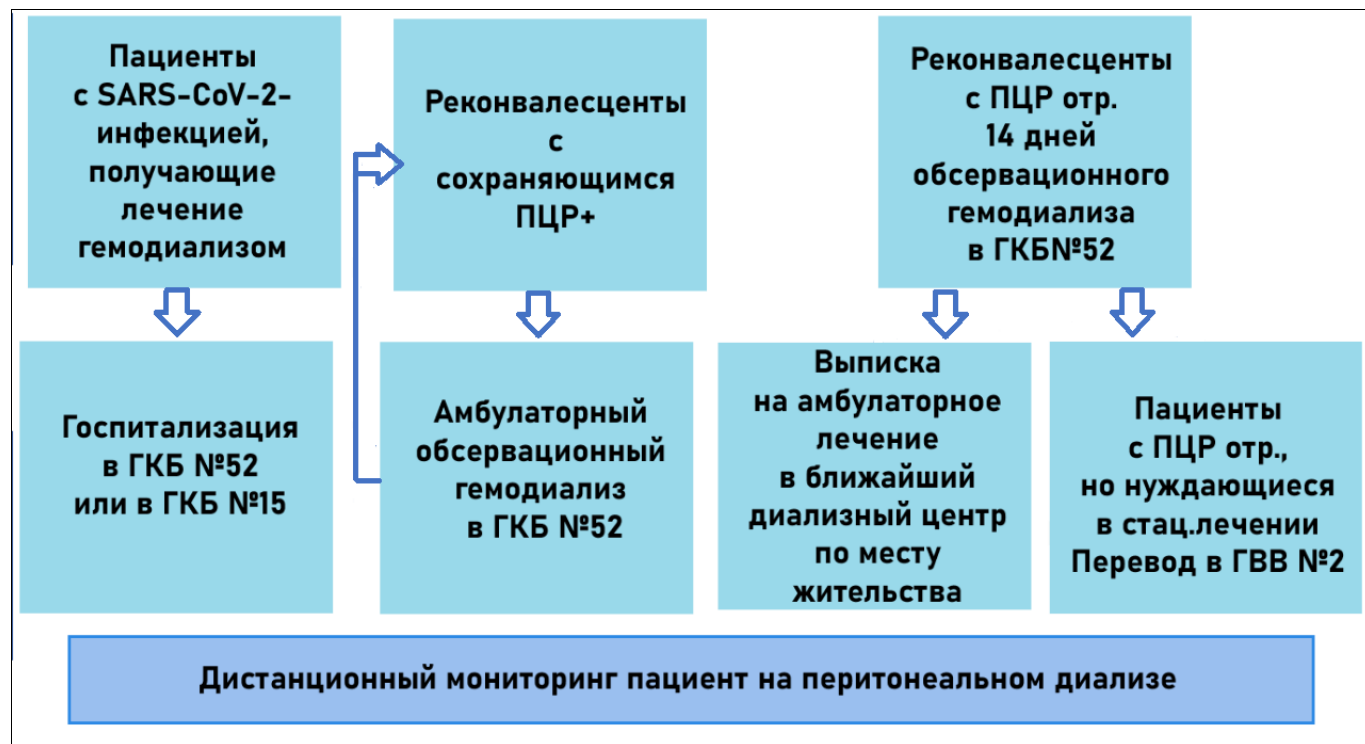


Рисунок 2 — Схема маршрутизации инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, находившихся на лечении гемодиализом

Сравнительный анализ частоты летальных исходов у пациентов, получающих гемодиализ в период 2017-2022 гг., представлен в таблице 3. До пандемии COVID-19 годовая летальность пациентов на гемодиализе составляла около 10%, однако, начиная с 2020 года, летальность возросла в 2 раза и составила 18-20% в 2020-2021 гг. с последующим снижением до 13,4% в 2022 г.

Таблица 3 — Летальность пациентов на программном гемодиализе в городе Москве

Вид заместительной почечной терапии		Годы					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
Гемодиализ	п*	364	419	365	832	684	512
	%	10,28	10,97	8,86	19,92	17,79	13,38

*при расчете использован показатель средней численности по текущему году

Введение и оптимизация режимно-ограничительных мероприятий с целью снижения возможности передачи возбудителя от источника инфекции, перепрофилирование многопрофильных стационаров в ковидные госпитали, в составе которых функционировали нефрологические и диализные отделения, обязательная госпитализация пациентов с COVID-19, получавших ЗПТ, использование дистанционного мониторинга были направлены на снижение распространения SARS-CoV-2-инфекции.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В исследуемой группе в целом (n=1080) при поступлении в стационар наблюдалось снижение уровня гемоглобина в среднем по медиане (Me) до $89,95 \pm 18,76$ г/л, лимфоцитов — $0,50 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов — $135 \cdot 10^9$ /л, альбумина — 30,50 г/л и повышением уровня СРБ до 71,5 мг/л, ферритина — 530 мкг/нл, ЛДГ — 246,25 Ед/л, D-димера — 711 нг/мл) и других показателей. Более чем у 60,7% пациентов при поступлении определялось снижение сатурации ($SpO_2 < 94\%$).

КТ-картина пневмонии, соответствовавшая КТ-1, определялась у 54,7 % (n=591) пациента при поступлении, чуть менее чем у трети — КТ-2 в 28,1% (n=303), а КТ 3-4 — у 2,5% больных (n=26); поражение легких отсутствовало у 14,8% пациентов (n=160). Прогрессирование КТ-картины в процессе госпитализации — в 55,8% случаев (n=603), снижение сатурации в среднем до 93,0% — у 60,7% пациентов (n=654).

ИСХОДЫ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Летальность за весь период наблюдения с марта 2020 года по июль 2023 года составила 16,7% (180 из 1080 пациентов). В группе умерших больные были старше по возрасту и отличались более высоким индексом коморбидности, выраженностью поражения легких при поступлении в стационар (КТ-2, КТ-3 и КТ-4), частотой прогрессирования пневмонии по сравнению с пациентами с благоприятным исходом и, как следствие, более низким уровнем сатурации. В группе умерших больных были выявлены более низкие показатели гемоглобина ($80,73 \pm 18,03$ г/л vs. $91,79 \pm 18,36$ г/л, $p=0,001$), а также выраженность лимфопении при поступлении (Me) ($0,30 \cdot 10^9$ /л vs. $0,60 \cdot 10^9$ /л, $p=0,001$), гипоальбуминемии (25,30 г/л vs. 31,30 г/л, $p=0,001$) и тромбоцитопении ($93 \cdot 10^9$ /л vs. $142 \cdot 10^9$ /л, $p=0,001$). Кроме того сравниваемые группы различались по уровню (Me) лейкоцитов крови ($16,75 \cdot 10^9$ /л vs. $9 \cdot 10^9$ /л соответственно, $p=0,001$), ЛДГ (568 Ед/л vs. 305 Ед/л, соответственно $p=0,001$), СРБ (158,11 мг/л vs. 55,58 мг/л, соответственно $p=0,001$), ферритина (660 мкг/нл vs. 486 мкг/нл, соответственно $p=0,001$). В группе с неблагоприятным исходом достоверно чаще, чем у выживших наблюдалось повышение уровня прокальцитонина $>0,49$ нг/мл (18,7%, vs. 2,2% соответственно $p=0,001$).

Более чем у 96% (n=173) пациентов с неблагоприятным исходом наблюдалось при поступлении поражение легких и в 80% случаев (n=146) отмечалось прогрессирование поражения легких в процессе пребывания в стационаре. У пациентов с благоприятным исходом при поступлении поражение легких наблюдалось у 83% (n=747) и 50,8% (n=457) отмечалось прогрессирование. Исходы заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в разные периоды пандемии представлены ниже.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА РАННЕМ ЭТАПЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В раннем периоде пандемии (с 1 апреля по 31 мая 2020 года) стационарное лечение по поводу COVID-19 было проведено у 231 пациента, получавших ЗПТ гемодиализом (подгруппа 1а). Все пациенты имели характерную КТ картину вирусной пневмонии, у 198 (85,7%) пациентов инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено результатами ПЦР, а у 33 (14,3%) пациентов — только данными КТ легких. У 96% больных с COVID-19 фиксировали лихорадку, в 95% случаев — выраженную слабость, в 70,6% и 53,3% — одышку и кашель. Время от появления первых симптомов коронавирусной инфекции до госпитализации пациента в ковидный госпиталь составило в среднем $5,8 \pm 5,0$ дней. Пациенты имели высокий коморбидный фон (ИК $7,0 \pm 2,7$ баллов). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $12,2 \pm 6,6$ дня.

Почти у половины больных — 47,6% (110 из 231) были выявлены тяжелая или крайне тяжелая степень поражения легких (КТ 3-4). У 87,4% (202 из 231) пациентов уровень SpO₂ в крови во время болезни был ниже нормы ($81,5 \pm 14,8\%$). В таблице 4 представлены лабораторные показатели пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом болезни.

Таблица 4 — Лабораторные показатели пациентов

Показатель	Пациенты		p
	Выжившие (n=159)	Умершие (n=72)	
Гемоглобин, г/л (M±SD)	87,9±17,0	85,9±17,8	0,4
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, максимальный уровень (M±SD)	7,8±3,6	17,7±9,47	0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, минимальный уровень (M±SD)	4,4±2,9	3,3±1,6	0,001
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	0,7±0,5	0,5±0,4	0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	188,9±135,9	142,1±95,7	0,009
Ферритин, мкг/л (M±SD)	564,8±218,3	621,3±201,8	0,08
С-реактивный белок, мг/л (M±SD)	110,3±88,6	187,8±98,3	0,001
Альбумин, г/л (M±SD)	31,2±4,2	27,2±4,5	0,001
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	7,2±4,9	9,4±5,5	0,014
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л (M±SD)	395,7±163,4	749,9±494,8	0,001
Фибриноген, г/л (M±SD)	7,0±1,7	6,9±1,9	0,5
D-димер, мкг/л Me (25%;75%)	624,0 (381,0;950,0)	1291,0 (743;3258)	0,001

У 87,5% (63 из 72) больных причиной летального исхода был ОРДС. При этом у 30 (41,6%) из умерших больных течение болезни было отягощено сердечной или полиорганной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии, кровотечениями, тромботической микроангиопатией и/или сепсисом. Еще у 9 больных без признаков ОРДС причиной смерти стали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и сепсис. Летальный исход был ассоциирован с более распространенным поражением легких (КТ-3 и КТ-4), которое у умерших констатировали достоверно чаще по сравнению с выжившими больными ($72,2$ vs. $36,5\%$, $p < 0,01$).

Средний показатель сатурации в этих группах составил $66,9 \pm 11,1$ и $87,8 \pm 10,9\%$ соответственно ($p < 0,05$). Все пациенты с неблагоприятным исходом были старше, чем пациенты с благоприятным исходом ($p < 0,05$), имели достоверно более высокий ИК, в т.ч. за счет конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни и хронической обструктивной болезни легких.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД ЦИРКУЛЯЦИИ УХАНЬСКОГО ШТАММА И РАННИЙ ПЕРИОД ЦИРКУЛЯЦИИ ШТАММА «ДЕЛЬТА»

Больные подгрупп 1b ($n=489$) (поздний период циркуляции уханьского штамма) и 2a ($n=108$) (циркуляция «Дельта» штамма) были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и большинству лабораторных показателей, в т.ч. СРБ и ферритин, а также частоте применения эффективных вариантов иммуномодулирующей терапии (96,5% и 99,1%, соответственно, $p < 0,16$).

В подгруппе 1b по сравнению с подгруппой 2a отмечалось снижение уровней альбумина и лимфоцитов до минимального показателя, более низкий уровень D-димера. В подгруппе 2a стаж диализной терапии был продолжительнее (Me) (48,0 месяцев vs. 30,0 месяцев в подгруппе 1b, $p < 0,001$) и чаще наблюдалось КТ 3-4 поражение легких при госпитализации (6,5% vs. 1,2% соответственно, $p < 0,01$). Частота трансформации КТ 1-2 в КТ 3-4 чаще регистрировалась у пациентов подгруппы 1b (30,8% vs. 21%, $p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 — Сравнение лабораторных показателей в подгруппах 1b и 2a

Показатели	Подгруппа 1b	Подгруппа 2a	p
Альбумин, г/л (Me)	29,60 [26,60; 32,20]	31,60 [27,40; 33,50]	0,002
Лимфоциты (min), $10^9/\text{л}$ (Me)	0,50 [0,30; 0,70]	0,40 [0,20; 0,50]	<0,001
Д-димер, нг/мл (Me)	943,00 [512,75; 2316,00]	599,00 [292,00; 1148,50]	<0,001

Летальность в подгруппах пациентов 1b и 2a была сопоставимой (14,9% и 20,4% соответственно, $p > 0,05$). В отличие от них в подгруппе 2b ($n=69$) (поздний период циркуляции «Дельта» штамма) число умерших снизилось до 5,8%, что было связано с введением в практику лечения COVID-19 нейтрализующих моноклональных антител.

С учетом отсутствия различий в исходах в подгруппах 1b и 2a и одинаковых подходов к лечению COVID-19, анализ факторов риска неблагоприятного исхода был выполнен у этих больных в объединенной группе (таблица 6).

Таблица 6 — Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей в зависимости от исхода заболевания COVID-19

Показатели	Пациенты (подгруппы 1b и 2a, суммарно)		p
	Выжившие (n=502)	Умершие (n=95)	
Возраст, годы (Me)	61,00 [49,00; 70,00]	71,00 [63,00; 75,50]	0,001*
Женщины	204 (40,6%)	46 (48,4%)	0,159
Мужчины	298 (59,4%)	49 (51,6%)	
Индекс массы тела	26,89 [23,66; 31,23]	30,07 [26,94; 31,86]	0,092
Длительность гемодиализа, мес.(Me)	30,00 [9,00; 66,00]	48,00 [17,00; 97,25]	0,024
День болезни (Me)	5,00 [3,00; 8,00]	5,00 [3,00; 7,00]	0,318
Индекс коморбидности (Me)	6,00 [4,00; 7,00]	8,00 [7,00; 9,00]	0,001
SpO2, %	94,00 [92,00; 95,00]	60,00 [60,00; 70,00]	0,001
Гемоглобин, г/л (Me)	89,00 [75,00; 101,00]	75,50 [62,25; 85,75]	< 0,001
Лейкоциты (min при поступлении), 10 ⁹ /л, (Me)	2,70 [2,00; 3,70]	2,90 [2,00; 4,50]	0,109
Лейкоциты (max), 10 ⁹ /л, (Me)	10,35 [7,62; 13,70]	18,00 [12,40; 25,30]	< 0,001
Лимфоциты (min при поступлении), 10 ⁹ /л, (Me)	0,50 [0,30; 0,70]	0,20 [0,15; 0,50]	< 0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, (Me)	127,00 [93,00; 168,00]	68,00 [31,50; 100,50]	< 0,001
Ферритин (max), мкг/мл, (Me)	546,00 [269,50; 754,50]	639,00 [315,75; 815,00]	0,125
С-реактивный белок max, мг/л, (Me)	54,95 [21,80; 121,27]	148,64 [81,91; 237,73]	< 0,001
Альбумин, г/л (Me)	30,70 [27,90; 33,20]	24,80 [22,15; 27,50]	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л (Me)	11,20 [9,10; 14,00]	17,10 [12,80; 23,20]	< 0,001
Аспартатаминотрансфераза при пост, МЕ/л, (Me)	21,25 [15,88; 27,62]	26,00 [21,60; 33,90]	0,014
Полимеразная цепная реакция, положительно	430 (85,7%)	90 (94,7%)	-
Прокальцитонин, >0,49 нг/мл	340 (81,7%)	86 (96,6%)	<0,001

Пациенты с неблагоприятным исходом отличались более тяжелым течением пневмонии при поступлении в стационар, у них достоверно чаще наблюдались КТ-3 и КТ-4, также как прогрессирование легочного поражения с КТ-1 и КТ-2 до стадии КТ-3 и КТ-4. Как следствие, в группе умерших отмечалось более выраженное снижение SpO2 % (таблица 7).

Таблица 7 — Сравнительная характеристика данных инструментального обследования в группах с разным исходом заболевания

Показатели	Категории	Все пациенты (подгруппы 1b и 2a, суммарно, n=595)		p
		Выжившие (n=502)	Умершие (n=93)	
Исходная степень поражения легких (по данным компьютерной томографии)	0	6 (1,2%)	1 (1,1%)	<0,001
	1	364 (72,5%)	26 (27,4%)	
	2	127 (25,3%)	60 (63,2%)	
	3	5 (1,0%)	4 (4,2%)	
	4	0 (0,0%)	4 (4,2%)	
Прогрессирование легочной патологии (по данным компьютерной томографии)	наличие	300 (59,8%)	85 (89,5%)	<0,001

В таблице 8 представлен многофакторный анализ предикторов развития летального исхода.

Таблица 8 — Предикторы неблагоприятного исхода

Предикторы	Нескорректированное*		Скорректированное**	
	Отношение шансов; 95% доверительный интервал	p	Отношение шансов; 95% доверительный интервал	p
Длительность диализной терапии, мес	1,004; 1,000 – 1,008	0,051	1,010; 1,004 – 1,016	0,001
Индекс коморбидности, балл	1,282; 1,145 – 1,438	<0,001	1,329; 1,130 – 1,562	0,001
Лейкоциты (max)	1,146; 1,102 – 1,192	<0,001	1,164; 1,106 – 1,225	<0,001
Тромбоциты	0,975; 0,968 – 0,982	<0,001	0,980; 0,972 – 0,988	<0,001
С-реактивный белок max	1,008; 1,005 – 1,010	<0,001	1,005; 1,001 – 1,009	0,013
Прогрессирование легочного процесса по данным КТ	4,521; 2,090 – 9,786	<0,001	5,820; 1,988 – 17,047	0,001

* — влияние фактора самостоятельно (без учета остальных факторов);

** — влияние фактора в совокупности с другими перечисленными факторами.

Шансы неблагоприятного исхода возрастают в 1,164 раза при повышении уровня лейкоцитов в условиях лейкоцитоза на $1 \cdot 10^9/\text{л}$; в 1,3 раза — при увеличении ИК на 1 балл и в 5,82 раза — при прогрессировании КТ 1-2 в КТ 3-4 (рисунок 3).

Риски неблагоприятного исхода возрастали при:

- увеличении индекса массы тела на один балл — в 1,329 раза;
- повышении уровня лейкоцитов (max) на $1 \cdot 10^9/\text{л}$ — в 1,164 раза;
- прогрессировании изменений в легких по данным КТ — в 5,820 раза.

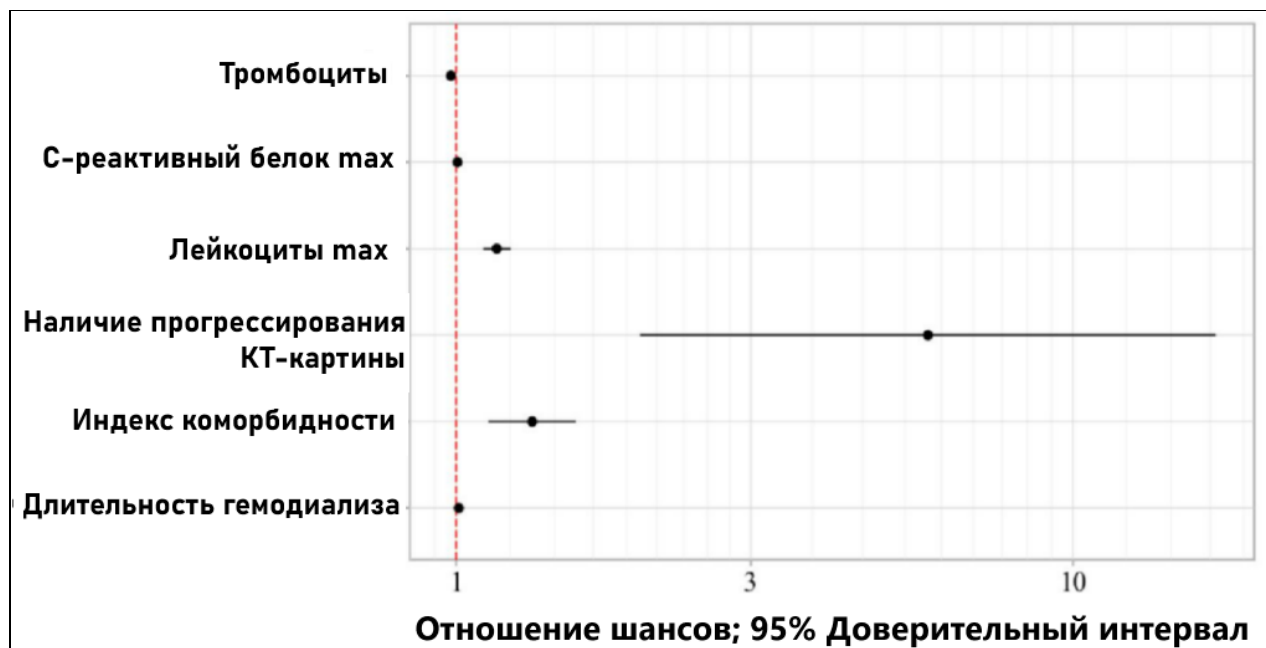


Рисунок 3 – Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов исхода (подгруппы 1b и 2a)

При оценке зависимости вероятности наступления неблагоприятного исхода от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена кривая, (рисунок 4).

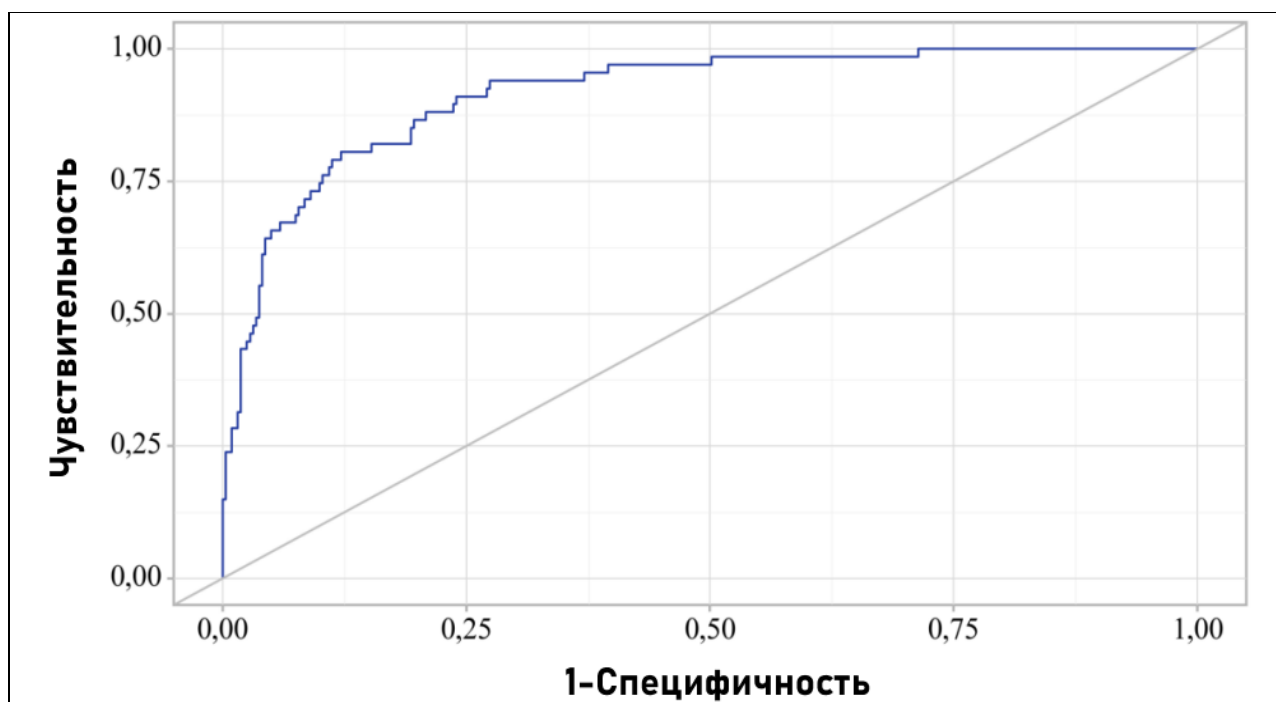


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от значения логистической функции Р (подгруппы 1b и 2a)

Площадь под ROC-кривой составила $0,915 \pm 0,024$ с 95% ДИ: 0,868–0,962 ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило – 0,227. Чувствительность и специфичность модели составили 80,6% и 87,9%, соответственно.

Независимыми факторами неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение ПГД, оказались: повышенный уровень лейкоцитов, индекс коморбидности и прогрессирующее поражение легких по данным КТ.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ В ПЕРИОД ЦИРКУЛЯЦИИ ШТАММА «ОМИКРОН»

Пациенты группы 3 (n=183), получающие лечение ПГД, в период циркуляции штамма «Омикрон», как и больные предыдущих этапов пандемии, относились к старшей возрастной группе — 65 [57,0; 74,0] лет с продолжительностью лечения ГД 45,0 [16,0; 84,5] месяцев. В отличие от других анализируемых больных они отличались более ранней госпитализацией — в среднем в течение первых 2 суток с момента появления первых симптомов болезни и относительно редким поражением легких. У 75% (137 из 183) пациентов при поступлении пневмонии не выявлялось (КТ-0). При этом КТ-1 диагностировали в 21,9% (40 из 183) случаев, КТ-2 — в 2,7% (5 из 183), и только у одного больного (0,5%) была констатирована тяжелая пневмония (КТ-3). Прогрессирование легочной патологии наблюдалось у 3,3% (6 из 183) пациентов. Сатурация кислородом была снижена менее, чем у четверти больных - в 21,8% (40 из 183) случаев.

Частота летальных исходов в группе 3 так же, как и в подгруппе 2б, была минимальной и составила 4,9% (9 из 183 пациентов). Изменения в легких в виде КТ1 при поступлении в стационар выявляли у 4 из 9 пациентов. Наиболее значимым прогностическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом, у этих больных был ИК (рисунок 5).

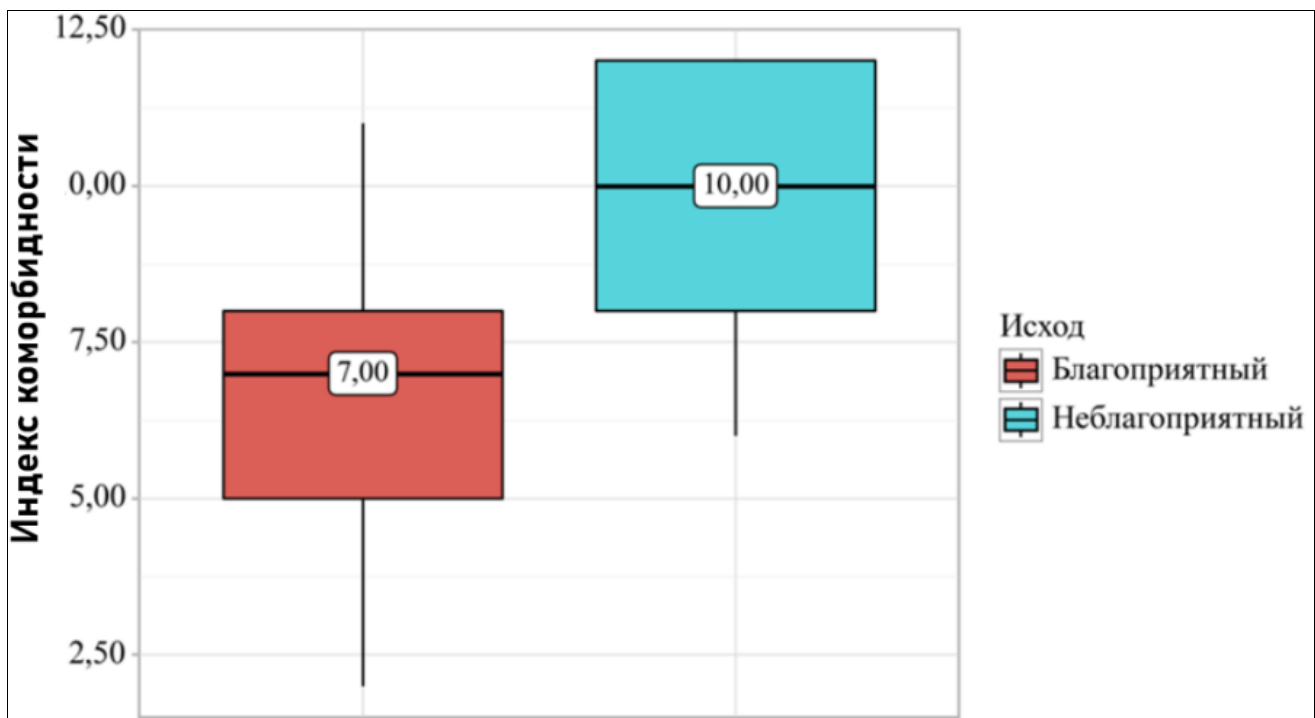


Рисунок 5 — Сравнение индекса коморбидности у больных 3 группы с благоприятным и неблагоприятным исходом

Основной причиной смерти был сепсис, вызванный бактериальными инфекциями внелегочной локализации, в одном случае - в сочетании с ОРДС.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ COVID-19 В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Выживаемость пациентов на ПГД на разных этапах пандемии различалась (таблица 9). В группе 1 (период доминирования «уханьского» штамма) и в группе 2 (период циркуляции штамма Дельта) летальность была сопоставимой и составила 20,1% (145 из 720) и 14,7% (26 из 177), в то время как в группе 3 (преобладающий штамм Омикрон) число умерших достоверно снизилось до 4,9% (9 из 183), $p=0,001$. Более значительными оказались внутригрупповые различия, которые были связаны с менявшимися во времени терапевтическими подходами к лечению новой коронавирусной инфекции. В выделенных в зависимости от лечения подгруппах частота неблагоприятных исходов была наиболее высокой в подгруппе 1а (ранний уханьский период) и достигала 31,2%. У пациентов подгрупп 1б (поздний уханьский период) и 2а (ранний «Дельта» период) показатели летальности достоверно не различались (14,9% и 20,4%, соответственно) и были значимо ниже, чем в подгруппе 1а.

Таблица 9 — Сравнение исходов COVID-19 в подгруппах пациентов, получавших лечение программным гемодиализом

Исход	Подгруппы, n					P
	1а, n=231	1б, n=489	2а, n=108	2б, n=69	3, n=183	
Благоприятный, n (%)	159 (68,8)	416 (85,1)	174 (95,1)	65 (94,2)	174 (95,1)	$< 0,001$ $1а-1б < 0,001$ $1а-3 < 0,001$ $1б-3 = 0,003$ $2а-2б = 0,038$ $2а-3 < 0,001$
Неблагоприятный, n (%)	72 (31,2)	73 (14,9)	9 (4,9)	4 (5,8)	9 (4,9)	

В более поздние периоды пандемии (подгруппа 2б и группа 3) в условиях применения NmAb, частоту неблагоприятных исходов удалось минимизировать до 5,8% и 4,9% соответственно.

В таблицах 10 и 11 представлены клинико-инструментальные данные гемодиализных больных на разных этапах пандемии. Пациенты подгруппы 1а отличались от других больных высоким показателем ИК (за исключением группы 3), выраженностью легочного поражения при госпитализации и высокой частотой прогрессирования пневмонии в процессе госпитализации. Подгруппы 1б и 2а, как уже отмечалось выше, были сопоставимы по возрасту, ИК и срокам госпитализации от начала болезни, в то время как в подгруппе 2а, по данным КТ, чаще выявляли распространенную патологию легких при поступлении в стационар. Пациенты группы 3 как было сказано выше, отличалась от других групп, более ранней госпитализацией от начала болезни. При этом поражение легких у них было незначительным (преимущественно КТ-1) и относительно редким (менее 25% случаев), несмотря на высокий индекс коморбидности, сопоставимый с подгруппой 1а.

Основной причиной смерти в сравниваемых подгруппах больных был ОРДС (таблица 12). Исключение составили пациенты группы 3, у которых показанием к госпитализации в ковидный стационар были преимущественно бактериальные инфекции разной локализации при минимальных проявлениях COVID-19. В этой группе у всех 9 пациентов причиной летального исхода был бактериальный сепсис и только в одном случае - в сочетании с ОРДС. Фатальный сепсис был констатирован в подгруппах 1а в 0,4% случаев, 1б - в 13,7%, 2а - в 9,1% случаев. В подгруппе 2б от сепсиса умерло 2 из 4 пациентов (50%).

Таблица 10 — Клинико-лабораторные показатели в сравниваемых подгруппах пациентов на программном гемодиализе

Показатели	Пациенты (подгруппы)					p
	1a (n=231)	1б (n=489)	2a (n=108)	2б (n=69)	3 (n=183)	
Женщины	99 (42,9%)	208 (42,5%)	42 (38,9%)	24 (34,8%)	76 (41,5%)	0,741
Мужчины	132 (57,1%)	281 (57,5%)	66 (61,1%)	45 (65,2%)	107 (58,5%)	
Возраст, годы (Me)	63,0 [52,0;71,5]	63,0 [51,0;71,0]	63,0 [52,0;73,0]	58,0 [43,0;66,0]	65,0 [57,0;74,0]	0,006 p3-2б=0,003
Индекс массы тела, кг/м ² (Me)	27,50 [23,79;31,59]	26,99 [23,53;31,64]	27,62 [24,54;30,38]	25,51 [22,54;29,72]	26,51 [23,45;29,68]	0,107
Длительность гемодиализа, мес. (Me)	30,0 [12,0;66,5]	30,0 [8,0; 65,25]	48,0 [22,0;86,0]	50,0 [25,0;118,0]	45,0 [16,0;84,50]	<0,001 2a-1a=0,034; 2б-1a=0,031; 3-1a=0,034; 2a-1б=0,005; 2б-1б=0,005; 3-1б= 0,002
Длительность болезни на момент поступления, дни (Me)	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 5,25]	2,0 [1,0; 4,0]	<0,001 2a-1a= 0,010; 3-1a <0,001; 3-1б <0,001; 3-2a <0,001; p3-2б <0,001
Индекс коморбидности, балл (Me)	7,0 [5,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,75; 7,0]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0 [5,0; 8,0]	<0,001 1a-1б= 0,004; 1a-2a <0,001; 1a-2б <0,001; 1б-2б= 0,012; 3-2a= 0,004; 3-2б <0,001
SpO2, % (Me)	91,0 [65,5; 93,0]	93,0 [90,0;95,0]	94,0 [87,25; 95,0]	95,0 [94,0; 97,00]	96,0 [95,0; 97,0]	<0,001 1a-1б<0,001; 1a-2a<0,001; 1a-2б<0,001; 1a-3<0,001; 1б-2б<0,001; 1б-3<0,001; 2a-2б<0,001; 2a-3<0,001;

Таблица 11 — Анализ категориальных характеристик пациентов в подгруппах по срокам заболевания COVID-19

Показатели	Категории	Подгруппы пациентов					p
		1a (n=231)	1б (n=489)	2a (n=108)	2б (n=69)	3 (n=183)	
SpO2, %	<94	200 (86,6%)	336 (68,7%)	60 (56,6%)	20 (29,0%)	38 (20,8%)	<0,001 1a-1б <0,001; 1a-2a <0,001; 1a-2б <0,001; 1a-3 <0,001; 1б-2a= 0,033; 1б-2б <0,001; 1б-3 <0,001; 2a-2б= 0,001; 2a-3 <0,001
Степень выраженности пневмонии по данным компьютерной томографии легких при поступлении	0	0 (0 %)	4 (1%)	3 (2,8%)	15 (21,7%)	137 (74,9%)	<0,001 1a-2б <0,001; 1a-3 <0,001; 1б-2б <0,001; 1б-3 <0,001; 2a-2б <0,001; 2a-3 <0,001; 2б-3 <0,001
	1	117 (50,6%)	321 (65,6%)	69 (63,9%)	44 (63,8%)	40 (21,9%)	<0,001 1a-1б <0,001; 1a-3 <0,001; 1б-3 <0,001; 2a-3 <0,001; 2б-3 <0,001
	2	103 (44,6%)	158 (32,3%)	29 (26,9%)	9 (13,0%)	5 (2,7%)	<0,001 1a-1б= 0,008; 1a-2a= 0,008; 1a-2б <0,001; 1a-3 <0,001; 1б-2б= 0,006; 1б-3 <0,001; 2a-3 <0,001; 2б-3= 0,007
	3	9 (3,9%)	6 (1,2%)	3 (2,8%)	1 (1,4%)	1 (0,5%)	0,071
	4	2 (0,9%)	0 (0,0%)	4 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001 1б-2a <0,001;
Прогрессирование выраженности пневмонии по данным компьютерной томографии легких в процессе госпитализации	Наличие	199 (86,1%)	342 (69,9%)	43 (39,8%)	13 (18,8%)	6 (3,3%)	<0,001 1a-1б <0,001; 1a-2a <0,001; 1a-2б <0,001; 1a-3 <0,001; 1б-2a <0,001; 1б-2б <0,001; 1б-3 <0,001; 2a-2б= 0,003; 2a-3 <0,001; 2б-3 <0,001

Таблица 12 — Анализ причин смерти в подгруппах пациентов

Причина смерти	Подгруппы пациентов, n				
	1a (n=72)	1б (n=73)	2a (n=22)	2б (n=4)	3 (n=9)
Острый респираторный дистресс-синдром, n (%)	63/ 87,5%	56/ 76,7%	18/ 81,2%	2/ 50%	1 (+сепсис)/11,1%
Сепсис, n (%)	1/ 0,4%	10/ 13,7%	2/ 9,1%	2/ 50%	8/ 88,9%

Таким образом, если в ранние сроки пандемии (подгруппы 1а, 1б, 2а) основной причиной смерти был ОРДС, то в ее позднем периоде при значительном снижении общей летальности (2б и 3) возростала доля бактериального сепсиса.

ТИПОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОРТРЕТЫ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Принимая во внимание разнообразие штаммов SARS-CoV-2 и изменения в методах лечения COVID-19 на различных стадиях пандемии, мы провели исследование пациентов для определения характерных клинических особенностей больных, получавших ПГД с COVID-19. В зависимости от исхода заболевания выделены три клинических портрета пациентов (рисунок 6).

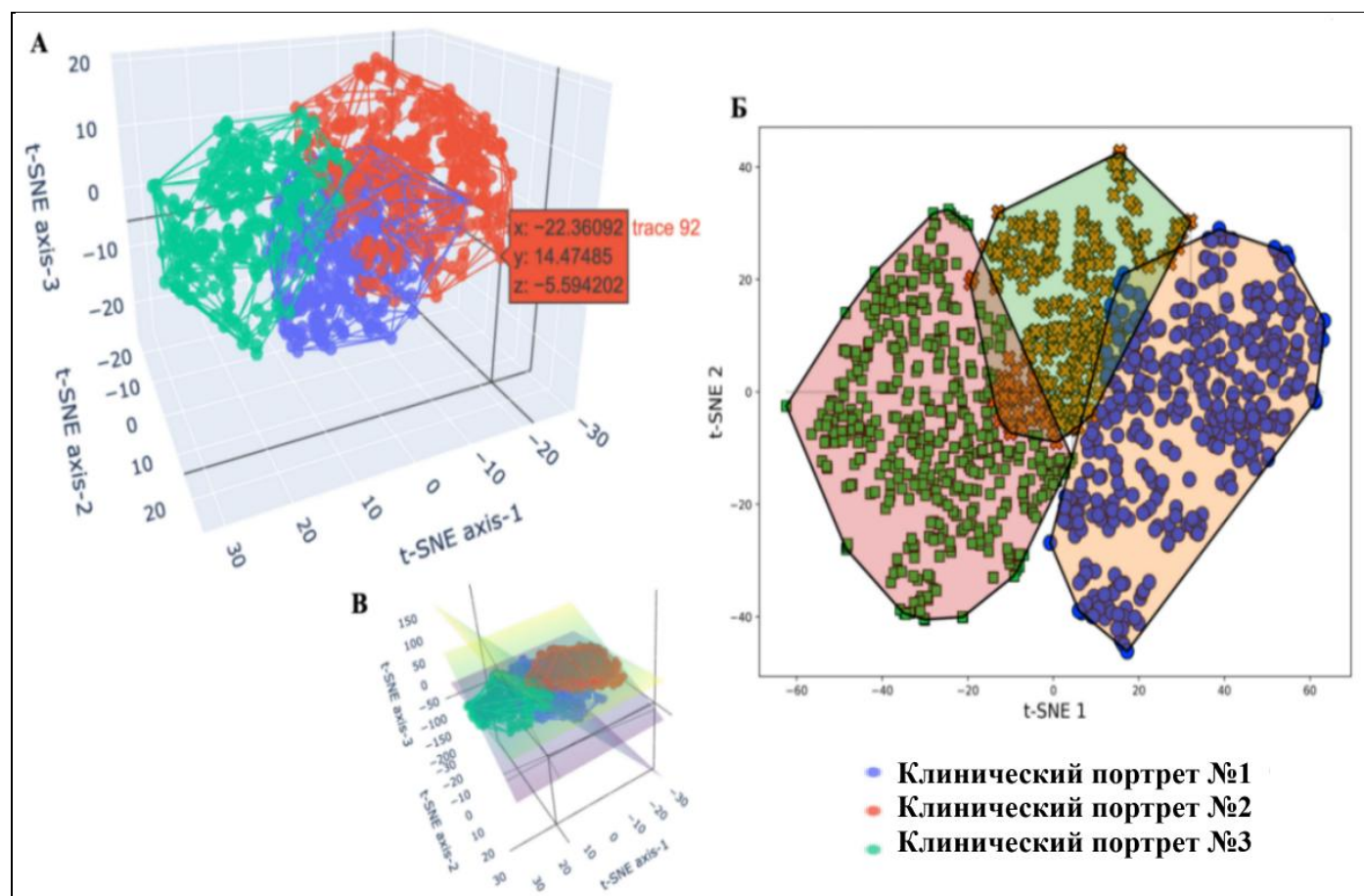


Рисунок 6 — Распределение клинических портретов пациентов, согласно данным агломеративной кластеризации: А — в трехмерном пространстве; Б — в двумерном пространстве; В — в трехмерном пространстве и с разделяющими плоскостями

Наиболее прогностически неблагоприятным оказался клинический портрет № 1, у которых частота неблагоприятных исходов составила 39,7%, что оказалось достоверно выше, чем в двух других клинических портретах (1,4% – для клинического портрета № 2 и 4,6% – для клинического портрета № 3, $p<0,001$). Анализ распределения пациентов групп 1, 2, 3 по клиническим портретам показал, что большая часть пациентов группы 1 (45,0%) соответствовала неблагоприятному клиническому портрету № 1, в то время как из группы 2 только 35,0%, а из группы 3 – 13,7% пациентов были отнесены к нему. В группе 3 подавляющее большинство (71,6%) пациентов соответствовали самому благоприятному клиническому портрету № 2 (24,0% – в группе 1 и 20,9% — в группе 2).

Анализ характерных признаков, которые объединяли пациентов в самом тяжелом клиническом портрете № 1, были выявлены следующие особенности: более старший возраст – 69 лет (54,5 и 64 года в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно, $p<0,001$); длительный ПГД – 40 месяцев (39 и 24 месяцев в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно, $p<0,001$). Из лабораторных данных в клиническом портрете № 1 выделяются достоверно более высокие показатели максимального уровня ферритина – 691 мкг/мл (против 379 и 474 в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно, $p<0,001$), СРБ — 129,9 мг/л (против 34,22 и 75,09 в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно, $p<0,001$) и Д-димера – 1144,5 нг/мл (против 441,5 и 654 в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно, $p<0,001$). В клиническом портрете № 1 превалировали пациенты с исходно сниженной сатурацией ($SpO_2<95\%$) – 84,4% (против 39,4% в клиническом портрете № 2 и 58,6% в клиническом портрете № 3); КТ-картина пневмонии на момент поступления была более тяжелая, и у 74% пациентов наблюдалось прогрессирование поражения легких (против 36,6% и 59,5% в клинических портретах № 2 и № 3); соответственно, тяжелее была и максимальная степень выраженности пневмонии в процессе госпитализации (КТ-3 – 38,4% против 10,6% и 13,9%; КТ-4 – 15,8% против 0,5% и 3,0% в клинических портретах № 2 и № 3 соответственно).

Таким образом, наиболее прогностически неблагоприятным оказался клинический портрет № 1, в котором частота неблагоприятного исхода достигала 39,7%, подавляющее большинство были представлены пациентами, инфицированными в период доминирования уханьского штамма вируса и раннего штамма «Дельта», где тяжесть течения COVID-19, частота прогрессирования легочного процесса сочетались с более пожилым возрастом и высоким индексом коморбидности, тогда как в самом благоприятном клиническом портрете № 2 подавляющее большинство больных относились к группе пациентов, инфицированных в период циркуляции штамма «Омикрон», с редким поражением легких, легким течением инфекции, где летальность оказалась ниже – 1,4% ($p<0,001$).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Применение блокатора интерлейкина-6 (тоцилизумаба)

Эффективность блокатора интерлейкина-6 тоцилизумаба была проанализирована у 117 пациентов (74 мужчин и 43 женщины) в возрасте $61,7\pm 14,7$ лет. ИК у них составил $7,0\pm 2,7$ баллов, длительность ПГД – 30,0 [12; 68] месяцев. У 47,8% (56 из 117) пациентов была выявлена легкая и средняя степень поражения легких (КТ 1-2) у 52,2% (61 из 117) пациентов — тяжелая или крайне тяжелая (КТ 3-4). Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно после сеанса ГД, в дозах, значительно более низких,

чем рекомендовано фирмой-изготовителем для лечения ревматологических заболеваний. Это было обусловлено отсутствием опыта применения этой группы препаратов у пациентов с ХБП. Доза подбиралась эмпирически. Тем не менее, даже в этих условиях, у пациентов с КТ-1 и КТ-2 раннее назначение тоцилизумаба коррелировало с благоприятным исходом заболевания и составила 3,4%, в то время как у пациентов, при применении тоцилизумаба в поздние сроки этот показатель возрастал до 24,1%. У больных с КТ-3 и КТ-4 подобной связи выявить не удалось, хотя и наблюдалась тенденция к снижению числа неблагоприятных исходов болезни при назначении тоцилизумаба в первые 3 суток после госпитализации (рисунок 7).

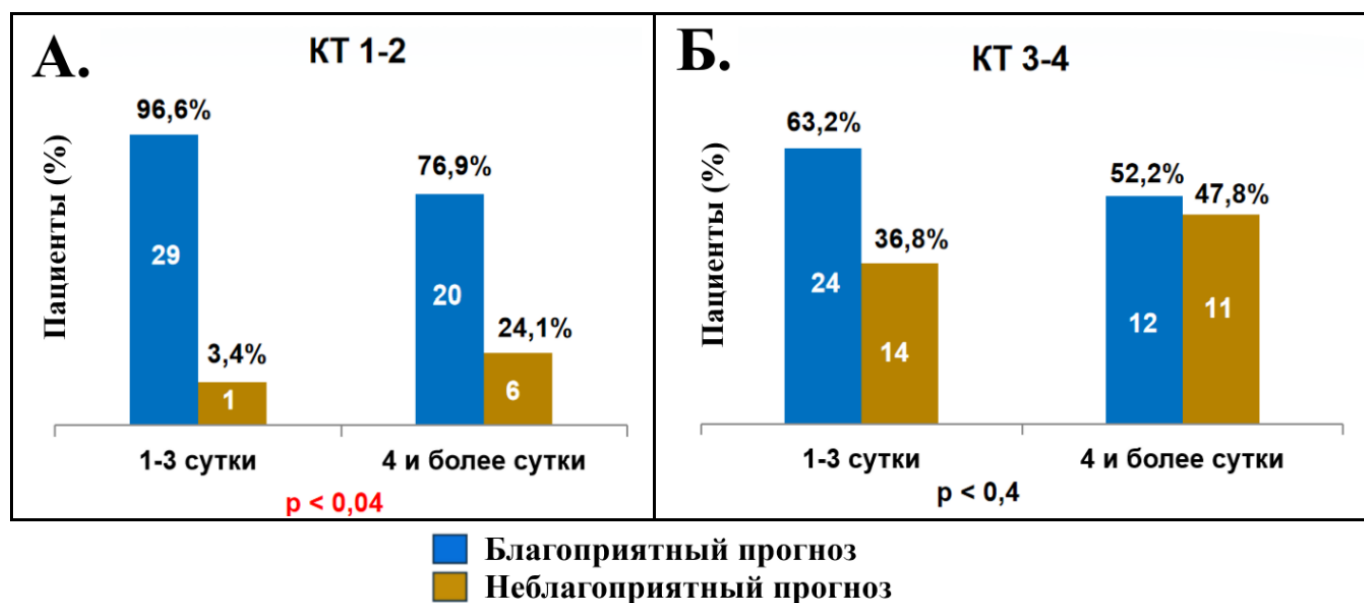


Рисунок 7 — Эффективность применения блокаторов рецептора интерлейкина-6 в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами SARS-CoV-2 в зависимости от срока назначения препарата и результатов компьютерной томографии: КТ 1-2 (группа А), КТ 3-4 (группа Б)

Таким образом, раннее применение тоцилизумаба у больных COVID-19 с начальными стадиями поражения легких (КТ 1-2) позволило статистически значимо снизить частоту неблагоприятных исходов, в то время как у больных с более продвинутыми стадиями легочного процесса (КТ 3-4) срок назначения препарата не влиял на исход болезни. Эти данные стали основанием для применения тоцилизумаба в ранние сроки госпитализации у пациентов с легким и средне-тяжелым поражением легких (КТ 1-2).

Применение терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных, получавших лечение программным гемодиализом

В исследование были включены 162 ГД- пациента с тяжелым течением COVID-19, которые были разделены на две группы в зависимости от применения терапевтического плазмообмена (ТПО). Основную группу составили пациенты ($n=81$), получавшие комплексное лечение COVID-19 с применением одного или нескольких сеансов ТПО. Средний возраст больных был 66 [54;73] лет, мужчин - 61,7%. В контрольную группу было включено 73 человека в возрасте 68 [61;73] лет, мужчин - 57,5%.

Тяжесть состояние пациентов при поступлении в стационар по шкале SOFA составила 6,5 [5,0–8,0] баллов в группе получавших лечение ТПО и 6,0 [5,0–8,0] баллов - в контрольной. Сравниваемые группы оказались сопоставимы по возрасту, исходному уровню лейкоцитов и тромбоцитов в крови, показателям СРБ и ферритина. Уровень ЛДГ значительно превышал нормальные значения в обеих группах, однако оказался достоверно ниже у пациентов исследуемой группы (таблица 13).

Таблица 13 — Исходные характеристики пациентов на гемодиализе с COVID-19, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) терапевтический плазмообмен

Показатели	Группы		p
	Группа 1 (n=81)	Группа 2 (n=73)	
Возраст, лет (Me)	66,0 [54 - 73]	68,00 [61,00; 73,00]	0,116
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (Me)	318,0 [269,3- 451,7]	457,00 [323,00-638,00]	< 0,001
Ферритин, мкг/л (Me)	574,5 [328,75- 762,25]	595,0 [373,00 – 700,00]	0,981
С-реактивный белок, мг/л (Me)	111,94 [40,71 – 172,51]	124,05 [85,08; 207,50]	0,136
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (Me)	5,90 [3,70 – 8,10]	6,20 [3,80 – 11,20]	0,476
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (Me)	163,00 [125,00 – 211,00]	148,00 [120,00 – 215,00]	0,541
SOFA (Me)	6,50 [5,00 - 8,00]	6,00 [5,00; 8,00]	0,739

Согласно результатам КТ, исходная картина пневмонии в группе пациентов, получавших ТПО была более тяжелой, чем в контрольной группе. Число пациентов с пневмонией в стадии КТ 3 и 4 в группах сравнения оставило 66,2% (59 из 83) против 53,4% (39 из 73) соответственно, $p < 0,05$. В обеих группах примерно в одной трети случаев поражение легочной ткани соответствовало средней степени тяжести (КТ-2).

Таким образом, тяжесть исходного состояния больных, выраженность системного воспалительного ответа в обеих группах были сопоставимы, тогда как пациенты, получавшие ТПО отличались более тяжелым поражением легких. Все пациенты нуждались в респираторной поддержке, которая у половины из них осуществлялась с помощью назальной инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью потока 4-5 литров в минуту. Остальные больные нуждались в высокопоточной назальной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких или ИВЛ.

В группе пациентов, получавших ТПО в составе комплексной терапии COVID-19, летальность составила 38,2% (34 из 83), в то время как в контрольной группе этот показатель возрастал до 78,1% (57 из 73), $p < 0,0001$ (рисунок 8).

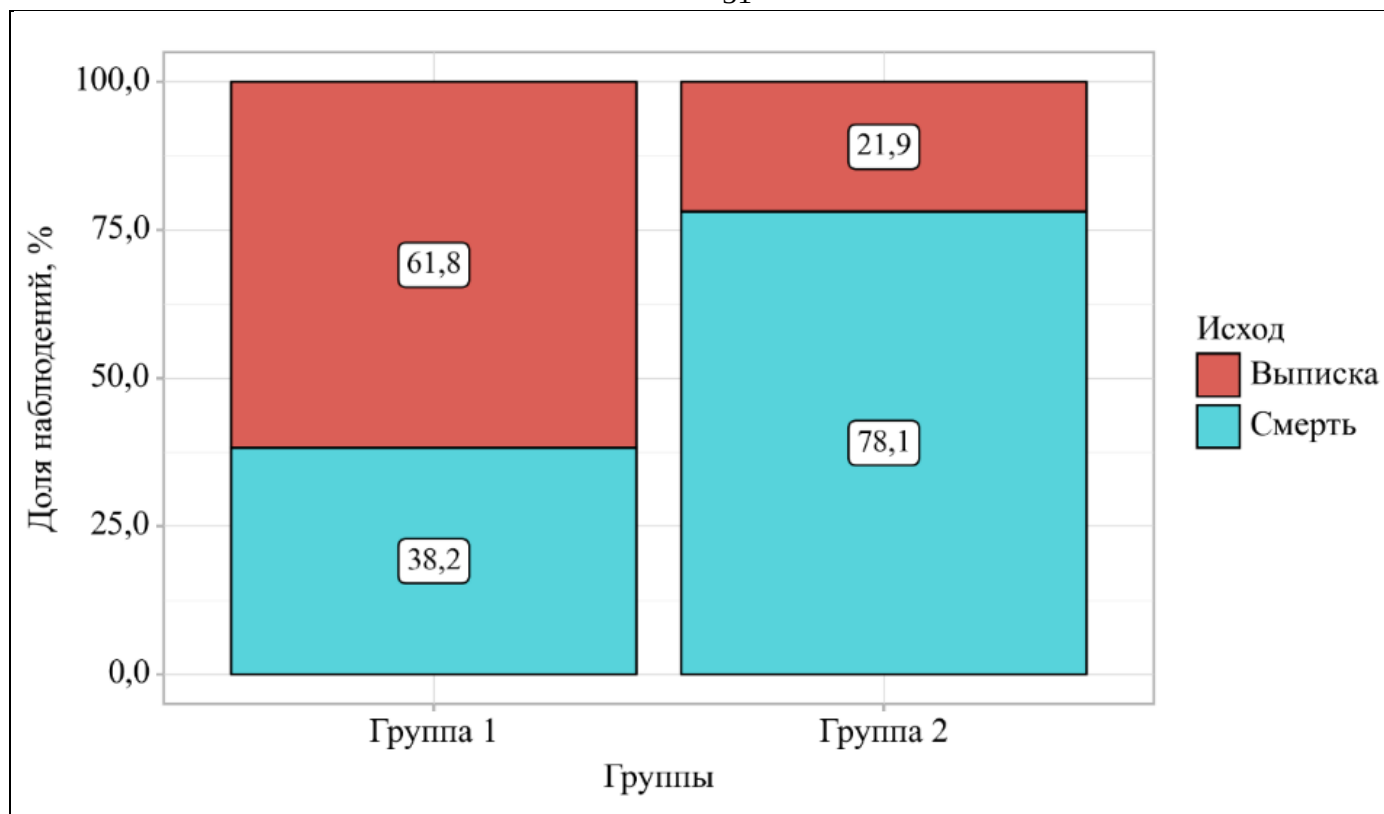


Рисунок 8 — Сравнение исхода COVID-19 у пациентов на программном гемодиализе, получавших терапевтический плазмообмен (группа 1) и не получавших (группа 2)

Анализ динамики уровней СРБ и ЛДГ до и после проведения ТПО показал значительное уменьшение СРБ, который в среднем снижался на 71,7% от исходного уровня, в то время как показатель ЛДГ имел лишь тенденцию к снижению (таблица 14).

Таблица 14 – Изменение показателей у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19, получавших терапевтический плазмообмен

Показатель	Me	Доверительный интервал 25%-75%	min	max
Лактатдегидрогеназа (%)	0,04	24,09 – 54,17	-51,80	564,55
С-реактивный белок (%)	-71,68	-79,51 – -37,77	-98,14	46,22

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения ТПО в составе комплексной терапии COVID-19 у пациентов, находящихся на ЗПТ программным гемодиализом, снижая уровень смертности при среднетяжелом и тяжелом течении болезни.

Этот фрагмент исследования был выполнен на материале наблюдения 231 пациента раннего периода пандемии. В дополнение к общепринятой гепаринизации в ходе плановых сеансов гемодиализа пациенты с COVID-19 для профилактики тромботических осложнений получали антикоагулянтную терапию и вне процедуры: нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины (НМГ). Чаще всего применяли эноксапарин натрия в терапевтических дозах с контролем уровня анти-Ха в диапазоне 0,5–1,0 ЕД/мл. Эффективность препарата контролировали через 4 часа после его третьего введения. В реанимационных отделениях чаще использовали нефракционированный гепарин (НФГ) с контролем уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в целевом диапазоне 40–60 секунд.

В течение 3-х месячного наблюдения тромбоз артериовенозных фистул (АВФ) диагностировали у 9 из 231 (3,9 %) пациента, что в среднем не превышало среднюю интенсивность госпитализаций по этому поводу в доковидный период. Вместе с тем, из 9 пациентов с COVID-19 и тромбозом АВФ умерли 8 человек, из которых у четверых причиной смерти были другие тромботические осложнения в виде тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза полости сердца. У других 4 больных смерть была связана с развитием ОРДС, что может свидетельствовать о гиперкоагуляционных осложнениях COVID-19, но не оказавших влияние на увеличение тромбозов АВФ.

Лабораторные показатели больных с тромбозом АВФ существенно отличались от параметров пациентов, не имевших этого осложнения. Сравнимые группы больных различались по уровню АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) (28,50 [27,20; 28,80] и 32,00 [29,50; 34,60] сек, соответственно, $p < 0,001$) и D-димера (2000,0 [1129,5; 5346,5] и 705,0 [408,0; 1479,0] соответственно, $p = 0,008$) при отсутствии различий в показателях фибриногена и международного нормализованного отношения.

Одними из серьезных осложнений, крайне редко встречавшихся в доковидный период, оказались спонтанные гематомы с преимущественной локализацией в забрюшинном пространстве, в области передней грудной стенки и бедер. В нашем наблюдении у 9 (3,9%) пациентов объем гематом достигал 900 мл, причем их возникновение не было связано с медицинскими процедурами. В 7 из 9 случаев спонтанные кровотечения с образованием массивных гематом явились причиной смерти.

Обращало на себя внимание, что исходные данные коагулограммы у пациентов с развитием тромбозов АВФ и спонтанных гематом были сопоставимы, в частности: в среднем (Ме) активированное частичное тромбопластиновое время составило 31,80 сек. vs. 31,10 сек., международное нормализованное отношение - 1,28 vs. 1,20 и Д-димер - 742,0 нг/мл vs. 825,5 нг/мл. Уровень фибриногена у больных с кровотечениями был ниже, чем у пациентов без гематом ($5,39 \pm 1,36$ и $6,56 \pm 1,73$ г/л соответственно, $p = 0,046$). При появлении осложнений в виде гематом, с учетом удлиненного периода выведения эноксапарина натрия у больных с ХПН препарат был заменен на далтепарин натрия с меньшей зависимостью клиренса от функции почек.

Кроме того, у 37 пациентов был исследован уровень гомоцистеина в крови, который в 84% случаев превышал нормальные значения на 20-50% (норма до 12 мкмоль/л). Принимая во

внимание, что гипергомоцистеинемия признается фактором риска тромбообразования и часто повышается у пациентов с ХБП, полученные данные послужили основанием для включения фолиевой кислоты в дозе 15 мг/сут в стандартные схемы лечения COVID-19.

Применение ремдесивира у пациентов с COVID-19, получавших лечение гемодиализом

Отсутствие эффективной противовирусной терапии у пациентов с ХБП явилось обоснованием для инициации клинического применения по назначению врачебной комиссией и согласия пациентов препарата ремдесивир. Результаты применения были оценены у 69 пациентов с COVID-19, получавших лечение ПГД, среди которых 38 (55,1%) – мужчины. Средний возраст составил 63 [56-70] года. Тяжесть течения COVID-19 оценивалась как тяжелая у 21 (30,4%) пациента, средней тяжести – 42 (60,9%), легкая – 6 (8,7%); 6 (8,7%) пациентов находились на ИВЛ. Ремдесивир вводили за четыре часа до сеанса ГД без нагрузочной дозы – 100 мг. Среднее количество инфузий – от 3 до 6, одному пациенту на ИВЛ – семь введений.

Летальность в группе пациентов, получавших ремдесивир составила 10 (14,5%). У пациентов, имевших неблагоприятный исход, по сравнению с выжившими пациентами достоверно чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19 (у 9 (90%) пациентов против 20,3%), более тяжелое поражение легких (КТ 3 и КТ4 – 44,4% и 22,2% против 20,3% и 1,7% соответственно); 5 пациентов находились на ИВЛ. Средняя длительность пребывания в стационаре в группе выживших – $16,95 \pm 8,19$, а в группе умерших – $19,10 \pm 14,62$ дней. Уровень СРБ не оценивался, с учетом сочетанного применения блокаторов рецептора ИЛ-6, влияющего на его уровень.

Самым частым нежелательным явлением при применении ремдесивира оказалась тошнота, которая наблюдалась у 68% пациентов, но только у 2 пациентов в связи с развитием этого симптома введение ремдесивира было прекращено после 2-й инфузии. Повышение уровня АЛТ более 100 Ед/л, наблюдалось у 10 (14,4%) пациентов, АСТ – у 14 (20,3%). В группе пациентов, получавших ремдесивир не было выявлено статистической разницы в повышении концентрации АСТ/АЛТ >100 МЕ/л ($p=0,019$) в сравнении с контрольной группой, что позволило в дальнейшем применять ремдесивир у пациентов, получающих ПГД.

Введение в оборот препарата молнупиравир не потребовало отдельного исследования в связи с отсутствием в противопоказаниях и рекомендациях к применению указаний снижения и коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Применение вируснейтрализующих моноклональных антител при SARS-CoV-2-инфекции у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом

В период с 1 сентября по 31 декабря 2021 года в одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование было включено 102 пациента на ПГД с COVID-19, среди которых 67 (65,7%) мужчин и 35 (34,3%) женщин, средний возраст $57,2 \pm 15,3$ лет. Средняя продолжительность лечения гемодиализом составляла 73,9 (23,0; 93,0) месяцев, срок от начала заболевания COVID-19 до госпитализации – $5,9 \pm 3,6$ дней. Терапию вируснейтрализующими моноклональными антителами получали 69 больных (группа 1). Контрольная группа 2 включала 33 пациента. Варианты применявшихся препаратов представлены в таблице 15.

Критерии для участия в группе 1 разработаны в соответствии с разрешением на экстренное использование неутвержденных препаратов (нейтрализующие моноклональные антитела),

выданным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США, включали подтвержденный COVID-19 по результатам ПЦР-теста при отрицательном анализе на антитела к вирусу, длительность заболевания не более 7 дней и стадию КТ легких не выше 2-й.

Таблица 15 — Применение нейтрализующих моноклональных антител

Наименование препарата	Доза препарата	Количество пациентов, n
Бамланевимаб/Этесевимаб	700/1400 мг	59
Сотровимаб	500 мг	5
Регданвимаб	40 мг/кг	4
Казирививимаб/Имдевивимаб	600/600 мг	1

Все пациенты обеих групп получали противовирусную и антикоагулянтную терапию. Больным с признаками системного воспалительного ответа (СРБ более 20 мг/л, ферритин более 400 мкг/л, лейкопения и/или лимфопения) назначались иммуномодуляторы (блокаторы рецепторов ИЛ-6 и/или ингибиторы янус-киназ). При потребности в кислородной поддержке использовали кортикостероиды. При нарастании дыхательной недостаточности проводилась ИВЛ.

При сопоставлении наиболее важных клинических параметров в группе больных, получавших (группа 1) и не получавших NmAb (группа 2), оказалось, что статистически значимых различий по полу, возрасту, продолжительности лечения ГД, ИК между ними не было. ИМТ оказался даже выше у пациентов на лечении, тогда как более короткий срок от появления первых клинических проявлений COVID-19 до введения им препаратов определялся условиями включения в исследование (рисунок 9).

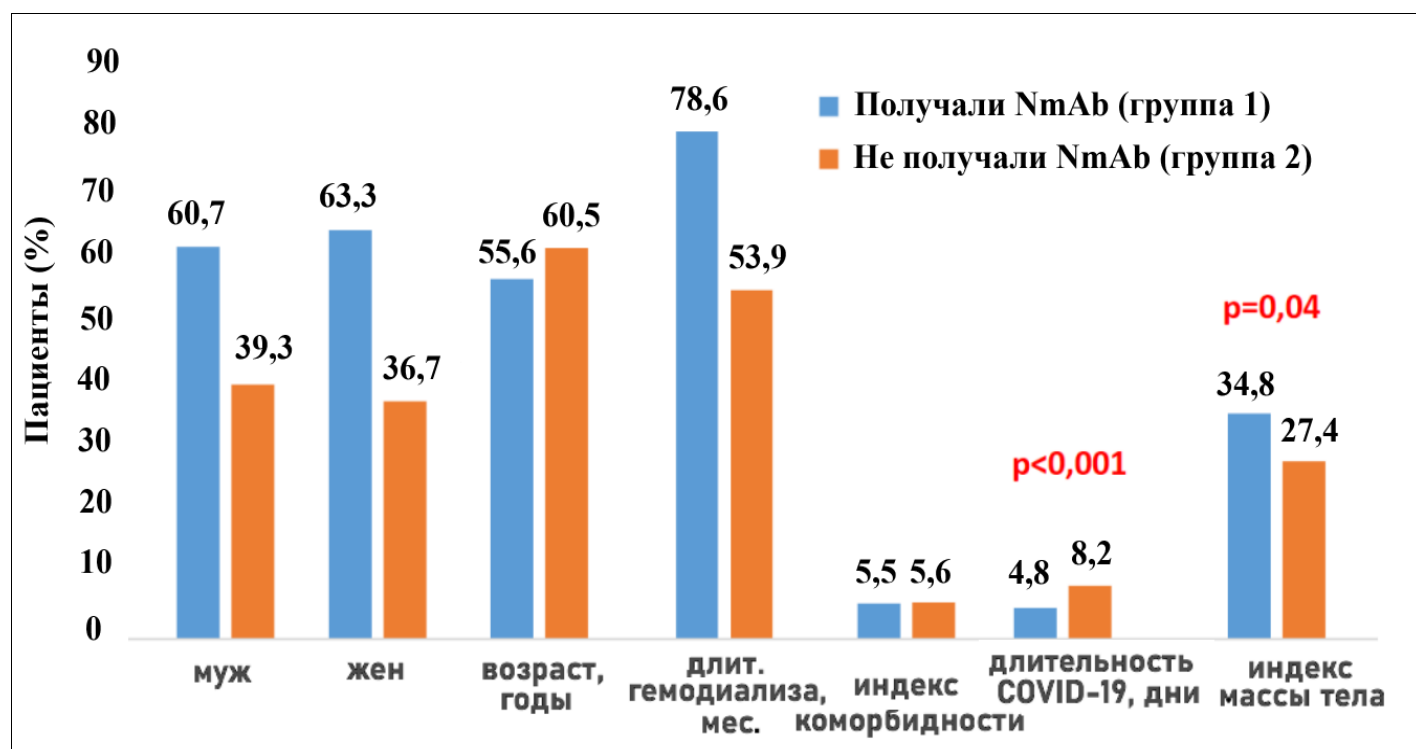


Рисунок 9 — Характеристика групп больных с COVID-19 на программном гемодиализе, в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител

Группы также оказались сопоставимы по уровню исследованных лабораторных показателей, таких как гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты и тромбоциты в периферической крови, СРБ, ПКТ, ЛДГ, D-димер; лишь величина фибриногена оказалась выше у пациентов 2-й группы (таблица 16).

Таблица 16 — Лабораторные показатели в исследуемых группах

Параметры	Получали NmAb	Не получали NmAb	p
Гемоглобин, г/л	93,4 ± 16,4	93,3 ± 16,8	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,5 ± 5,8	13,0 ± 5,3	>0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,63 ± 0,4	0,6 ± 0,4	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	167,8 ± 68,4	187,6 ± 90,6	>0,05
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	319,3 ± 130,6	387,5 ± 233,0	>0,05
Д-димер, нг/мл	293,0 (192,8; 618,3)	428,5 (262,5; 840,0)	>0,05
Фибриноген, г/л	5,3 ± 1,4	6,0 ± 1,1	0,02
Прокальцитонин, нг/мл	0,9 (0,4; 2,4)	1,46 (0,5 ; 2,0)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	57,9 ± 56,8	72,9 ± 66,5	>0,05

Исследование показало, что у пациентов, принимавших NmAb, уровень насыщения крови кислородом значительно повысился. Им реже требовалась кислородная поддержка и госпитализация в ОРИТ (рисунок 10).

Летальный исход наблюдался у 4 из 69 (5,8%) больных группы 1 и у 6 из 27 (18,2%) пациентов группы 2 (p <0,05). Наиболее частой причиной был ОРДС (в некоторых случаях в сочетании с сепсисом и явлениями полиорганной недостаточности), который развился в условиях нарастающего поражения легких (распространенность процесса, первоначально определявшаяся во всех случаях стадиями КТ 0-2, увеличилась до стадий КТ 3-4). Однако если среди больных, получавших лечение NmAb, умерло 4 из 6 (66,6%) с прогрессирующим легочным поражением.

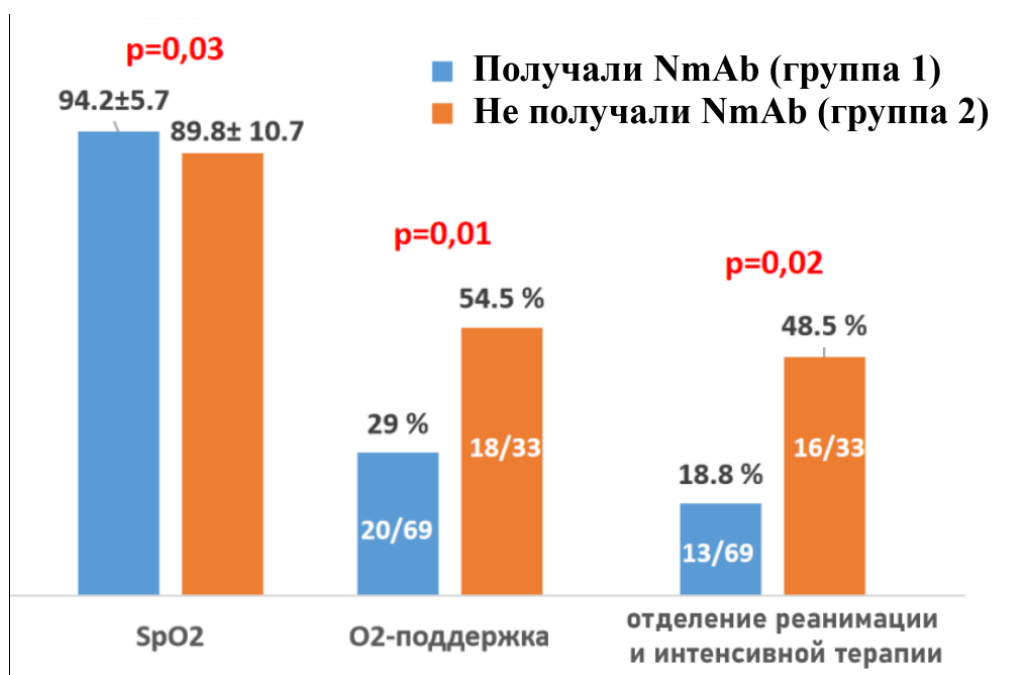


Рисунок 10 — Эффективность применения моноклональных нейтрализующих антител

Для исключения влияния других иммуномодуляторных препаратов на результаты лечения сравнили частоту их применения в обеих исследуемых группах. Оказалось, что блокаторы рецепторов интерлейкина-6 назначались с одинаковой частотой в группах пациентов, получавших и не получавших NmAb. Ингибиторы янус-киназ и терапевтический плазмообмен использовали незначимо, а дексаметазон даже статистически достоверно чаще у больных, не получавших нейтрализующие антитела (рисунок 11). Важно отметить, что применение NmAb практически не сопровождалось развитием нежелательных явлений.

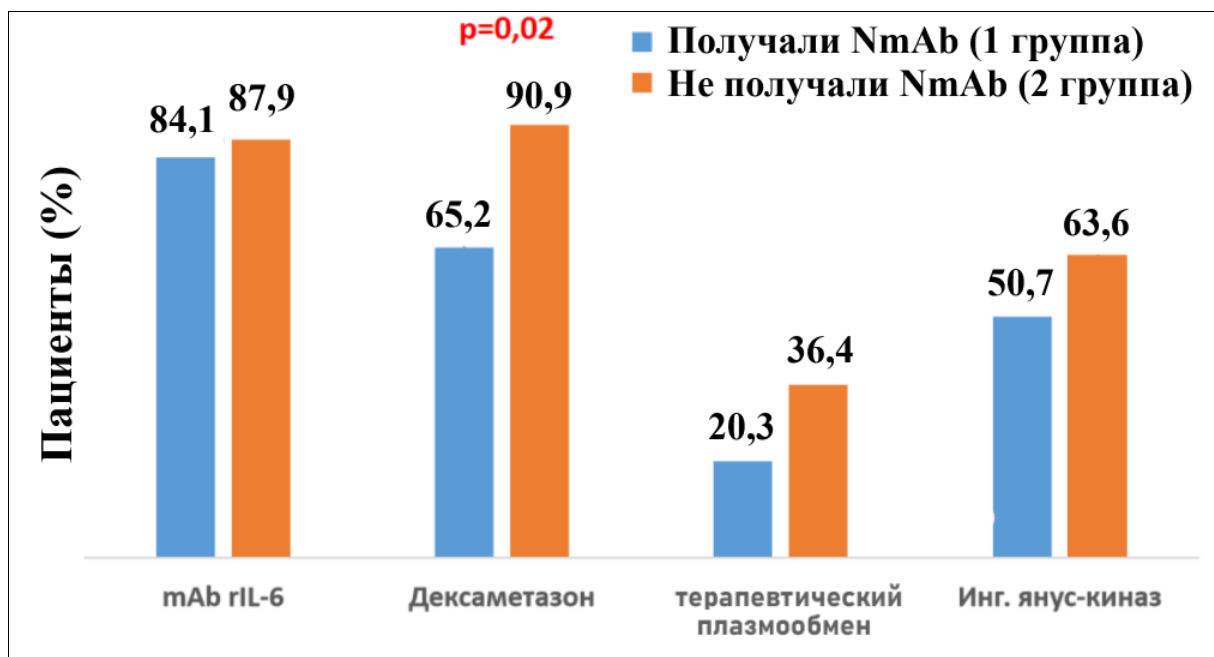


Рисунок 11 — Частота применения иммуномодуляторов в группах больных, получавших и не получавших моноклональные нейтрализующие антитела

Таким образом, моноклональные нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 при высоком уровне безопасности улучшают течение заболевания у больных, получающих лечение ГД. По-видимому, применение этих препаратов должно быть ориентировано на эпидемиологические данные о преобладающем штамме вируса в определенном регионе.

Пролонгированные вируснейтрализующие моноклональные антитела при лечении и доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, получавших заместительную почечную терапию методами диализа

Принимая во внимание крайне низкую приверженность пациентов, получавших ЗПТ методами диализа, к вакцинации от SARS-COV-2, а также низкий иммунологический ответ после стандартного двукратного получения существовавших на момент проведения исследования вакцин по распоряжению Департамента Здравоохранения города Москвы и Министерства Здравоохранения Российской Федерации, был реализован проект доконтактной профилактики SARS-COV-2 у пациентов отдельных групп, которым грозило тяжелое течение заболевания, в которые были включены пациенты с ХБП, в том числе получавшие лечение диализом.

В связи с особым негативным отношением пациентов, получавших гемодиализ, и диализных врачей к применению схемы препаратов тиксагевимаб+цилгавимаб в качестве профилактики, количество пациентов, согласившихся на протокол доконтактной профилактики, оказалось

ограниченным и включало в себя менее 10% от общей группы пациентов (n=38), получавших на тот период лечение программным гемодиализом. Лишь только у 1 пациента (2,6%) из исследуемых было зафиксировано симптоматическое заболевание, не потребовавшее дополнительного лечения и госпитализации.

На более поздних этапах пандемии, в период циркуляции штамма «Омикрон», когда первые NmAb утратили свою актуальность, в качестве лечения преимущественно применялся тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг. Данный препарат был применен у 91,7% пациентов, получавших лечение гемодиализом и госпитализированных для лечения в стационар.

Сравнительный анализ результатов лечения COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получавших лечение гемодиализом

Оценка влияния на исход COVID-19 иммуномодулирующей терапии, направленной на подавление цитокиновой активности, была изучена у 1080 пациентов на гемодиализе. С учетом полученных на предыдущем этапе исследования данных о снижении показателей летальности на разных этапах пандемии (рисунок 12) проведен сравнительный анализ эффективности разных терапевтических подходов к лечению коронавирусной инфекции.

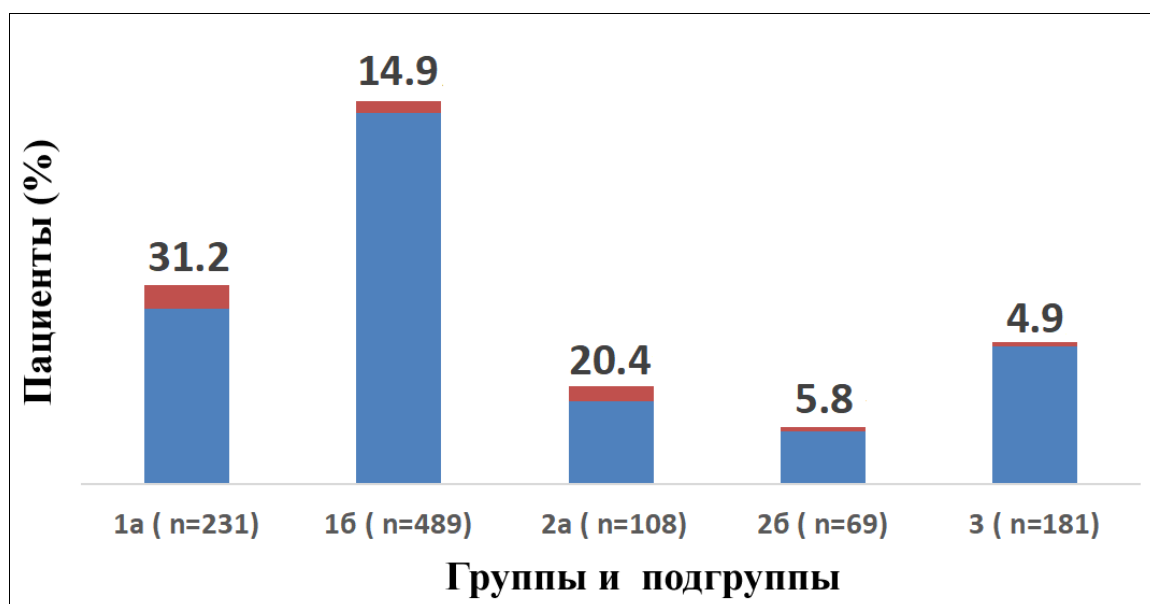


Рисунок 12 — Сравнение частоты летальных исходов в подгруппах пациентов при разных вариантах терапии (n=1080)

Различия между подгруппами: 1а против 1б, $p < 0,01$; 1а против 2а, $p < 0,05$; 1а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2б, $p < 0,05$; 2а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2а – НЗ; 2б против 3 – НЗ

Принимая во внимание разнообразие иммуномодулирующих препаратов, применявшихся на фоне противовирусной, антикоагулянтной и другой противовоспалительной терапии, первоначально мы оценили влияние различных ее схем на исход COVID-19 у всех больных в целом (таблица 17, рисунок 13).

Эффективность лечения оказалась низкой у пациентов, не получавших иммуномодуляторы (схема лечения 0), точно так же, как и в случаях применения ингибиторов янус-киназы в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 (схема 1). Летальность у этих больных составила 37,7%

и 32,5% соответственно, и была достоверно выше, чем у пациентов, получавших другие варианты лечения (схемы 2,3,4,5 и 6).

При более углубленном анализе выявлено, что при использовании схемы 1 в подавляющем большинстве (94,9%) случаев назначали низкие дозы блокаторов рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб 3-6 мг/кг). Адекватные дозы препарата (8-10 мг/кг и более) получали только 5,1% больных, тогда как при применении схем терапии 2, 4, 5 и 6 их доля возрастала до 18,6% ($p<0,01$), 43,4% ($p<0,01$), 56,7% ($p<0,01$) и 37,3% ($p<0,01$) соответственно. Особенно результативным оказалось применение нейтрализующих моноклональных антител (схема 6) в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуномодуляторами.

Таблица 17 — Влияние различных вариантов терапии COVID-19 на исход заболевания

Исход	Виды схем лечения							P
	0	1	2	3	4	5	6	
Благоприятный п (%)	48 (62,3%)	76 (67,9%)	149 (81,9%)	24 (80,0%)	293 (85,9%)	81 (81,0%)	226 (95%)	$p\ 0 - 2 = 0,010$ $p\ 0 - 4 < 0,001$ $p\ 0 - 6 < 0,001$ $p\ 1 - 4 < 0,001$ $p\ 1 - 6 < 0,001$ $p\ 2 - 6 < 0,001$ $p\ 3 - 6 = 0,004$ $p\ 4 - 6 < 0,001$ $p\ 5 - 6 < 0,001$
Неблагоприятный п (%)	29 (37,7%)	36 (32,1%)	33 (18,1%)	6 (20,0%)	48 (14,1%)	19 (19,0%)	12(5%)	

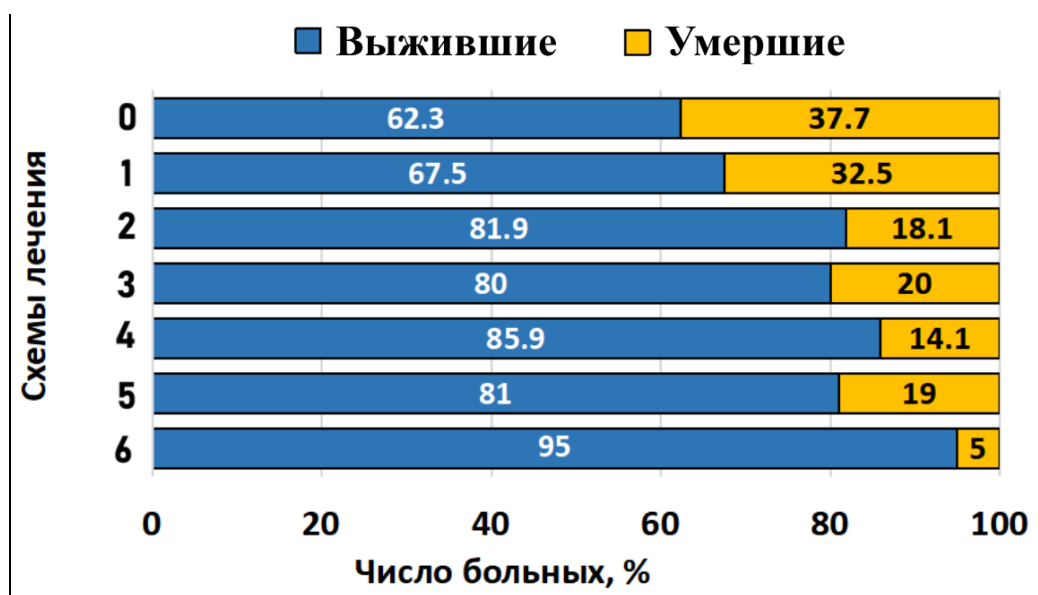


Рисунок 13 — Эффективность разных схем лечения с применением иммуномодулирующих препаратов

Все больные ($n=1080$). Схемы лечения 0 и 1 сопоставимы по результатам лечения и достоверно различаются от всех других сравниваемых вариантов терапии, $p<0,01$; схема 4 против 2 ($p<0,01$); схема 4 против 5 ($p<0,01$); схема 6 против других видов лечения, $p<0,01$.

Была выбрана относительно однородная группа по частоте применения различных схем терапии (подгруппах 1б и 2а). На рисунке 14 представлен график частоты применения различных схем лечения COVID-19 в подгруппах пациентов 1б и 2а. Однако, следует отметить, что в подгруппе 1б чаще, чем в подгруппе 2а, назначали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (20,9% против 10,2% соответственно, $p < 0,01$) или генно-инженерные биологические препараты + кортикостероиды (59,5% против 42,6%, соответственно, $p < 0,001$), в то время как частота применения ТПО в комбинации с иммуномодуляторами была выше в подгруппе 2а (42,6% против 10,2% соответственно, $p < 0,01$). При этом число больных, не получавших ИБП, в сравниваемых подгруппах было сопоставимым (3,5% и 0,9% соответственно, $p < 0,16$).

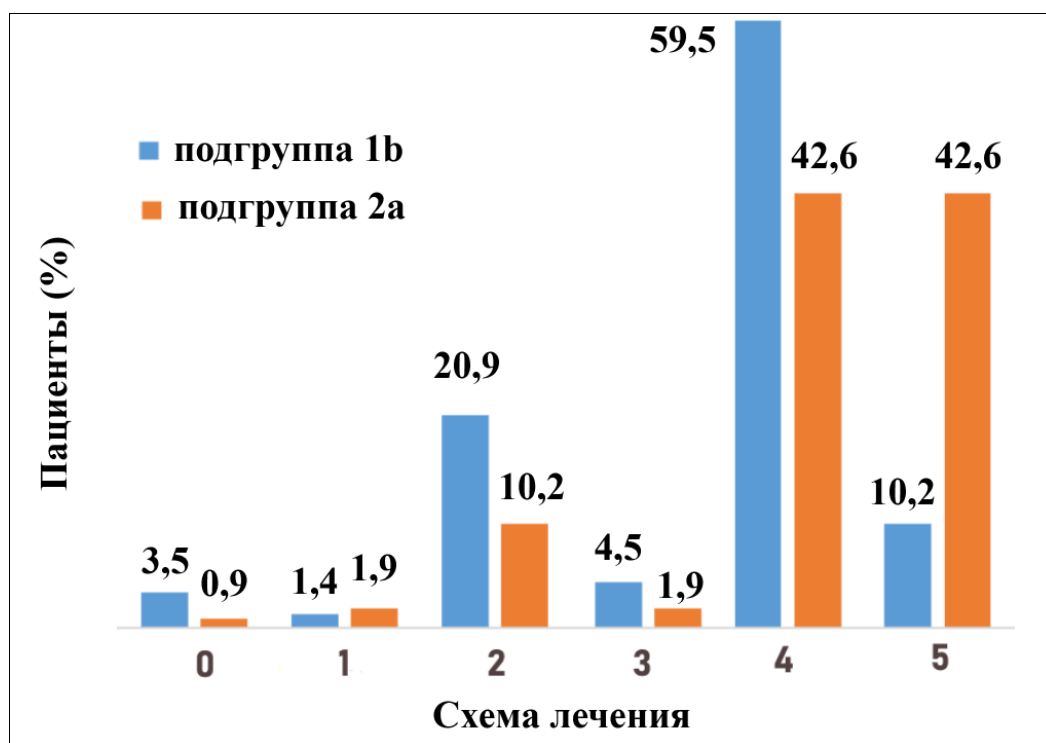


Рисунок 14 – Частота (%) применения различных схем лечения COVID-19 в подгруппах пациентов 1б и 2а

Неблагоприятные исходы в подгруппе 1б и 2а составили 14,9% и 20,4% соответственно, что достоверно не различалось ($p > 0,05$), несмотря на то что штамм «Дельта» (подгруппа 2а) отличался от других штаммов вируса более высокой контагиозностью, стремительностью и тяжестью течения заболевания COVID-19, даже в сравнении с общей популяцией.

С учетом разнородности анализируемых подгрупп на следующем этапе исследования результаты лечения были оценены только у больных с КТ-1 и КТ-2 при поступлении в стационар ($n=803$), не получавших NmAb (рисунок 15).

Эти пациенты подгрупп 1а, 1б и 2а оказались сопоставимы по возрасту ($61,3 \pm 14,7$ и $60,8 \pm 14,3$ и $61,9 \pm 13,9$ лет соответственно), частоте сердечно-сосудистых заболеваний (56,5% (у 124 из 220), 52,5% (у 253 из 482) и 58,4% (у 59 из 101) соответственно) и сахарному диабету (32,4% (у 69 из 220), 28,8% (у 139 из 482) и 20,8% (у 21 из 101) соответственно). При таком подходе, как и в предыдущем анализе, частота фатальных исходов в подгруппе 1а оставалась выше, чем в подгруппах 1б и 2а. Так же, как и во всей группе в целом, наиболее эффективными оказались

варианты лечения с изолированным применением блокаторов рецептора ИЛ-6, сочетание блокаторов рецептора ИЛ-6 с КС или комбинация последних с ТПО, в то же время как монотерапия кортикостероидами не подтвердила своих преимуществ. Последнее возможно было связано с недостаточным числом наблюдений.

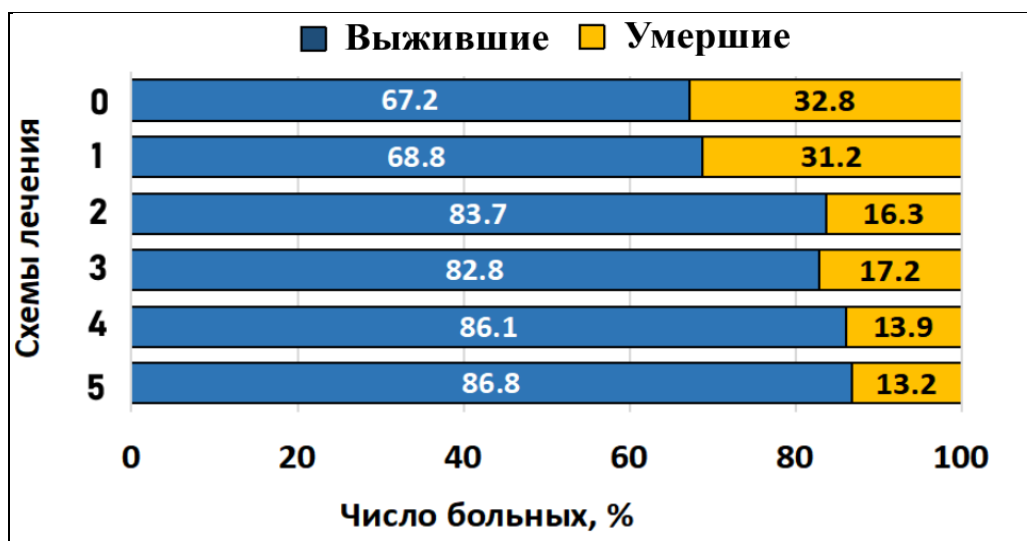


Рисунок 15 — Эффективность схем лечения

Пациенты, сопоставимые по возрасту, частоте сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета и исходной КТ 1-2 ($n=803$). Схемы лечения 0 и 1 сопоставимы по результатам лечения и достоверно ниже, чем при схеме 2 ($p < 0,01$), схема 4 ($p < 0,01$) и схема 5 ($p < 0,01$), на фоне применения которых частота фатальных исходов не различалась ($p > 0,05$).

Обращало на себя внимание, что наиболее результативные схемы лечения реже получали больные в раннем периоде пандемии (рисунок 16).

Вариант лечения	Уханьский штамм 03.2020 – 04.2021		штамм «Дельта» 05.2021 - 12.2021		штамм «Омикрон» 01.2022-07.2023
	1a ($n=231$)	1б ($n=489$)	2a ($n=108$)	2б ($n=69$)	3 ($n=183$)
Схема 0	51 (22,1%)	17 (3,5%)	1 (0,9%)	0	10 (5,5%)
Схема 1	102 (45,1%)	7 (1,4%)	2 (1,9%)	0	2 (1,1%)
Схема 2	64 (27,7%)	102 (20,9%)	11 (10,2%)	0	4 (2,2%)
Схема 3	6 (2,6%)	22 (4,5%)	2 (1,9%)	0	1 (0,5%)
Схема 4	4 (1,7%)	291 (59,5%)	46 (42,6%)	0	0
Схема 5	4 (1,7%)	50 (10,2%)	46 (42,6%)	0	0
Схема 6	0	0	0	69 (100%)	166 (90,7%)

Рисунок 16 – Эффективность применения различных схем иммуномодулирующей терапии на разных этапах пандемии

Частота их суммарного применения в подгруппе 1а составила лишь 33,7% против 95,3% в подгруппе 1б ($p<0,01$) и 97,3% в подгруппе 2а ($p<0,01$). В подгруппе 2б с минимальным числом неблагоприятных исходов всем больным назначали NmAb. В третьей группе NmAb получали 91,2% пациентов. Кроме того, если в подгруппе 1а предпочтение отдавали изолированным моноклональным антителам к рецепторам ИЛ-6, то в других подгруппах более чем в половине случаев их комбинировали с кортикостероидами, сочетание с которыми позитивно влияло на выживаемость больных.

При сравнении частоты фатальных септических осложнений на фоне разных вариантов лечения выяснилось, что этот показатель был сопоставим в группе пациентов, не получавших иммунобиологические препараты, и у больных, терапия которых включала БИЛ-6 (блокаторы ИЛ-6) или КС, БИЛ-6 в комбинации с КС, а также NmAb+/-КС +/- БИЛ-6, и составил: 7,2% (5 из 69); 3,3% (1 из 30); 4,5% (8 из 177); 3,2% (11 из 341) и 2,9% (2 из 69). При применении КС +/- БИЛ-6 +ТПО число летальных исходов, вызванных сепсисом, оказалось даже ниже, чем у пациентов, которым не назначали иммуномодуляторы: 1% (1 из 100) против 7,2% соответственно, $p<0,05$. Увеличение исходов по причине сепсиса при штамме «Омикрон» было связано с исходной причиной госпитализации в стационар пациентов с активным инфекционным процессом (катетер-ассоциированная инфекция кровотока, активный пиелонефрит), у которых в последующем был выявлен COVID-19.

На рисунке 17 представлена эффективность различных схем иммуномодулирующей терапии.

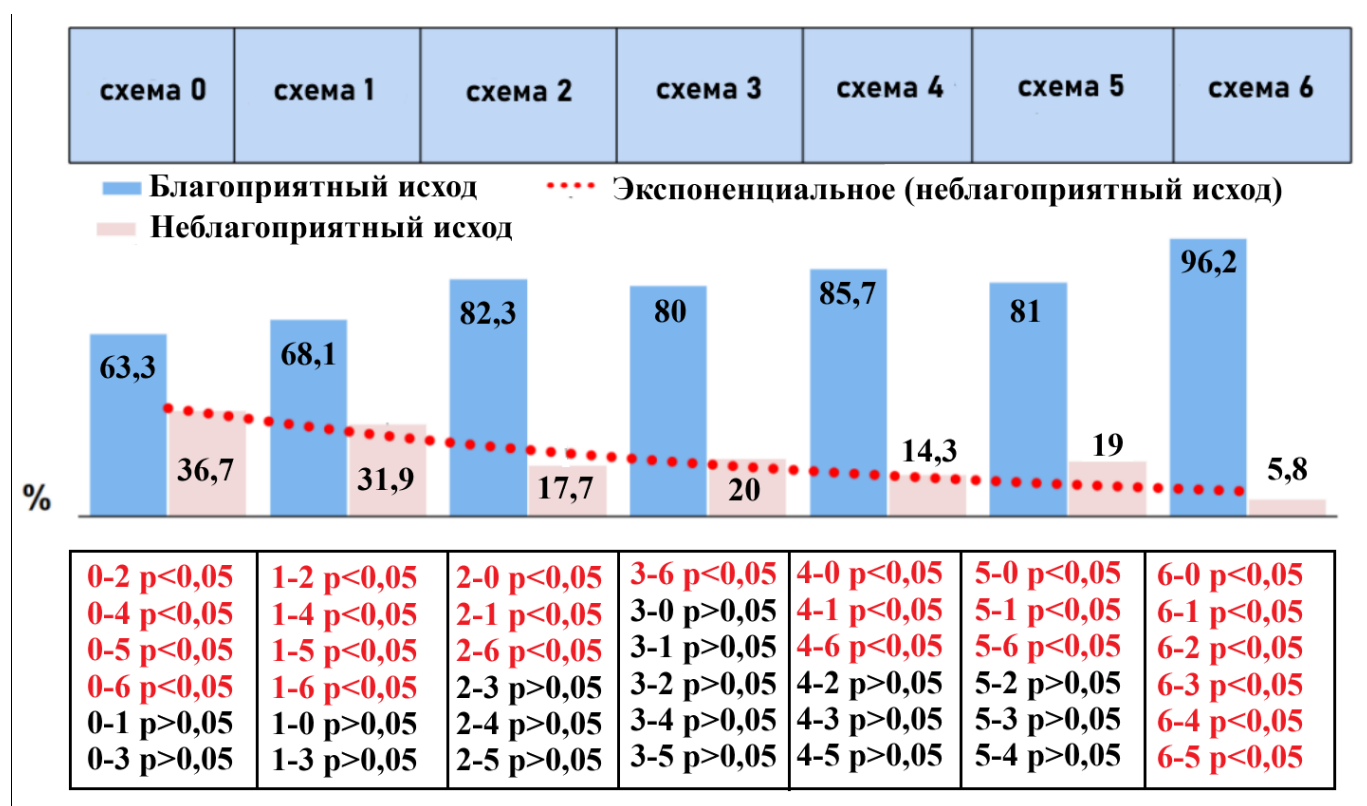


Рисунок 17 — Эффективность различных схем иммуномодулирующей терапии у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Эффективными оказались схемы терапии с использованием блокатора ИЛ-6 в монотерапии и в сочетании с ТПО и кортикостероидами (схема 2, схема 4), наиболее эффективная – с применением NmAb (схема 6).

Таким образом, мутации SARS-CoV-2 и быстро меняющиеся подходы к лечению коронавирусной инфекции в значительной мере определяли характер ее течения и исходы на разных этапах пандемии. Если в первые месяцы летальность достигала 31,2%, то в течение последующего периода наблюдения в условиях продолжавшего доминировать на территории г. Москвы уханьского штамма изменения в тактике лечения с ранним назначением иммуномодуляторов привели к снижению частоты неблагоприятных исходов до 14,9% и достоверно не отличались от летальности пациентов, инфицированных более поздним штаммом «Дельта» (20,6%), до внедрения в клиническую практику NmAb. Несмотря на общепринятые представления о более тяжелом течении COVID-19 в случаях инфицирования штаммом «Дельта» по сравнению с первичным возбудителем, неблагоприятные исходы в выделенных в подгруппах 1б и 2а оказались сопоставимыми. Широкое применение иммуномодулирующих препаратов, особенно в комбинации с терапевтическим плазмобменом у тяжелых больных подгруппы 2а, позволило снизить частоту летальных исходов, а у пациентов с более легким течением болезни — предотвратить распространение легочного поражения с трансформацией КТ-1 и КТ-2 в КТ-3 и КТ-4 (рисунок 18).

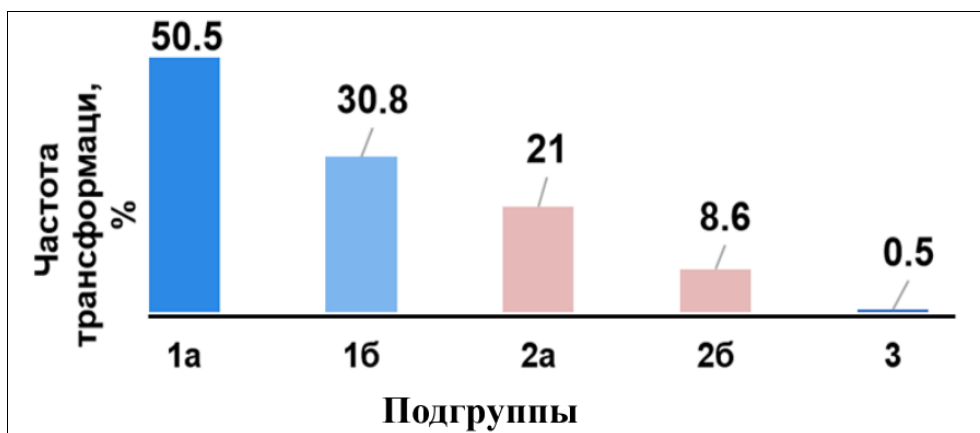


Рисунок 18 — Снижение частоты прогрессирования поражения легких в течение заболевания у пациентов на разных этапах пандемии

Эффективность иммуномодулирующих терапий проявляется снижением частоты прогрессирования поражения легких по МСКТ и летальности пациентов.

В этом аспекте особого внимания заслуживает относительно новая группа препаратов — нейтрализующие моноклональные антитела, рекомендованные для применения в ранние сроки COVID-19 у пациентов с нетяжелым течением. В нашем наблюдении использование NmAb изолированно либо в сочетании с другими иммуномодулирующими препаратами (подгруппа 2б) снижало летальность до 5,8%. Прогрессирование легочного процесса в таких случаях по данным КТ было отмечено лишь у 8,6% больных, при этом ни у кого из пациентов с исходной стадией КТ0 не наблюдалось отрицательной динамики. У пациентов группы 3, получавших вируснейтрализующие моноклональные антитела в период циркуляции в регионе штамма «Омикрон», частота неблагоприятных исходов не достигала 5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с начала пандемии COVID-19 в г. Москве был разработан и проведен комплекс эпидемиологических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты инфицирования и неблагоприятных исходов заболевания у больных, получавших заместительную почечную терапию гемодиализом. Как показали результаты нашего исследования, инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с тХБП, характеризуется выраженным воспалительным и тромботическим профилем, значительными легочным поражением, длительной госпитализацией и высокой летальностью. Отсутствие общепризнанных схем лечения COVID-19 для диализной популяции, диктовало необходимость внедрения в практику ведения этих больных тех же терапевтических подходов, которые применялись у населения в целом, но с учетом особенностей диализной терапии.

В условиях мутации SARS-CoV-2 были выделены наиболее эффективные методы лечения COVID-19 включавшие генно-инженерных биологических препаратов с антицитокиновым действием, которые при тяжелом течении заболевания комбинировали с терапевтическим плазмообменом, а также вируснейтрализующие моноклональные антитела, применявшиеся как для лечения на ранней стадии заболевания, так и для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с высоким риском заражения и недостаточным иммунным ответом на вакцинацию.

Организация поэтапной помощи гемодиализным больным с COVID-19 и применение различных схем лечения с использованием моноклональных антител, особенно NmAb, позволили кардинальным образом изменить характер течения заболевания и снизить частоту неблагоприятных исходов до уровня, сопоставимого с доковидным периодом; а введение пролонгированных NmAb для доконтактной профилактики – снизить заболеваемость SARS-CoV-2-инфекцией. Подобный подход может быть рекомендован и при возникновении угрозы распространения других тяжелых респираторных инфекций.

Результаты клинических исследований представляют собой основу для разработки директивных указаний по профилактике и внедрению в клиническую практику новых терапевтических подходов к лечению инфекции COVID-19 у пациентов с ХБП и нуждающихся в ЗПТ.

Распространенность отдаленных последствий пандемии, эффективность естественного и вакцинного иммунитета против новых штаммов вируса – лишь некоторые из множества вопросов, требующих дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и внедрен комплекс мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19, получавшим лечение программным гемодиализом, а именно: перепрофилирование многопрофильных стационаров в «ковидные госпитали» с функционирующими нефрологическими и диализными отделениями; обязательная госпитализация инфицированных больных; система дистанционного мониторинга, способствующая оптимизации работы центров гемодиализа Москвы и применимая к работе в условиях эпидемии других респираторных вирусных инфекций.

2. Течение COVID-19 у пациентов на программном гемодиализе характеризуется высокой тяжестью и частотой неблагоприятных исходов (16,7%), связанных с возрастом старше 60 лет, длительностью диализной терапии, высоким индексом коморбидности, выраженностью системного воспалительного ответа.

3. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение программным гемодиализом, являются высокий индекс коморбидности, лейкоцитоз и прогрессирование поражения легких по данным компьютерной томографии: при увеличении индекса коморбидности на 1 балл шансы неблагоприятного исхода возрастают в 1,3 раза [ОШ=1,329; 95% ДИ 1,130 – 1,562]; при увеличении уровня лейкоцитов на $1 \cdot 10^9/\text{л}$ - в 1,2 раза [ОШ= 1,164; 95% ДИ 1,106 – 1,225]; при прогрессировании поражения легких по данным компьютерной томографии - в 5,8 раза [ОШ=5,820; 95% ДИ 1,988 – 17,04].

4. На раннем этапе пандемии COVID-19 летальность пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, составила 31,2%; на позднем этапе циркуляции уханьского штамма вируса и на раннем этапе циркуляции штамма «Дельта» летальность снизилась — до 14,9 % и 20,4 %, соответственно; на поздней стадии циркуляции штамма «Дельта» и в период доминирования штамма «Омикрон» имело место дальнейшее снижение уровня летальности до 5,8% и 4,9% соответственно.

5. Применение препаратов блокаторов рецептора ИЛ-6 в первые трое суток после госпитализации у пациентов с умеренным объемом поражения легких (КТ 1-2) достоверно снижало частоту неблагоприятных исходов по сравнению с назначением блокаторов рецептора ИЛ-6 в более поздние сроки, вне зависимости от распространенности легочного процесса.

6. Включение терапевтического плазмообмена в комплексную терапию пациентов на программном гемодиализе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 безопасно и сопровождалось снижению уровня летальности с 74,1% до 38,2% ($p < 0,001$).

7. Раннее (в течение первых 7 суток от начала заболевания) назначение вируснейтрализующих моноклональных антител в составе комплексной терапии COVID-19 у больных, получавших лечение гемодиализом, оказалось безопасным и позволило снизить частоту летальных исходов с 20,4% до 5,8%. В условиях применения вируснейтрализующих моноклональных антител пролонгированного действия в качестве доконтактной профилактики имела место минимальная частота инфицирования SARS-CoV-2.

8. Монотерапия блокаторами рецептора ИЛ-6, а также их применение в комбинации с глюкокортикостероидами и/или терапевтическим плазмообменом позволило статистически значимо снизить уровень летальности COVID-19 у пациентов на гемодиализе в поздний период циркуляции уханьского штамма и в ранний период циркуляции штамма «Дельта» по сравнению с начальным этапом пандемии ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Включение в состав комплексной терапии моноклональных нейтрализующих антител снизило частоту неблагоприятных исходов в поздний период циркуляции штамма «Дельта» ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оптимизация структуры и последовательности оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, получавших лечение гемодиализом, позволило не только сохранить объемы лечебных процедур всем нуждавшимся пациентам, но и обеспечить их своевременную госпитализацию и полноценную терапию в условиях тХБП. Это свидетельствует о высокой эффективности разработанной программы оказания поэтапной специализированной помощи и информационных технологий дистанционного ведения пациентов, что позволяет рекомендовать ее для широкого применения у пациентов группы высокого риска при эпидемиях высоко контагиозных вирусных инфекций.

Приоритетными для ранней госпитализации и быстрого начала иммуномодулирующей терапии являются инфицированные SARS-CoV-2 пациенты на гемодиализе с высоким индексом коморбидности, угрожаемые в отношении прогрессирования поражения легких.

В качестве упреждающей терапии для этих больных наиболее эффективным методом является назначение блокаторов рецептора интерлейкина-6 в первые трое суток после госпитализации при минимально продвинутых стадиях поражения легких (КТ 1-2), что позволяет своевременно купировать системный воспалительный ответ.

Применение терапевтического плазмообмена в комплексной терапии иммуномодулирующими препаратами при лечении среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у больных, получавших лечение гемодиализом, способствует значительному снижению частоты неблагоприятных исходов.

Использование вируснейтрализующих моноклональных антител при лечении SARS-CoV-2-инфекции у пациентов, получавших лечение гемодиализом, значительно улучшает течение заболевания и снижает риск развития тяжелых осложнений.

Применение вируснейтрализующих моноклональных антител позволяет существенно снизить риск инфицирования и предотвратить тяжелое течение COVID-19 у больных на гемодиализе.

Необходим дальнейший мониторинг состояния реконвалесцентов COVID-19, получающих лечение гемодиализом, в связи с возможностью развития постковидного синдрома, что должно стать предметом дальнейших научных исследований.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фролова Н.Ф.** Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «Роккор-Пациент» / С.В. Готье, А.О. Шевченко, О.М. Цирульников и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22(3): 8-17.
2. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность (Опыт одного центра) / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, **Н.Ф. Фролова** и др. // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22: 21-32.
3. **Фролова Н.Ф.** Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина, И.П. Белоглазова и др. // Пульмонология. – 2020. – 30(2):164-172.
4. **Фролова Н. Ф.** Частота встречаемости ожирения и его связь с неблагоприятным исходом COVID-19 у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической нефропатии / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, Т.Н. Маркова и др. // Приложение к Журналу «Терапия». Сборник тезисов. – 2020. – С. 28-29.
5. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у пациентов, умерших от COVID-19 / Е.С. Столяревич, **Н.Ф. Фролова**, Л.Ю. Артюхина, В.В. Варясин // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22: С. 46-55.
6. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного COVID-19 / **Н.Ф. Фролова**, Н.А. Томилина, О.Н. Котенко и др. // Клинические наблюдения. – Т. 22. – С. 33-45.
7. COVID-19 ассоциированные поражения сердца у пациентов на программном гемодиализе / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, **Н.Ф. Фролова** и др. // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22. – С.21-32.
8. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек / Е.М. Зелтынь-Абрамов, М.А. Лысенко, **Н.Ф. Фролова** и др. // Сахарный диабет. – 2021. – 24 (1):17-31.
9. The impact of obesity on adverse outcome of COVID-19 in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease / Eugene M. Zeltyn-Abramov, Natalya I. Belavina, **Nadia F. Frolova**, Nataliya G. Potheshkina, Nataliya N. Klochkova, Svetlana V. Kondrashkina, Natalia V. Sokolova // Kidney International reports (World Congress of Nephrology, WCN). – 2021. – 15-19.
10. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом / **Н.Ф.Фролова**, И.Г. Ким, А.И. Ушакова и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 14-23.
11. COVID-19: связь с патологией почек / Н.А. Томилина, **Н.Ф. Фролова**, Л.Ю. Артюхина и др. // Нефрология и диализ. – 2021. – 23(2): 147-159.
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева ... **Фролова Н.Ф.** и др. // Временные методические рекомендации / Версия 13.1 от 17.11.2021. – Москва, 2021.

13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева ... **Фролова Н.Ф.** и др. // Временные методические рекомендации / Версия 14 от 27.12.2021. – Москва, 2021.
14. **Фролова Н.Ф.** Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Т.С. Круглова, Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина и др. // Терапевтический архив. – 2021. – 93(11):1316–1324.
15. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом; анализ результатов первого года пандемии / М.Л. Зубкин, **Н.Ф. Фролова**, И.Г. Ким и др. // Терапевтический архив. – 2021. – 93(11):1325–1333.
16. Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода / М.Л. Зубкин, И.Г. Ким, **Н.Ф. Фролова** и др. // Нефрология и диализ. – 2021. – 23(4): 495–504.
17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева ... **Фролова Н.Ф.** и др. // Временные методические рекомендации / Версия 15 от 22.02.2022. – Москва, 2022.
18. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева ... **Фролова Н.Ф.** и др. // Временные методические рекомендации / Версия 16 от 18.08.2022. – Москва, 2022.
19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. // Временные методические рекомендации / Версия 17 от 14.12.2022. – Москва, 2022.
20. Опыт применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью / **Н.Ф. Фролова**, Н.А. Томилина, К.Э. Лосс и др. // Нефрология и диализ. – 2022. – 24(2):279–291.
21. Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 при лечении COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек / **Н.Ф. Фролова**, Н.А. Томилина, С.С. Усатюк и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 77–84.
22. Применение нейтрализующих моноклональных антител при SARS-CoV-2-инфекции у больных, получающих лечение гемодиализом / Е.В. Володина, **Н.Ф. Фролова**, М.А. Лысенко и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11. – № 4. – С. 38–46.

Патент

Регистрация базы данных. Система применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у больных с почечной недостаточностью. Лысенко М.А., **Фролова Н.Ф.**, Стрельцов Ю.В. и др. Номер свидетельства: RU 2024621880 Патентное ведомство: Россия. Год публикации: 2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВФ	артериовенозная фистула
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БИЛ-6	блокаторы интерлейкина-6
ВПО	высокопоточная оксигенация
ГД	гемодиализ
ГХ	гидроксихлорохин
ДИ	доверительный интервал
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИБП	иммунобиологические препараты
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИК	индекс коморбидности
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЛ-6	интерлейкин-6
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МАНК	методы амплификации нуклеиновых кислот
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НФГ	нефракционированный гепарин
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВТ	противовирусная терапия
ПГД	программный гемодиализ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СВР	системная воспалительная реакция
СЗП	свежезамороженная плазма
СРБ	С-реактивный белок
ТПО	терапевтический плазмообмен
ХБП	хроническая болезнь почек
CVVHDF	вено-венозная гемодиализация
IgA, IgM , IgG	иммуноглобулины классов А, М и G
Me	медиана
NEWS-2	шкала National Early Warning Score 2
NmAb	Нейтрализующие моноклональные антитела
SARS-CoV-2	вирус COVID-19
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment