

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

*На правах рукописи*

ФРОЛОВА НАДИЯ ФЯТОВНА

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

3.1.14. – Трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
академик РАН, доктор  
медицинских наук, профессор  
Готье Сергей Владимирович

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b>                                                                                                             | Стр.<br>6 |
| <b>ГЛАВА 1. COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДАМИ ДИАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>                 | 16        |
| 1.1 Эпидемиологическая характеристика SARS-CoV-2-инфекции                                                                   | 16        |
| 1.1.1 Эпидемиология COVID-19 в общей популяции                                                                              | 16        |
| 1.1.2 Хроническая болезнь почек — основной фактор риска тяжести заболевания и смертности при COVID-19                       | 21        |
| 1.1.3 Коронавирусная болезнь у пациентов на заместительной почечной терапии программным гемодиализом                        | 24        |
| 1.2 Ключевые факторы риска, определяющие тяжесть заболевания и неблагоприятные исходы COVID-19                              | 28        |
| 1.2.1 Демографические факторы                                                                                               | 29        |
| 1.2.2 Коморбидные заболевания и COVID-19: двусторонняя взаимосвязь                                                          | 31        |
| 1.2.3 Ожирение как фактор риска заражения COVID-19, развития осложнений и повышения смертности                              | 32        |
| 1.2.4 Взаимосвязь между инфекцией COVID-19 и сахарным диабетом                                                              | 36        |
| 1.2.5 Ассоциация артериальной гипертензии с тяжестью течения и клиническими исходами COVID-19                               | 39        |
| 1.3 Стратегии профилактики и лекарственной терапии COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа | 45        |
| 1.3.1 Профилактика SARS-CoV-2-инфекции у пациентов на программном гемодиализе                                               | 46        |
| 1.3.2 Фармакотерапия COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа                               | 52        |
| 1.3.3 Преимущества и недостатки препаратов против COVID-19, разрешенных к экстренному применению                            | 57        |

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>1.3.4 Профилактика тромбозов при COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии</i>                                                                       | 58  |
| 1.4 Заключение                                                                                                                                                                | 64  |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                               | 69  |
| 2.1 Протокол, дизайн и этапы исследования                                                                                                                                     | 69  |
| 2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование                                                                                                                       | 70  |
| 2.3 Методы диагностики COVID-19                                                                                                                                               | 74  |
| 2.4 Принципы терапии COVID-19                                                                                                                                                 | 80  |
| 2.5 Заместительная почечная терапия при заболевании COVID-19                                                                                                                  | 83  |
| 2.6 Статистическая обработка материалов исследования                                                                                                                          | 89  |
| <b>ГЛАВА 3. ОРГАНИЗАЦИЯ ПОЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ, В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19</b>                                             | 92  |
| 3.1. Структура диализной помощи пациентам с хронической болезнью почек в городе Москве                                                                                        | 92  |
| 3.2. Маршрутизация больных, получавших лечение гемодиализом в городе. Москве во время пандемии COVID-19                                                                       | 95  |
| 3.3. Влияние COVID-19 на выживаемость больных и модификация подходов к оказанию медицинской помощи пациентам на гемодиализе                                                   | 99  |
| <b>ГЛАВА 4. COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПАНДЕМИИ</b> | 103 |
| 4.1 Клинико-лабораторная характеристика общей группы пациентов с COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом; клинические портреты пациентов                        | 103 |
| 4.2 Клинические проявления и исходы заболевания на раннем этапе пандемии COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом                                                | 118 |

|                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3 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» | 122 |
| 4.4 Особенности клинического течения COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом в период циркуляции штамма «Омикрон»                                                                                                      | 133 |
| 4.5 Сравнительный анализ особенностей течения и исходов в разные периоды пандемии COVID-19 у пациентов на гемодиализе                                                                                                                | 135 |
| <b>ГЛАВА 5. ТРАНСФОРМАЦИЯ ПОДХОДОВ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПАНДЕМИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ</b>                                                                    | 144 |
| 5.1 Анализ эффективности и безопасности отдельных методов лечения COVID-19 у больных на гемодиализе: применение тоцилизумаба, терапевтического плазмообмена, ремдесивира, вируснейтрализующих моноклональных антител                 | 144 |
| 5.1.1 <i>Применение блокатора интерлейкина-6 (тоцилизумаба) при лечении COVID-19 у больных, получавших лечение гемодиализом</i>                                                                                                      | 144 |
| 5.1.2 <i>Применение терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек</i>                                                                                        | 147 |
| 5.1.3 <i>Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19</i>                                                                                                                                  | 156 |
| 5.1.4 <i>Применение ремдесивира у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получавших лечение гемодиализом</i>                                                                                                    | 162 |
| 5.1.5 <i>Применение вируснейтрализующих моноклональных антител при SARS-Cov-2-инфекции у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом</i>                                                                                  | 165 |
| 5.1.6 <i>Пролонгированные вируснейтрализующие моноклональные антитела при лечении и доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, получавших заместительную почечную терапию методами диализа</i>                                  | 170 |
| 5.2 Сравнительный анализ результатов лечения COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получавших лечение гемодиализом                                                                                                         | 171 |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>    | 181 |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>                | 190 |
| <b>ВЫВОДЫ</b>                    | 193 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> | 195 |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>         | 197 |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>         | 200 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **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 популяцией [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 значительно 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 опубликована 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 источника, из них 27 отечественных и 373 зарубежных. Работа изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 20 рисунками и 3 формулами.

## **ГЛАВА 1. COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДАМИ ДИАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Эпидемиологическая характеристика SARS-CoV-2-инфекции**

В январе 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов дал официальное название болезни, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 — «тяжелый острый респираторный синдром 2», вспышка которого произошла в г. Ухань (Китайская Народная Республика) [Lu R., 2020]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала название пандемии — «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19).

Согласно ряду исследований, вероятность возникновения новой пандемии в течение жизни человека составляет около 17% и может даже увеличиться до 44% в последующие десятилетия. Это означает, что каждый год вероятность возникновения новой пандемии инфекционного заболевания превышает 2% [Jones K. E., 2008; Marani M., 2021]. Тем не менее, сложно точно предсказать, какой именно патоген станет причиной следующей инфекционной вспышки.

#### ***1.1.1 Эпидемиология COVID-19 в общей популяции***

SARS-CoV-2 — РНК-вирус (сем. Coronaviridae), заключенный в мембранную оболочку, ответственный за две предшествующие пандемии. Одной из них была пандемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV, 2003) в провинции Гуандун, Китай, а примерно 10 лет спустя — вторая пандемия ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в странах Ближнего Востока. Эти вирусы COV были тесно связаны с коронавирусами летучих мышей в эволюции видов, которые передавались между людьми и вызывали пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), печеночную и почечную недостаточность, септический шок, что приводило к значительной заболеваемости и



смертности. При изучении генетических последовательностей вирусов семейства CoV было обнаружено, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют 79% идентичности, в то время как SARS-CoV-2 и MERS-CoV — 50%. Кроме того, было установлено, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 инфицируют клетки через общий клеточный рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2), в то время как MERS-CoV использует другой рецептор — CD26. Было установлено и более сильное связывание SARS-CoV-2 с АПФ по сравнению с его предшественником — SARS-CoV [Rockx B., 2020, Naicker S., 2020, Petersen E., 2020].

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 года объявила вспышку эпидемии чрезвычайной ситуацией в мире. Только в Китае к концу февраля 2020 года было уже зарегистрировано 79 389 случаев заражения и 2838 случаев смерти от COVID-19 в 31 провинции. В тот же день была подтверждена гораздо более высокая частота тяжелых случаев заболевания и смертности в Ухане, чем в других провинциях Китая — 48 557 случаев COVID-19 с 2169 смертельными исходами [Yichun Ch., 2020].

В результате стремительное распространение коронавирусной инфекции COVID-19 стало вызовом для систем здравоохранения во всем мире с беспрецедентными глобальными социальными и экономическими последствиями, большим числом смертей. И уже в марте 2020 года ВОЗ на фоне глобального масштаба распространения SARS-CoV-2 объявила вспышку инфекционного заболевания пандемией [World Health Organization (WHO), 2019].

Начиная с конца 2020 года, в мире ежегодно возникали волны всплеска SARS-CoV-2, и каждая новая волна определялась новым доминирующим вариантом. Стоит отметить, что вирус по-прежнему не проявлял подобных гриппу сезонных характеристик. По состоянию на 2 сентября 2022 года, согласно эпидемиологической информации ВОЗ, общее число зарегистрированных случаев COVID-19 во всем мире составило 601 миллион, было зафиксировано 6,4 миллиона смертей, а к 13 августа 2023 года — 769 млн случаев COVID-19 и 6,9 млн смертей

[WHO Coronavirus (COVID-19), 2023]. Следует полагать, что официально зарегистрированное количество смертей от коронавирусной инфекции не является точным [Msemburi, W., 2023].

Исходя из распространенности и различных биологических свойств (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) многочисленных генетических линий SARS-CoV-2, ВОЗ предложила унифицировать названия вируса буквами греческого алфавита и выделять варианты, вызывающие беспокойство (VOC — variant of concern), находящиеся под наблюдением (VUM — variant under monitoring) и варианты, вызывающие интерес (VOI — variant of interest). Базовый репродуктивный показатель ( $R_0$ ) вируса SARS-CoV-2 — показатель трансмиссивности вируса, представляющий число новых случаев заболевания, вызванных инфицированным человеком в абсолютной популяции, по данным Ying Liu и соавт. варьировался от 1,4 до 6,49 при среднем значении 3,28 и медиане 2,79 [Ying L., 2020].

Только с декабря 2020 года стал осуществляться динамический мониторинг мутационной изменчивости коронавирусов на территории Российской Федерации — со времени обнаружения первого случая занесения геноварианта «Альфа». Геноварианты вируса «Бета» и «Гамма» также встречались в начале 2021 года, однако распространения не получили.

Штамм «Альфа» (британский геновариант) впервые был зафиксирован в октябре 2020 года и имел преимущества перед уханьским штаммом — быстрое распространение (в 1,5 раза быстрее) и высокая летальность (выше на 59%).

Штамм «Бета» (южноафриканский геновариант) впервые зафиксирован в мае 2020 года, трансмиссивность его составила в среднем 25%. Он являлся наименее заразным в сравнении с геновариантами «Альфа» и «Гамма», но более опасным для жизни, в связи с тем, что штамм «Бета» прошел ряд мутаций, касающихся шипов на оболочке вируса — «спайк-белка», с помощью которых вирус проникает в клетку.

Штамм «Гамма» (бразильский геновариант) впервые зафиксирован в ноябре 2020 года, трансмиссивность в среднем составила 38%. Он являлся более заразным в сравнении с геновариантами «Альфа» и «Бета» и характеризовался высоким риском повторного заболевания. Летальность при инфицировании штаммом «Гамма» в 2 раза превышала летальность при уханьском штамме.

Штамм «Дельта» (индийский геновариант) являлся заразнее уханьского штамма на 97% и на 60% штамма «Альфа» и впервые зафиксирован на территории России в апреле 2021 года. К концу года около 70% заражений приходилось на штамм «Дельта».

Штамм «Омикрон» впервые был зафиксирован в декабре 2021 года и в январе 2022 года стал доминирующим геновариантом коронавирусной инфекции на территории России [Акимкин В.Г., 2022]. По сравнению с предыдущими геновариантами SARS-CoV-2, «Омикрон» продемонстрировал более 30 изменений в спайковом белке (S) с высоким потенциалом инфекционности, меньшей вирулентностью и патогенностью. Доля бессимптомных и легких случаев была выше. Штамм «Омикрон» превзошел «Дельта» в борьбе за глобальное доминирование, сочетая в себе все мутации предшественников, характеризуясь высокой заразностью и низкой смертностью в сравнении с предыдущими геновариантами. «Омикрон» стал причиной новой волны заболеваемости даже среди тех, кто уже переболел коронавирусом ранее. В настоящее время циркулирующие варианты SARS-CoV-2 являются в основном потомками субвариантов «Омикрона» (Ботсвана и Южная Африка, ноябрь 2021 год) [Planas D., 2022, Yu W., 2022, Kim M.K., 2022].

5 мая 2023 года ВОЗ было объявлено окончание режима чрезвычайной ситуации в области здравоохранения. Данное заявление было сделано вследствие годовой тенденции к снижению масштабов пандемии, повышения иммунитета, снижения показателей смертности, которым поспособствовала масштабная глобальная кампания вакцинации населения мира [Biancolella M., 2022]. Однако

SARS-CoV-2 по-прежнему встречался на планете со значимой частотой и приводил к значительному числу смертей. Следует уточнить, что, согласно окончательному отчету ВОЗ, в период с июля по декабрь 2023 года в мире было выявлено около полутора миллионов пациентов с COVID-19 [World Health Organization, 2023]. 13 июня 2023 года ВОЗ выдвинула заявление, что COVID-19 продолжает встречаться с непредсказуемой частотой выявления у населения и пока не достиг эндемического уровня [Callaway E., 2023, Xie Y., 2023].

По состоянию на 9 марта 2024 года, согласно данным портала [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info), глобальное распространение SARS-CoV-2 составило 703 993 039 человек, из которых 674 954 418 пациентов выздоровели и 7 004 636 пациентов умерли. За весь период пандемии на территории РФ общее число заболевших достигло 24 009 604 человек, из которых 23 424 670 (98%) выздоровели, но 402 399 (2%) умерли. Даже по сегодняшний день ежедневно сообщается о более чем тысячи смертях, связанных с заболеванием пациентов SARS-CoV-2, в сравнении с пиком пандемии — около 14 000 ежедневных случаев. Данная информация представлена только о зарегистрированных случаях заражения и смертях, но не дает точной картины долгосрочных последствий COVID-19, таких как «длительный COVID-19», вследствие чего можно с уверенностью сказать, что совокупный ущерб, нанесенный пандемией коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, до сих пор неизвестен [Ye Y., 2023].

В связи с изменением эволюционной динамики в ходе пандемии эпидемиологические и биологические факторы будут все так же влиять на эволюцию вируса, а инфекции, которые он вызывает, будут по-прежнему представлять угрозу. В определенных случаях и обстоятельствах баланс характеристик вновь появившегося патогена (а именно трансмиссивность вируса, скорость репликации и изменчивость) будет влиять на вероятность возникновения пандемии. В связи с высокими частотами мутаций патогенов, как это характерно РНК-вирусам, повышается риск развития пандемии вследствие случайных мутаций, которые

являются источником потенциальных адаптаций вирусов. С учетом высокой частоты мутаций и трансмиссивности вируса SARS-CoV-2, имеющиеся исследования свидетельствуют о высокой вероятности возникновения следующей пандемии, вызванной респираторным РНК-вирусом, подобным коронавирусу или вирусу гриппа [Harari S., 2022, Biancolella M., 2022, Amesh A., 2022, May M., 2022].

### ***1.1.2 Хроническая болезнь почек — основной фактор риска тяжести заболевания и смертности при COVID-19***

Научные работы об инфекции SARS-CoV-2 среди пациентов с ХБП были ограниченными [Garcia-Gallo E., 2022; Vecchio L.D., 2024]. В частности, в исследовании ISARIC, проведенном международным консорциумом по изучению тяжелых острых респираторных заболеваний и новых инфекций в 2021 году, было проанализировано более 700 тысяч пациентов с COVID-19, и только 6% из них имели ХБП [Garcia-Gallo E., 2022]. Однако эти данные не отражают полную картину, поскольку точное количество пациентов с ХБП, как правило, неизвестно. Это связано с неполным кодированием заболевания и недостаточной диагностикой в группах, которые считаются менее подверженными риску, таких как молодые люди и лица без СД или ССЗ. Возможно, высокая выявляемость COVID-19 среди пациентов с ХБП была связана с их высокой потребностью в медицинской помощи и, как следствие, частым проведением ПЦР-тестирования. Это могло привести к некорректной статистике [McDonald H.I., 2016, Dumyati G., 2020].

В самом начале пандемии стало ясно, что ХБП может существенно повысить риск тяжелого течения COVID-19. Исследование, проведенное на основе цифровой базы данных Национальной службы здравоохранения Англии (OpenSAFELY), показало, что в период с марта 2020 по март 2021 года, из 54 миллионов человек скончались более 46 тысяч, включая пациентов с ХБП, преимущественно 3-5 стадий. У пациентов с рСКФ в диапазоне от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти, связанной

с коронавирусной инфекцией, был на 33% выше и удваивался при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с теми, у кого функция почек была в норме. Кроме того, было установлено, что риск смерти среди пациентов с низкой рСКФ был выше, чем риск, связанный с СД (скорректированный диапазон ОР — 1,31–1,95 в зависимости от уровня гликемического контроля) или хроническими заболеваниями сердца (ОР — 1,17) [Williamson E.J., 2020].

Выявлен более высокий риск развития неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, страдающих ХБП. Относительный риск (ОР) составил 2,13, а 95% ДИ — от 1,69 до 2,67 [Marmor H.N., 2022]. Аналогичные результаты были получены в другом крупном исследовании, в котором участвовали 1 139 979 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, из которых у 382 407 была диагностирована ХБП [Chung E.Y.M., 2021]. Хотя некоторые из этих смертей были связаны с COVID-19, такая высокая смертность также свидетельствует о множественных заболеваниях и неблагоприятных исходах, которые связаны с самой ХБП [Williamson E.J., 2020, Dashtban M., 2021].

В рамках Международной прогностической оценки результатов в области здравоохранения в реестре COVID-19 (HOPE-COVID-19), в которую были включены более 750 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, почти 9% составляли больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [Uribarri A., 2020]. Другое проспективное когортное исследование, проведенное в университетской клинике Испании, показало, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдалось последующее повышение уровня SCr. Среди пациентов с высоким уровнем SCr развитие неблагоприятных событий было выше (32,4%) по сравнению с теми, у кого уровень SCr был нормальным (5,8%). Высокий уровень SCr при госпитализации (ОР 4,07; 95% ДИ 3,07–5,39) и наличие ХБП в анамнезе (ОР 4,17; 95% ДИ 3,08–5,66) также были связаны с более высокой госпитальной смертностью [Portolés J., 2020].

Специалисты из Великобритании обратили внимание на то, что у 31,5% госпитализированных пациентов с ХБП и тахипноэ развилось острое повреждение

почек (ОПП). Согласно полученным данным, смертность от COVID-19 напрямую коррелировала с тяжестью ОПП и 2,6% пациентов нуждались в ЗПТ [Sullivan, M. K., 2021]. Среди пациентов с ОПП, выживших после COVID-19 в течение 30 дней, по сравнению с неинфицированными лицами риск снижения рСКФ на 50% был в 1,6 раза выше, а риск последующего развития ХПН — выше почти в 3 раза [Bowe B., 2021]. Было установлено, что наиболее неблагоприятные результаты были отмечены у пациентов с ХБП, которые поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — выживал только один из десяти таких пациентов [Bouwman P., 2022].

Помимо тяжелого течения COVID-19, лица с ХБП сталкивались с повышенным риском ССЗ и связанных с ними осложнений. В одном из ретроспективных межрегиональных исследований, проведенном в Шотландии с участием 86 964 пациентов, было выявлено, что у лиц с ХБП показатели госпитализации по поводу ССЗ (7,1% против 3,3%) и смертности от осложнений ССЗ (11,1% против 2,7%) были выше, чем у пациентов без ХБП [Lambourgn E.J., 2021].

Однако не все исследователи соглашались с тем, что ХБП является важным прогностическим фактором, определяющим неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19. В одном из крупных обсервационных исследований, в котором приняли участие 88 больниц США, было обследовано 8 574 пациента с COVID-19. В отличие от ОПП, связь между терминальной стадией ХБП и повышенным риском смерти не была обнаружена [Rao A., 2021]. В то же время, несколько крупных ретроспективных исследований показали, что у пациентов с ХБП наблюдается более высокая частота инфарктов миокарда и остановок сердца, однако не было выявлено различий в риске тромбоэмболических осложнений [Rao A., 2021, Kang S.H., 2020, Ameri P., 2021].

Нередко, даже после того, как пациенты выздоравливали, последствия COVID-19 могли быть более серьезными, чем казалось ранее. Различные симптомы

(усталость, затрудненное дыхание и др.), общие признаки респираторной инфекции (боль в мышцах и др.), а также психические расстройства (острые стрессовые расстрой и депрессия), когнитивные нарушения и ухудшение памяти могут сохраняться в течение нескольких месяцев после выздоровления почти у половины пациентов [Zeng N., 2023].

Постковидные состояния, известные как последствия COVID-19 (PASC) или long COVID, стали определять как продолжение инфекционного заболевания или появление новых симптомов через три месяца после первоначальной коронавирусной инфекции, которые сохраняются не менее двух месяцев [World Health Organization, 2022]. Эти состояния чаще возникают у пациентов с тяжелым течением заболевания [Taquet M., 2021, Yuan N., 2023].

### ***1.1.3 Коронавирусная болезнь у пациентов на заместительной почечной терапии программным гемодиализом***

Исследования выявили, что риск тяжелого течения COVID-19 сопряжен с ухудшением функции почек — в особенности у пациентов на программном диализе [OR 3,69; 95% ДИ 3,09–4,39] [Goffin E., 2021]. Эта взаимосвязь объясняется тем, что пациенты, проходившие лечение ПГД в стационарных условиях, подвергались большему риску заражения SARS-CoV-2, чем лица, находившиеся на самоизоляции. Это связано с необходимостью регулярного посещения диализного центра три раза в неделю, даже во время карантина. Несмотря на все меры по контролю инфекции, такие как совместное передвижение пациентов в диализные центры и обратно, а также взаимодействие с другими пациентами и медицинским персоналом во время диализной процедуры, риск заражения COVID-19 у пациентов на ПГД оказался выше, чем в общей популяции [Clarke C., 2020, Sugawara Y., 2021, Alfano G., 2021, Tofighi M., 2021, Taji L., 2021, Hsu C.M., 2021].



У пациентов, получавших ЗПТ методом ПГД, передача COVID-19 преимущественно происходила горизонтально, то есть в пределах одной диализной смены, а не вертикально, когда инфекция передается из одной смены в другую [Corbett R.W., 2020]. Риск инфицирования и уровень серопозитивности к COVID-19 среди пациентов на ПГД был более чем в два раза выше по сравнению с теми, кто получал диализ на дому [Couchoud C., 2020].

К июню 2020 года были опубликованы результаты исследований, проведенных в 12 странах. Они показали, что общая распространенность COVID-19 среди пациентов, находившихся на ЗПТ, в 22 раза выше, чем средняя общепопуляционная распространенность в мире [Nopsorop T., 2021]. В мае 2020 года бельгийские ученые провели исследование, в ходе которого было установлено, что стандартизированная по возрасту заболеваемость коронавирусной инфекцией среди пациентов на ПГД в четыре раза превышает уровень заболеваемости в общей популяции [DeMeester J., 2021]. К августу 2020 года, согласно данным английских исследователей, положительный результат ПЦР-теста на COVID-19 был выявлен у 12% пациентов на ПГД, в то время как среди пациентов на ПАПД этот показатель составлял всего 2,9% [UK Kidney Association, 2022].

Полученные результаты подтверждают, что пациенты, требовавшие стационарного лечения, подвергались более высокому риску заражения COVID-19. Однако диагностика этого заболевания напрямую зависела от доступности тестирования. В рамках постоянного инфекционного контроля пациенты, находившиеся на ПГД, имели возможность проходить тестирование перед каждой процедурой. Это отличалось от ситуации в общей популяции или среди пациентов, находящихся на домашнем диализе. На оценку частоты заболеваемости COVID-19 влияют различные факторы, такие как выборка пациентов (период и территориальные границы), контагиозность вирусной инфекции, частота выявления случаев среди населения, политика здравоохранения (меры, которые принимаются для предотвращения распространения болезни) и охват вакцинацией. Поэтому

региональные оценки нельзя с уверенностью экстраполировать на всю страну. Это было наглядно продемонстрировано на примере Франции, где в начале мая 2020 года общая заболеваемость SARS-CoV-2 среди пациентов, находящихся на ПГД, составляла всего 3,3%, но в некоторых регионах достигала 10% [Couchoud C., 2020].

Исследования, посвященные серопревалентности, могут помочь лучше понять, насколько широко была распространена инфекция SARS-CoV-2 среди пациентов, находящихся на диализе. В ходе одного из таких исследований, проведенном в лондонском стационаре, были проанализированы данные 235 ГД пациентов, не имевших симптомов заболевания, из которых у 44 (18,7%) были выявлены антитела к SARS-CoV-2. Это означает, что они не проходили тестирование с помощью полимеразной цепной реакции. Среди 42 пациентов, которые прошли тестирование и имели симптомы заболевания, результаты ПЦР оказались отрицательными, у 8 человек (19,0%) также были обнаружены антитела к SARS-CoV-2 [Trapani S., 2021]. В июле 2020 года в США было проведено исследование, в котором приняли участие более 28 тысяч пациентов, получавших лечение ПГД. Результаты показали, что уровень серопозитивности пациентов после стандартизации по возрасту, полу и региону составил 9,3%. В некоторых штатах этот показатель был значительно выше: от 0% в семи штатах до 34% в Нью-Йорке [Anand S., 2020].

На ранних этапах пандемии около половины пациентов с COVID-19, получавших ЗПТ, нуждались в госпитализации. Уровень смертности среди них составлял примерно 20-30%. У пациентов, которые находились на лечении ПГД, вероятность госпитализации была в 3-4 раза выше, чем у пациентов, получавших лечение ПАПД в домашних условиях [Weinhandl E.D., 2021, Chen, C.-Y., 2021]. Именно эта особенность на первых этапах пандемии стала ключевым моментом в снижении риска инфицирования. Это способствовало тому, что заболеваемость COVID-19 у пациентов на ПАПД была значительно ниже, чем у пациентов на ПГД. Но, несмотря на соблюдение правил самоизоляции, в данной группе больных с течением времени также

наблюдались серьезные последствия вследствие заболевания COVID-19 [Abrahams A.C., 2023].

В одном из исследований были проанализированы случаи 216 пациентов, получавших лечение ПАПД, с подтвержденным диагнозом COVID-19. Из них 80 человек (37%) получали лечение дома, следуя рекомендациям врачей, 136 пациентов (63%) были госпитализированы в стационар, включая 19 (8,8%) с госпитализацией в ОРИТ. Через три месяца после начала исследования смертность среди этих групп составила 18%, 40% и 37% соответственно ( $p=0,0031$ ). По сравнению с пациентами на ПГД, пациенты на ПАПД имели более высокую смертность (ОР 1,49; 95% ДИ 1,33–1,66), даже с учетом поправки на состояние пациента и тяжесть заболевания (ОР 1,56; 95% ДИ 1,39–1,75). Данные последующего наблюдения за 67 из 146 пациентов, переживших COVID-19, у 52 (78%) отмечено функциональное и психическое восстановление до уровня, существовавшего до COVID-19 [Abrahams A.C., 2023].

Рекомендации по оказанию помощи пациентам, получавшим лечение ЗПТ методом ПАПД, были опубликованы в 2020 году Международным обществом перитонеального диализа (ISPD), согласно которым пациентам, получающим лечение ПАПД, рекомендовано оставаться дома, ограничивая и минимизируя контакты с посторонними людьми. Все пациенты, а также члены их семей и лица, находящиеся с ними в контакте, были информированы об основных проявлениях SARS-CoV-2 и мерах по снижению риска инфицирования COVID-19. Пациентам и членам их семей предписывалось проведение дистанционного обучения по гигиене рук (с использованием средств телемедицины). Посещения диализного центра больными, получавшими лечение ПАПД в амбулаторном режиме, должны были быть сведены к минимуму [ISPD, 2020]. В результате всех этих мер заболеваемость COVID-19 у пациентов, получавших лечение ПАПД, первоначально была значительно ниже, чем у пациентов на ГД. Однако в ходе пандемии количество пациентов на ПАПД с COVID-19 нарастало. Летальность у этих больных, по данным разных авторов, достигала 20-63% [Melero R., 2022; Bell Сю, 2024].

Следует отметить, что, по данным мировой статистики, среди всех пациентов, находившихся на ЗПТ методами диализа, лечение ПАПД получали только 11% [Cho Y., 2020], наибольшее внимание в литературе уделялось обсуждению проблемы COVID-19 у больных на ПГД. Клиническое течение и лечение коронавирусной инфекции у пациентов, получавших лечение ПАПД, анализировалось и описывалось в относительно небольших опубликованных исследованиях и фокусировалось преимущественно на вопросах эпидемиологии [Abrahams A.C., 2023, AbiFaraj F., 2023].

В марте 2020 года был опубликован метаанализ десяти научных статей, в которых описывались клинические особенности и эпидемиологическая информация о 76 993 пациентах, госпитализированных с COVID-19. Согласно исследованию, среди людей, инфицированных SARS-CoV-2, общая распространенность АГ составила 16,37% (95% ДИ 10,15–23,65%), ССЗ — 12,11% (95% ДИ 4,4–22,75%), СД2 — 7,87% (95% ДИ 6,57–9,28%) и курения — 7,63% (95% ДИ 3,83–12,43%). Эти заболевания оказались наиболее распространенными среди пациентов с COVID-19, что говорит о повышении процента смертности от COVID-19 среди населения, имеющего хронические заболевания [Emami A., 2020].

## **1.2 Ключевые факторы риска, определяющие тяжесть заболевания и неблагоприятные исходы COVID-19**

В настоящий момент в арсенале медицинских специалистов имеются методы прогнозирования развития заболевания, которые подразделяются на предопределяющие развитие тяжелого заболевания и определяющие его тяжесть. Были определены основные факторы, способствующие увеличению заболеваемости COVID-19, развитию неблагоприятных исходов, которые связаны с демографическими характеристиками и сопутствующими заболеваниями. В дополнение к ключевым факторам риска методики прогнозирования также включают генетические и гуморальные факторы, лабораторные тесты и диагностическую визуализацию. Каждый

фактор обладает различными характеристиками, комбинированное их использование является наиболее информативным [Wolf D., 2021, Jin jin Z., 2023].

### *1.2.1 Демографические факторы*

При многофакторном анализе когорты пациентов с COVID-19 была выявлена связь высокой восприимчивости к SARS-CoV-2-инфекции и тяжести течения заболевания с возрастом, гендерными и этническими различиями [Zhang J.J., 2021, Zhou F., 2020, Fauci A.S., 2020]. Восприимчивость к SARS-CoV-2-инфекции возрастала с возрастом. По данным исследования Ayoub Н.Н., опубликованного в 2020 году, отношение рисков (ОР) для людей в возрасте от 20 до 29 лет составляло 0,34; от 30 до 39 лет — 0,57; от 40 до 49 лет — 0,69; от 50 до 59 лет — 0,79; 70-79 лет — 0,94; а у пациентов старше 80 лет — 0,88 [Ayoub Н.Н., 2020]. С возрастом повышалась вероятность развития неблагоприятных исходов от коронавирусной инфекции. Особенно это касается людей старше 60 лет. Согласно исследованиям китайских коллег, риск летального исхода у пациентов старше 59 лет более чем в пять раз выше, чем у пациентов более молодого возраста (30-59 лет) [Wu Z., 2020, Huang C., 2020, Verity R., 2020].

В ходе исследования 36 470 пациентов было установлено, что у лиц старше 70 лет риск заражения COVID-19 возрастает на 65% (ОР 1,65, 95% ДИ от 1,50 до 1,81). У мужчин заболевание обычно протекает тяжелее (ОР 1,18, 95% ДИ 1,10–1,27), что приводит к более высокой частоте госпитализации в ОРИТ. Также было выявлено, что мужчины подвергаются более высокому риску смерти от COVID-19 по сравнению с женщинами (ОР 1,50, 95% ДИ 1,18–1,91) [Pijls B.G., 2021].

Следует отметить, что с увеличением продолжительности жизни населения планеты, частота выявления почечной недостаточности у пожилых лиц также возрастает. Пожилые люди находятся в группе повышенного риска неблагоприятных последствий COVID-19. По данным регистра ERA-EDTA, в который было включено

более 3280 пациентов (96% на ПГД, и 4% на ПАПД), было выявлено, что 28-дневная смертность среди пациентов старше 75 лет достигала 31,4%. Риск летального исхода был выше у мужчин, что, впрочем, соответствовало данным для популяции без ХБП. Анализ данных 1621 пациента на диализе подтвердил, что мужчины имеют более высокую вероятность заболевания SARS-CoV-2 (ОШ 1,2 [95% ДИ 1,1–1,4]) [Couchoud С., 2020], что согласуется с другими исследованиями [Wang H., 2020, Su K., 2020, Muka T., 2020]. Влияние половых гормонов в активации врожденного и адаптивного иммунного ответа, образ жизни, различные заболевания и поведенческие особенности могут predispose к меньшей восприимчивости к вирусной инфекции у женщин, чем у мужчин [Pijls B.G., 2021, Falagas M.E., 2007, Gal-Oz S.T., 2019, Lippi G., 2020].

Куо С.Л. и соавт. [Kuo C.L., 2020] при оценке биологического возраста человека, который включал хронологический возраст и девять биомаркеров фенотипа (альбумин, щелочная фосфатаза, SCr, СРБ, глюкоза, уровень лимфоцитов, лейкоцитов, средний объем и ширина распределения эритроцитов), выявлено, что позитивность ПЦР COVID-19 и смертность от всех причин были связаны со старением организма. Было высказано предположение о повышенной тяжести течения болезни и смертности от COVID-19 у мужчин, которые обусловлены различным влиянием гормонов на воспалительные процессы. Тестостерон может predispose к заражению SARS-CoV-2 [Papadopoulos V., 2021].

Чаще всего прогрессирование заболевания наблюдается в старших возрастных группах и редко — у детей и подростков [Tan L.Y., 2021]. Пациенты старшего возраста имели выраженную активность СРБ, лимфопению, нейтрофилез и тяжелую степень поражения легких [Liu K., 2020].

Снижение физиологического резерва у людей старшей возрастной группы, характеризующегося снижением способности реагировать на стрессовые события, напрямую связано с повышенным риском неблагоприятных исходов [Kim Y., 2022, Flook M., 2021]. Также с возрастом возрастает влияние многочисленных факторов: плохое питание, саркопения, инфекция и воспаление, когнитивные нарушения,

снижение порога физической нагрузки, метаболический ацидоз и клеточное старение [McAdams-DeMarco M.A., 2013].

Наличие инфекции COVID-19 усугубляет наличие патофизиологических процессов, характеризующих заболевание почек. Биологическое старение сопровождается снижением активности иммунной системы, постоянной выработкой медиаторов воспаления и цитокинов [Perrotta F., 2020]. Ускорение старения, в том числе и иммунной системы у пациентов, получавших лечение диализом, вызвано проявлением провоспалительного состояния, связанного с ТПН. Накопление уремических токсинов, наряду с повышенным окислительным стрессом, приводит к накоплению провоспалительных цитокинов, что увеличивает вероятность развития цитокинового шторма и острого повреждения легких [Stangou M.J., 2022].

### ***1.2.2 Коморбидные заболевания и COVID-19: двусторонняя взаимосвязь***

Благодаря ряду зарубежных исследований было выявлено, что у пациентов с такими коморбидными состояниями, как ожирение, СД, АГ, ССЗ, ХБП, трансплантация солидных органов, злокачественные новообразования, а также иммунодефицитные состояния разной природы, значительно возрастает частота инфицирования SARS-CoV-2 и риск развития тяжелых форм COVID-19 [Desai A.D., 2022, Kim L., 2021, Singh M.K., 2021]. В марте 2020 года был опубликован один из первых метаанализов, объединивший данные десяти статей о клинических особенностях и эпидемиологической ситуации среди 76 993 госпитализированных пациентов с COVID-19. В исследовании было выявлено, что среди людей, инфицированных SARS-CoV-2, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями/состояниями оказались: АГ [16,37% (95% ДИ 10,15–23,65%)], ССЗ — [12,11% (95% ДИ 4,4–22,75%)], курение [7,63% (95% ДИ 3,83–12,43%)] и СД 2 типа [7,87% (95% ДИ 6,57–9,28%)] [Emami A., 2020].

В ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного в Канаде, было изучено состояние 167 500 пациентов с COVID-19. Результаты исследования показали, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями риск смерти был значительно выше, чем у тех, кто не имел подобных проблем (ОР 2,80; 95% ДИ 2,35–3,34;  $p < 0,001$ ). Риск смерти существенно увеличивался с 2,14 (95% ДИ 1,76–2,60) до 4,81 (95% ДИ 3,95–5,85) по мере роста числа сопутствующих патологий. Особенно это было опасно для пациентов моложе 50 лет, у которых было пять или более заболеваний. Их риск смертности был в 395,44 раза выше (95% ДИ 57,93–2699,44,  $p < 0,001$ ) по сравнению с теми, кто не имел коморбидной патологии [Ge E., 2021].

В научных изданиях опубликованы данные, которые говорят о том, что в некоторых регионах мира наблюдается не пандемия, а синдемия. Эта синдемия стала одной из главных причин высокой смертности и госпитализаций во время пандемии COVID-19 [Arena R., 2021; Arena R., 2022; Arena R., 2023].

### ***1.2.3 Ожирение как фактор риска заражения COVID-19, развития осложнений и повышения смертности***

ВОЗ охарактеризовала ожирение как неинфекционную эпидемию 21 века, изучение распространенности которой является особенно актуальным, поскольку оно является предиктором развития целого перечня грозных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, онкопатологии, инфекций, осложнений после серьезных заболеваний и даже смерти. Согласно данным Всемирной федерации ожирения, опубликованным в 2023 году, в период с 2020 по 2035 год ожидается ежегодный рост числа людей с ожирением на 28%. К концу 2035 года количество таких людей может превысить 4 миллиарда. В экономически развитых странах почти 50% населения имеют избыточный вес, а 30% страдают ожирением [World Obesity Federation (WOF), 2023].



В ряде исследований было выявлено, что избыточный вес и ожирение присутствовали более чем у половины пациентов с COVID-19, при этом значения варьировались в диапазоне от 30% до 41% и от 13,2% до 43% соответственно [Chooi Y.C., 2019, Gao F., 2020, Rottoli M., 2020, Petrilli C.M., 2020, de Lusignan S., 2020]. Согласно данным метаанализов, у пациентов с ожирением увеличивался риск инфицирования SARS-CoV-2 (ОР 2,73; 95% ДИ 1,53–4,87;  $I^2 = 96,8\%$ ). При этом частота положительного результата теста на COVID-19 была выше на 46% в сравнении с лицами без ожирения (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,30–1,65) и достигала 78% [Cai Z., 2019, Yang J., 2021] даже у лиц, прошедших полную вакцинацию от COVID-19 [Juthani P.V., 2021]. Пациенты, страдавшие ожирением, имели более высокую вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях. Высокая вирусная нагрузка способствовала увеличению инкубационного периода и повышенному риску неблагоприятного исхода заболевания [Epsi N.J., 2021, Maltezou H.C., 2021].

В различных исследованиях описана связь ожирения с тяжестью заболевания COVID-19 и повышением риска госпитализации в 2–4 раза, в том числе в ОРИТ на 21–88%, а также потребности в ИВЛ на 66–113% и увеличением частоты летальных исходов [Singh R., 2022, Huang Y., 2020, Foldi M., 2020, Poly T.N., 2021, Soeroto A.Y., 2020, Malik P., 2021, Yang Y., 2022, Cai Z., 2021, Au Yeung S.L., 2023]. Исследование, проведенное на примере 142 стран, показало, что существует устойчивая связь между ожирением и смертностью от COVID-19 [Arulanandam B., 2023].

Эти результаты были подтверждены метаанализом, проведенным с использованием платформы PROSPERO. В этот анализ вошли 54 исследования, проведенные в 10 различных странах. Согласно полученным данным, распространенность ожирения среди людей, у которых был диагностирован COVID-19, составила 33% (95% доверительный интервал: 30,0–35,0%). Исследование выявило достоверную связь между ожирением и восприимчивостью к COVID-19 (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,58–3,70) и тяжестью заболевания (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,48–1,76). Ожирение также являлось значительным фактором риска госпитализации (ОШ 1,75;

95% ДИ 1,47–2,09), перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,38–2,22), необходимости в ИВЛ (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,70–2,94) и неблагоприятных исходов (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,06–1,41).

Однако в ряде других исследований была выявлена противоречивая связь между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью от COVID-19. Среди них работы Singh R., Silva F.M., и Wiebe N., опубликованные в 2022, 2023 и 2023 годах соответственно. Согласно данным Tadayon Najafabadi B. и соавт., было обнаружено, что увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск смерти от COVID-19. С другой стороны, Wiebe N. и соавт. пришли к выводу, что ИМТ не влияет на вероятность летального исхода от этой болезни [Wiebe N., 2023].

Следует отметить, что большинство исследований, посвященных взаимосвязи ожирения и риска смертности от COVID-19, были проведены в странах с самыми высокими показателями ожирения, таких как США и большая часть стран Запада [Chooi Y.C., 2018; Sanchis-Gomar F., 2020]. Из-за различий в результатах, полученных в разных частях света, необходимо с осторожностью интерпретировать выводы о связи ожирения, определяемого по ИМТ, со смертностью от COVID-19 в различных группах населения. Это связано с тем, что ИМТ и его влияние на риск заболевания могут варьироваться в зависимости от этнической принадлежности [Izurieta H.S., 2021, Tanne J.H., 2023, Yates T., 2022].

Избыточное накопление жировой ткани со временем приводит к аномальному разрастанию белой жировой ткани, сопровождающемуся гипертрофией адипоцитов и гиперплазией, что проявляется индивидуально у каждого пациента и зависит от соответствующего компартмента жировой ткани. Разрастание жировой ткани сопровождается местным ангиогенезом, обеспечивающим адипоциты питательными веществами и кислородом. Висцеральная жировая ткань, в свою очередь, обладает меньшей ангиогенной способностью, что повышает риск гипоксии. Гипоксия адипоцитов запускает воспалительный процесс, сопровождающийся высвобождением хемотаксических сигналов и провоспалительных цитокинов, что

приводит к привлечению макрофагов с измененной поляризацией. В результате этих процессов развивается фиброз и гибель адипоцитов [Corvera S., 2022, Sun K., 2023].

Следует отметить, что АПФ2 экспрессируется не только в респираторном эпителии, но и в жировой ткани. АПФ2 служит мишенью для вируса SARS-CoV-2. При исследовании профиля экспрессии генов была выявлена повышенная экспрессия гена АПФ во внутренних и подкожных тканях, по сравнению с тканями легких, из чего ученые предположили, что избыток висцеральной жировой ткани у лиц с ожирением может служить резервуаром для вируса. У пациентов с COVID-19 высокий уровень АПФ2 в сыворотке крови был напрямую связан с ожирением [Al-Benna S., 2020, Makhoul E., 2022, Meijnikman A.S., 2021]. Некоторые исследования указывали на возможность SARS-CoV-2 поражать адипоциты, которые в свою очередь экспрессируют факторы проникновения SARS-CoV-2, среди которых АПФ2. Этот фактор, экспрессирующийся в жировой ткани, усиливается при ожирении [Meijnikman A.S., 2021].

Развитие ОРДС является одной из причин смерти пациентов с COVID-19. Этот синдром возникает в результате избыточного воспаления после заражения вирусом SARS-CoV-2. В то же время хронический низкоинтенсивный воспалительный процесс и гормональная дисрегуляция могут активировать иммунную систему и опосредовать воспаление. Тяжелая форма COVID-19 может привести к возникновению цитокинового шторма, который усиливает субклиническое воспаление, уже существующее в организме пациента с ожирением. Провоспалительные цитокины и хемотаксические факторы могут повысить резистентность к инсулину у людей с ожирением. Это приводит к более выраженной системной воспалительной реакции и повышенному риску тромботических осложнений и гипергликемических состояний. Все эти реакции могут привести к ухудшению функции легких, сердца, печени и почек, а также к нарушению гликемического контроля у людей с СД и преддиабетом, которые часто сочетаются с ожирением [Yang Y., 2023, Behl T., 2022, de Paula Silva-Lalucci M.P., 2024].

### ***1.2.4 Взаимосвязь между инфекцией COVID-19 и сахарным диабетом***

За последние несколько десятилетий число случаев СД2 значительно возросло. Согласно прогнозам, в ближайшие годы эта тенденция будет усиливаться: к 2050 году ожидается, что распространенность диабета превысит 10% и более 1,31 миллиарда человек будут иметь этот диагноз. Развитие СД2 тесно связано с избыточным весом и ожирением, о чем свидетельствуют исследования [Ong K.L., 2023]. Почти 85% пациентов с СД2 страдают от избыточного веса или ожирения, и наоборот, более 30% людей с ожирением имеют СД2. Это связано с нарушением синтеза или метаболизма липидов, что, в свою очередь, усугубляет воспаление, увеличивая количество рецепторов АПФ2, через которые SARS-CoV-2 проникает и повреждает эпителиальные клетки легких.

До начала пандемии COVID-19 распространение СД среди взрослого населения (20-79 лет) мира составляло 9,3%. На данный момент распространенность СД составляет до 19,9%, возраст пациентов — 65-79 лет по данным Saeedi P. и соавт. [Saeedi P., 2019]. Между инфекцией COVID-19 и СД существует двустороннее взаимодействие. COVID-19 может оказывать влияние на возникновение и/или течение диабета, а СД, в свою очередь, может провоцировать и усугублять течение COVID-19, как отмечено в исследовании Floyd J.S., опубликованном в 2023 году [Floyd J.S., 2023].

В 2023 году было проведено многоцентровое исследование, в основу которого вошел анализ данных 1,5 миллионов пациентов с COVID-19, проживающих на территории США, для оценки глобальной распространенности СД в зависимости от тяжести COVID-19 [Li R., 2023]. Согласно полученным данным частота СД увеличивалась пропорционально росту тяжести заболевания у пациентов с 10,4% (95% ДИ 7,6-13,6) среди не госпитализированных до 21,4% (20,4-22,5) среди госпитализированных пациентов. После госпитализации распространенность СД увеличилась с 12% при легком течении COVID-19 до почти 30% при тяжелом

течении, и в 35% случаев зафиксированы летальные исходы [Gregory J.M., 2021]. Не было выявлено зависимости от типа СД, но вероятность госпитализации и ухудшения тяжести течения заболевания была более чем в 3 раза выше, чем у пациентов без СД [Gregory J.M., 2021], с более высокой частотой развития лимфопении и повышения биомаркеров воспаления [Zhu L., 2020]. Заболевание COVID-19 может привести к впервые возникшей гипергликемии или ухудшению гликемического контроля, а впервые возникший СД2 часто упоминается как один из долгосрочных неблагоприятных последствий COVID-19 [Raveendran A.V., 2021, Davis H.E., 2023].

В некоторых клинических наблюдениях описаны патофизиологические механизмы гипергликемии при COVID-19. В исследование были включены 5500 пациентов, поступивших в ОПИТ, из которых 800 заболели COVID-19 и 4700 были SARS-CoV-2 отрицательными. Распространенность гипергликемии была такой же высокой среди лиц с ОРДС, независимо от того, был у них COVID-19 (86%) или нет (86%) [Reiterer M., 2021]. У пациентов с COVID-19 в плазме крови наблюдался повышенный уровень С-пептида.

Инфекция SARS-CoV-2 способствует прогрессированию СД у людей с преддиабетом, что было выявлено у лиц, ранее госпитализированных по поводу COVID-19. Предикторами персистирующего СД через пять месяцев после лечения COVID-19 являются диагноз СД, выявленный в стационаре (ОР 23,2; 95% ДИ 16,1-33,4), критическое заболевание (ОР 2,4; 95% ДИ 1,6-3,8) и уровень HbA1c (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,4), но не инфекция SARS-CoV-2. Наличие инфекции SARS-CoV-2 было предиктором развития внутрибольничного СД (ОР 1,8; 95% ДИ 1,4-2,3), наряду с критическим течением заболевания (ОР 4,6; 95% ДИ 3,5-6,1) и лечением стероидами (ОР 2,88; 95% ДИ 2,2-3,8) [Xu A.Y., 2023]. В настоящее время имеется большое количество публикаций, сообщающих, что COVID-19 связан с повышенным риском развития СД *de novo*, который наиболее высок в острую фазу COVID-19 [Chourasia P., 2023, Lu J.Y., 2023].

Сахарный диабет 2 типа — провоспалительное заболевание, связанное с высокими концентрациями ИЛ6, ИЛ8 и ФНО- $\alpha$ . У пациентов с COVID-19 и СД2 в анамнезе были значительно выше уровни цитокинов: IFN- $\gamma$  и ИЛ6, в сравнении с лицами с COVID-19, но без СД [Rohm T.V., 2022, George T.P., 2023, Bolla A.M., 2022, Zhao R., 2020]. Наличие СД делает человека более уязвимым к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и предрасполагает к более тяжелому течению COVID-19. Риск неблагоприятных исходов у таких пациентов повышается на 45% по сравнению с людьми с нормальным уровнем глюкозы в крови, у которых нет СД [Floyd J.S., 2023; Gregory J.M., 2021]. По поручению ВОЗ группа ученых провела исследование, посвященное проблеме повышенного риска заражения SARS-CoV-2, развития осложнений и тяжелого ОРДС у больных диабетом. Результаты исследований были неоднородными и неоднозначными, но авторам удалось предположить, что пациенты с СД более вероятно будут госпитализированы в ОРИТ при заражении SARS-CoV-2 по сравнению с теми, у кого нет диабета. Однако они не обнаружили различий в риске заражения COVID-19 между людьми с впервые выявленным и ранее существовавшим СД. Однозначной связи между СД и неблагоприятным исходом COVID-19 авторами исследований не было определено. Также было отмечено, что применение метформина до госпитализации по поводу COVID-19 связано с клинически значимым снижением риска смерти от COVID-19 [Hartmann-Boyce J., 2023].

Таким образом, инфекция COVID-19 может повлиять на возникновение и /или эволюцию СД, а диабет, в свою очередь, может оказывать воздействие на течение COVID-19. Независимо от механизмов, связывающих COVID-19 и метаболические заболевания, пандемия SARS-CoV-2 имеет огромный потенциал для возникновения СД у пациентов, у которых его ранее не было. Поэтому крайне важно проводить активный скрининг на наличие метаболических заболеваний у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

### ***1.2.5 Ассоциация артериальной гипертензии с тяжестью течения и клиническими исходами COVID-19***

В современном мире системная АГ представляет собой основной фактор риска, связанный с высокой заболеваемостью и смертностью. До начала пандемии COVID-19 распространенность АГ среди взрослого населения планеты составляла 31,1% [Mills K.T., 2020]. У пациентов с COVID-19 АГ является распространенным сопутствующим заболеванием [Kompaniyets L., 2021; Yang J., 2020]. В различных публикациях была обнаружена корреляция между АГ и ИМТ, причем у людей с избыточным весом этот показатель варьировался от 27% до 85%, а у лиц с ожирением — от 44% до 87% [Agca M., 2021, Zeng J., 2021, Nakeshbandi M., 2020].

В то же время стоит отметить, что распространенность АГ среди пациентов с COVID-19 существенно варьируется в зависимости от страны. В ходе исследования, проведенного в Китае, было установлено, что АГ наблюдается у 31,2% пациентов [Wang D., 2020]. В Италии и США этот показатель составляет 49% и 49,7% соответственно [Grasselli G., 2020, Garg S., 2020].

Анализ данных 1099 пациентов с COVID-19 показал, что ранее диагностированная АГ почти удвоилась у 15% пациентов, достигнув 23,7% при тяжелом течении инфекции. В то же время у тех, кто перенес болезнь в легкой форме, уровень АГ снизился до 13,4% [Guan W.J., 2020]. Эти результаты свидетельствуют о том, что выявленная связь между АГ и смертностью от COVID-19, возможно, не является единственным фактором, способствующим увеличению уровня смертности во время пандемии.

Было отмечено, что пациенты мужского пола имели меньший риск развития неблагоприятных последствий [мужчин >50%: ОР 1,33; 95% ДИ 1,01–1,76], чем пациентки женского пола [мужчин ≤50%: ≤50%; ОР 2,26; 95% ДИ 1,15–4,48]. Авторы утверждают, что сочетание других сопутствующих заболеваний и пожилого возраста более значительно увеличивает риск смертности от COVID-19 [Pranata R.,

2020]. Исследования, проведенные среди пациентов из 26 стран, показали, что риск смерти от COVID-19 значительно выше у людей с СД, АГ и ожирением, чем у остальных. Этот риск увеличивается примерно на 43%, 19% и 39% соответственно, независимо от других факторов [Li C., 2023].

В масштабном многоцентровом ретроспективном исследовании, в котором приняли участие почти 1,5 миллиона взрослых пациентов с COVID-19, АГ была обнаружена в половине случаев. Установлено, что плохой контроль АД связан с повышенным риском развития тяжелых последствий COVID-19. В скорректированных моделях, созданных для взрослых с АГ, было выявлено, что пациенты с наименее контролируемым уровнем АД ( $\geq 160/100$  мм рт.ст.) имели примерно на 30% более высокую вероятность госпитализации, на 30% большую потребность в неотложной помощи и на 32% больше шансов ИВЛ по сравнению с пациентами с наиболее контролируемым уровнем АД [Sandra L, 2023].

Результаты, полученные в ходе проведенного крупномасштабного исследования, согласуются с данными двух исследований, проведенных в Китае. В одном из них были проанализированы данные 803 госпитализированных пациентов с АГ и COVID-19. Было выявлено, что более высокие показатели систолического и диастолического АД были связаны с неблагоприятными исходами, включая госпитализацию в отделение реанимации и смертность [Li W., 2003].

Предполагается, что АГ может усугублять течение COVID-19 через несколько механизмов. Одним из таких механизмов является нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В результате повышается уровень ангиотензина, который вызывает сужение сосудов и увеличивает выработку альдостерона. В результате происходит накопление натрия и воды, что может привести к повреждению клеток свободными радикалами. Это, в свою очередь, вызывает воспаление и фиброз, которые играют важную роль в развитии АГ, как было продемонстрировано в исследовании Al-Qudimat A.R. и его коллег [Al-Qudimat AR., 2023].



SARS-CoV-2 вызывает гипертрофическую среду в организме, которая проявляется дисбалансом активации Т-клеток и высокой экспрессии и выработки цитокинов — ИЛ6 и ИЛ17, способных вызвать хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, образование внеклеточных ловушек нейтрофилов и активацию инфламмасы, что приводит к иммуноопосредованному повреждению органов. Возникает порочный круг, при котором воспалительная реакция приводит к дальнейшему повреждению эндотелия, активации каскада коагуляции, усилению экспрессии NOX2 и образованию активных форм кислорода [Ning Q., 2022; Gedefaw L., 2021; Chen L.Y.C., 2021].

Цитокины, высвобождаемые иммунными клетками, вызывают повреждение эндотелия, способствуют развитию дисфункции сосудов и повреждению органов. У пациентов с АГ количество циркулирующих моноцитов, макрофагов, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и CD4<sup>+</sup> Т-клеток увеличивается в условиях воспалительного процесса [Norlander A.E., 2018]. Так, высокое АД способствует развитию острой воспалительной реакции, индуцирует инфильтрацию и активацию иммунных клеток в миокарде. Ma F. и соавт. продемонстрировали, что CD8<sup>+</sup> Т-клетки инициировали иммунный ответ на наличие высокого АД, секретируют IFN-γ и активировали макрофагальную инфильтрацию в миокарде [Ma F., 2014]. Zeng Q. и соавт. проанализировали динамические иммунологические характеристики 51 пациента с COVID-19 и АГ. Т-клеточная лимфопения в случаях COVID-19 при наличии АГ была связана с тяжестью заболевания и смертностью. Тем не менее, в случаях с летальным исходом, высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 сохранялась в течение четырех недель. Эти данные указывают на то, что Т-клетки играют ключевую роль в клинических исходах у пациентов с АГ и COVID-19 [Zeng Q., 2020].

На примере модели тяжелого ОРДС у мышей, вызванного SARS-CoV-2, было показано, что уже в первый день инфицирования происходит активация каскада комплемента [Gralinski L.E., 2018]. На второй и четвертый день после заражения было обнаружено отложение в легких C3. У мышей, не имеющих C3 (C3-

дефицитных), респираторная дисфункция была значительно менее выраженной, чем в контрольной группе. Это свидетельствует о важной роли системы комплемента в развитии заболевания, вызванного SARS-CoV. Повышение в сыворотке крови уровня C3 и C5, включая их фрагменты C3a и C5, связано с активацией системы комплемента. Это играет ключевую роль в развитии острого повреждения легких [Wang R., 2015; Jiang Y., 2018]. Также было установлено, что C5a участвует в повреждении легочного эндотелия и механизме развития острого повреждения легких, вызывая активацию и агрегацию нейтрофилов [Wang R., 2015].

Блокирование C5a антителами против C5a-рецептора может уменьшить репликацию вируса и повреждение легких. Это происходит за счет ослабления макрофагальной альвеолярной инфильтрации и экспрессии рецептора интерферона-гамма [Jiang Y., 2018]. Основываясь на имеющихся данных, можно сделать вывод, что блокада терминального каскада комплемента с помощью экулизумаба способна привести к снижению патологического процесса в легких, вызванного коронавирусной инфекцией. Эти идеи о роли C5a стали основой для разработки терапевтической стратегии при аллергическом бронхите, осложненном SARS-CoV-2.

В литературе широко обсуждается эффект ингибирования РААС у пациентов с АГ и COVID-19. Подобный интерес был обусловлен тем фактом, что SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 — функциональным рецептором SARS-CoV-2. Избыточная экспрессия АПФ2 облегчает проникновение и репликацию вируса в клетках-мишенях. Soler M.J. показал, что из-за наличия более высокого сходства шиповидного белка S1 с АПФ2, SARS-CoV-2 связывается с ним с более высокой аффинностью, чем SARS-Co [Soler M.J., 2021]. Вскоре после того, как было обнаружено, что АПФ2 является точкой проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени, появились две противоположные гипотезы о значении применения ингибиторов РААС у пациентов с COVID-19. Некоторые авторы предупреждали о потенциальном вреде блокаторов РААС, которые, как было показано, увеличивают экспрессию АПФ2 и могут коррелировать с восприимчивостью к SARS-CoV-2 [Soler

М.Л., 2008], повышать вирулентность коронавируса и увеличить риск развития тяжелой формы или летального исхода COVID-19 [Watkins J. 2020].

В ходе клинических исследований, где применялась блокада РААС, были получены неоднозначные результаты [Duarte M., 2021; Puskarich M.A., 2021]. Некоторые из них не выявили никакого влияния иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) на восприимчивость к инфекции COVID-19, тяжесть заболевания и смертность [Baral R., 2021; Cohen J.B., 2021]. В то же время другие исследователи утверждали, что такое лечение может быть эффективным, поскольку оно усиливает противовоспалительное и антифибротическое действие ангиотензина 1–7 [Copur S., 2022, Wang H.Y., 2022; Spannella F., 2022]. Однако положительный эффект был отмечен только у пациентов с АГ [Zhang P., 2020] или только у мужчин [Rocheleau G.L.Y., 2022].

Исследование BRACE-CORONA стало первым, посвященным изучению безопасности ингибиторов АПФ и БРА у госпитализированных пациентов с легкой и средней степенями тяжести COVID-19. В исследование были включены 659 пациентов из 29 различных центров в Бразилии. Результаты показали, что среди пациентов с COVID-19, которые уже принимали ингибиторы РААС, приостановка лечения не привела к увеличению продолжительности жизни или выписке из больницы через 30 дней. Средняя продолжительность жизни пациентов составила 21,9 дня против 22,9 дня ( $p = 0,009$ ). Уровень смертности среди пациентов с COVID-19, продолжавших или приостанавливавших терапию ингибиторами АПФ или БРА, был аналогичным в течение 30 дней (2,8% против 2,7%,  $p=0,95$ ). Это свидетельствует о том, что прерывание лечения ингибиторами АПФ или БРА не приносит клинической пользы госпитализированным пациентам с легкой и умеренной формами COVID-19 [Lopes R.D., 2021]. Напротив, исследование ACEi-COVID, в котором участвовали пациенты старше 80 лет, показало, что прекращение приема препаратов приводит к более быстрому выздоровлению без влияния на тяжесть заболевания [Bauer A., 2021].

Таким образом, у пациентов с АГ наблюдается активация врожденного иммунного ответа и хроническое воспаление, что снижает их первоначальный иммунитет к инфекции SARS-CoV-2. Неконтролируемая репликация вируса вызывает адаптивный иммунный ответ, который у пациентов с АГ становится более интенсивным. В результате выделяется большое количество цитокинов, достигающих всех органов кровообращения [Peng M., 2021]. В настоящее время нет клинических исследований, которые бы показали, что повышенная экспрессия АПФ2 увеличивает риск заражения SARS-CoV-2. С другой стороны, ингибиторы РААС могут блокировать повышение уровня АПФ2 в легких, ослабляя воспаление и противодействуя их опосредованному влиянию на вирусную инфекцию.

Эффективность антигипертензивных препаратов была убедительно доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Эти препараты играют важнейшую роль в поддержании АД и эффективно защищают пациентов от таких осложнений, как инфаркт миокарда, СН, инсульт и прогрессирование ХБП. Было установлено, что у пациентов с АГ, заразившихся COVID-19, прием ингибиторов АПФ/БРА до госпитализации может улучшить прогноз, ослабить воспалительную реакцию, снизить потребность в ИВЛ, уменьшить риск смертности от всех причин и тяжелых осложнений по сравнению с пациентами, которые прекратили прием этих препаратов.

В настоящее время проводятся новые клинические испытания эффективности и безопасности ингибиторов РААС. Однако, как и во многих других случаях, пациенты с ХБП не были включены в исследования [Hockham C., 2021; Kliim-Hansen V., 2022].

### **1.3 Стратегии профилактики и лекарственной терапии COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа**

С марта 2020 года по настоящее время мы наблюдаем стремительное развитие множества терапевтических стратегий, направленных на борьбу с COVID-19. Были зарегистрированы или продолжаются более 5000 исследований. Хотя большинство из них являются небольшими и отличаются различным уровнем методологического качества, некоторые крупные испытания, проводимые на международной платформе, предоставили надежные доказательства.

В большинстве проспективных исследований, посвященных лечению COVID-19, не участвовали пациенты с ХБП из соображений безопасности. В результате лечение этой категории больных основывалась на данных обсервационных исследований [Khalil E K., 2022]. Это значительно затрудняло доступ к информации, необходимой для создания научно-обоснованных рекомендаций по лечению. До сих пор нет четких указаний о том, как лечить пациентов с ТПН, которые находятся на ЗПТ и инфицированы SARS-CoV-2. Хотя эти пациенты относятся к группе высокого риска из-за своих сопутствующих заболеваний, пока неясно, связана ли диализная терапия сама по себе с ухудшением прогноза у инфицированных пациентов [Perico L, 2020; Wang R., 2020].

В ответ на стремительные изменения и растущую потребность в актуальной информации, ВОЗ разработала руководство по работе с фактами, новыми методами лечения и их динамичным обновлением. Это руководство, созданное профессором Фабианом Ламонтанье в 2023 году, призвано помочь медицинским работникам эффективно ориентироваться в огромном потоке информации и принимать обоснованные решения [Lamontagne F., 2023].

### ***1.3.1 Профилактика SARS-CoV-2-инфекции у пациентов на программном гемодиализе***

Поскольку пациенты, получавшие ПГД в центре, были подвержены особенно высокому риску заражения COVID-19, в отделениях диализа были внедрены меры инфекционного контроля для снижения риска заражения и распространения инфекции среди пациентов и медицинского персонала. Эти меры включали проверку на наличие симптомов и/или контакта с COVID-19, строгое соблюдение правил использования средств индивидуальной защиты, соблюдение социальной дистанции между пациентами, изоляцию пациентов с симптомами или недавним контактом с инфицированным и дезинфекцию потенциально загрязненных поверхностей. Кроме того, более широкое использование домашних методов лечения, телемедицины, а также отказ от групповых поездок и длительных контактов могли помочь предотвратить распространение вируса среди других пациентов и медицинского персонала. Эти меры были предложены профессором А.С. Клигером в 2020 году [Kliger A.S., 2020].

Безопасность вакцин — это вопрос первостепенной важности, особенно для пациентов, получавших ЗПТ методами диализа, с тяжелыми основными заболеваниями и сопутствующими недугами. Исследования, проведенные во Франции и Италии, показали, что опасения по поводу побочных эффектов и эффективности вакцин среди пациентов с COVID-19, находившихся на диализе, являются независимыми факторами, способствующими нежеланию получать прививку в этой группе людей [Sophie B., 2021]. Вакцины против COVID-19 продемонстрировали высокую эффективность, однако в исследованиях III фазы, оценивающих преимущества вакцинации, уделяется недостаточно внимания особым подгруппам, таким как пациенты с ХБП [Hou Y.C., 2021; Grana C., 2022].

У пациентов с ХБП снижен врожденный и адаптивный иммунитет, и в большинстве клинических испытаний, направленных на оценку эффективности

вакцин против SARS-CoV-2, не принимали участие пациенты с ХБП, ТПН и находившиеся на ЗПТ. Однако, согласно систематическому обзору, у 41% пациентов с ХБП вырабатывались антитела после первой дозы вакцины, а у 89% — после второй дозы (общая иммуногенность составила 86%). Эти показатели ниже, чем у контрольной группы без заболеваний почек [Chen J.J., 2021; Garcia P., 2021].

Хотя было доказано, что вакцины от COVID-19 обеспечивают достаточный гуморальный и клеточный иммунитет у пациентов на ПГД, устойчивость этого иммунного ответа стала ключевым вопросом. Данные, полученные в общей популяции, свидетельствуют о снижении титров антител примерно через шесть месяцев после введения второй дозы вакцины, что вызывает опасения относительно возможного ослабления иммунитета. У пациентов на ПГД титры антител достигали максимума на третий месяц после введения двух доз вакцины и значительно снижались через шесть месяцев [Dheir H., 2022; Quiroga B., 2022].

Геновариант «Омикрон», который характеризуется высокой частотой мутаций в спайковом белке (S), стал настоящим испытанием для клиницистов. Он обладает способностью уклоняться от действия существующих вакцин, а у пациентов на ЗПТ изначально наблюдалась низкая приверженность к вакцинации и слабый антительный ответ [Tianchen Z., 2022; Шутов Е.В., 2022].

В ходе научных изысканий, осуществленных специалистами из Франции и Соединенного Королевства, было обнаружено, что даже после иммунизации у пациентов с ХБП иммунный ответ оказывался менее выраженным, а течение COVID-19 в тяжелой форме наблюдался чаще, чем у людей без подобных проблем со здоровьем [Semenzato L., 2021; Hippisley-Cox J., 2021].

Пациенты, не отвечающие адекватным иммунным ответом на вакцинацию и имеющие высокие риски неблагоприятного исхода, нуждаются в доконтактной профилактике. Накопленные факты указывают на то, что у пациентов, находящихся на диализе, реакция на вакцины может быть снижена. Это подчеркивает важность исследований, направленных на оценку способности новых антител, которые

нейтрализуют вирус, и противовирусной терапии снижать тяжесть COVID-19 у этих групп пациентов с высоким риском развития осложнений [Green A., 2021].

Разработка и внедрение в медицинскую практику препаратов на основе **нейтрализующих моноклональных антител (NmAb)** стало значительным шагом в развитии медикаментозной терапии для пациентов из групп высокого риска. NmAb представляют собой рекомбинантные иммуноглобулины класса IgG1, направленные на различные участки рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка. Эти антитела играют важную роль в предотвращении связывания RBD с клеточным рецептором АПФ2, что, в свою очередь, препятствует проникновению вируса в клетки организма [Tiffany L.R., 2023].

Отличительной чертой пандемии COVID-19 является появление антигенно различных вариантов, несущих мутации в вирусном шиповидном гликопротеине SARS-CoV-2, которые могут влиять на трансмиссивность, тяжесть заболевания, смертность, диагностическое выявление и эффективность вакцин и терапевтических моноклональных антител [Harvey W.T., 2021]. NmAb использовались в лечении пациентов с легким, средним и тяжелым течением [US Food and Drug Administration. FDA, 2020).].

В терапевтических целях применяют как отдельные препараты нейтрализующих антител (**регданвимаб, сотровимаб и др.**), так и их комбинированные формы (**бамланивимаб / этесевимаб, казирививимаб / имдевимаб, AZD8895/ AZD1061 и др.**). Предполагается, что в условиях частой мутации вируса такая комбинация антител, взаимодействуя с неперекрывающимися эпитопами в S-белке, уменьшает вероятность их одновременной неэффективности. Подтверждают сказанное данные о сохранении способности комбинации **казирививимаб / имдевимаб** снижать как выраженность виремии, так и частоту тяжелого течения COVID-19 при ее применении у пациентов, инфицированных разными штаммами возбудителя [Weinreich D.M., 2021; Baum A., 2020]. Терапия NmAb более эффективна при ее использовании в ранние сроки болезни при небольшом объеме легочного поражения [Weinreich D.M., 2021; Baum A., 2020;].



Информация о применении NmAb в диализной популяции лимитирована публикациями с малым числом наблюдений [Arikawa S., 2022; Gasperoni L., 2022; Terakawa K., 2022; Takeda K., 2022].

AZD7442, известный как Эвушелд (Evusheld®), представляет собой комбинацию двух моноклональных антител (NmAb), которые эффективно нейтрализуют SARS-CoV-2. Эти антитела, цилгавимаб в дозе 150 мг и тиксагевимаб в дозе 250 мг, имеют длительный период полувыведения, что позволяет использовать их без учета функции почек. Эффективность и безопасность комбинации моноклональных антител были подтверждены в ходе исследования PROVENT. В этом исследовании приняли участие 5197 пациентов, включая тех, кто не был вакцинирован или имел повышенный риск недостаточного иммунного ответа на вакцину, а также тех, кто не обладал постинфекционным иммунитетом и был серонегативным. Лишь 10% участников имели ХБП. В группе, получавшей лечение, таких было 5%, как и в группе плацебо. Результаты исследования показали, что прием Эвушелда снизил относительный риск ПЦР-положительного симптоматического заболевания SARS-CoV-2 на 77% (95% ДИ: 46-90%,  $p < 0,001$ ). Продолжительность защитного эффекта после однократного применения оценивается не менее чем в 6 месяцев [Levin M.J., 2022]. Таким образом, Эвушелд является эффективным вариантом лечения для пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, которые лечатся дома и имеют повышенный риск развития осложнений [Weinreich D.M., 2021; O'Brien M.P., 2021; Chen P., 2021; Gupta A., 2021]. Однако его применение может быть менее результативным для госпитализированных больных [Lundgren J.D., 2021].

Нейтрализующие антитела хорошо переносятся, и нет никаких данных о специфических побочных эффектах у пациентов, находившихся на диализе. Однако были высказаны опасения относительно использования резистентных вариантов SARS-CoV-2 у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая тех, кто находится на диализе [Vellas C., 2022]. Хотя специальных исследований в группе пациентов с ТПН

не проводилось, эти антитела могут быть привлекательным вариантом после воздействия высокого риска или на ранних стадиях инфекции.

В начале пандемии были высказаны опасения по поводу потенциальной безопасности применения *блокаторов РААС*, которые считаются стандартом лечения многих пациентов с АГ, ХБП, ИБС и СН. Эти опасения возникли в связи с открытием, что SARS-CoV-2 проникает в клетки через функциональный рецептор АПФ2, и некоторыми предположениями о том, что экспрессия АПФ2 может усиливаться иАПФ. Однако обсервационные исследования, проведенные в Италии, США и других регионах мира, неизменно предполагают, что никакой связи между применением блокаторов РААС и частотой и/или прогрессированием COVID-19 не существует [Morales, D. R. 2021; Savarese G., 2021; Mancina G., 2020; Reynolds H.R., 2020].

С тех пор этот вывод был подтвержден двумя РКИ. В этих исследованиях не было выявлено различий в исходах COVID-19, таких как прогрессирование болезни и повышение смертности у пациентов, которые продолжали или прекращали лечение иАПФ или БРА. Результаты были опубликованы в 2021 году [Lopes R.D., 2021; Cohen J.B., 2021].

Таким образом, хотя изначально высказывались опасения о возможном увеличении числа инфекций и смертности среди пациентов с ХБП, АГ и/или СН, получавших лечение блокаторами РААС во время пандемии COVID-19, и отсутствие надежных научных данных, свидетельствующих о пагубном воздействии, побудили национальные и международные общества выступить с позицией, призывающей продолжать прием ингибиторов РААС у пациентов с официальными показаниями.

Кроме того, в последующих исследованиях было доказано, что блокаторы РААС положительно влияют на течение COVID-19. Это было отмечено в таких источниках, как *Заявление Международного общества по гипертензии при COVID-*

19, [2020 г.] и статья Европейского общества по гипертензии, написанная Jan Danser АН, под названием COVID-19 and RAS blockers: a pharmacological perspective, 2020.

Даже после появления вакцин против COVID-19 в 2021 году, АГ оставалась важной сопутствующей патологией. У пациентов с АГ наблюдался более слабый серологический ответ после введения вакцины по сравнению с нормотензивными пациентами [Notarte K.I., 2022].

Современные клинические исследования убедительно демонстрируют, что лечение ингибиторами РААС пациентов, которые уже принимали их по показаниям, способствует снижению риска тяжелого течения COVID-19. Этот факт подтверждается исследованиями, проведенными Jarcho J.A. (2020), Reynolds H.R. (2020), Mehra M.R. (2020) и Zhang P. (2020).

Российское кардиологическое сообщество, а также международные организации, такие как Европейское общество кардиологов и Американская ассоциация кардиологов, пришли к общему выводу, что отказ от применения ингибиторов РААС при COVID-19 не имеет достаточных оснований и использование этих препаратов должно быть продолжено. Это мнение подтверждается исследованиями Шляхто Е. В. (2020), European Society of Cardiology (2020) и HFSA, ACC, AHA (2020).

Единственная информация о пациентах с COVID-19, получавших ЗПТ ПГД, была получена в ходе исследования, проведенного Soler M.J. и его коллегами в рамках крупной базы данных ERACODA в 2021 году [Soler M.J., 2021]. В этом исследовании авторы изучили влияние ингибиторов РААС на госпитализацию и смертность пациентов с COVID-19. Они обследовали 1511 пациентов: 459 реципиентов АТП и 1052 пациента, находившихся на диализе. После многократных корректировок авторы не обнаружили значимой связи между использованием или прекращением приема ингибиторов АПФ/БРА и смертностью, несмотря на тенденцию к снижению уровня госпитализации. Результаты исследования показали, что ситуация в этой группе пациентов схожа с общей популяцией. Не было

обнаружено различий ни по одной из конечных точек между пациентами, получавшими и не получавшими лечение [Soler M.J., 2021].

### ***1.3.2 Фармакотерапия COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа***

В условиях первоначального отсутствия специфической этиотропной терапии подходы к применению противовирусных препаратов у ГД-больных, как и в общей популяции, менялись по мере накопления клинического опыта [Sim B.Z., 2023]. Противовирусные препараты, предложенные на ранней стадии пандемии, такие как гидроксихлорохин, хлорохин, Лопинавир / Ритонавир и ивермектин, больше не показаны для лечения, поскольку их применение не показало существенной пользы с точки зрения снижения уровня смертности или улучшения клинического состояния. Предпочтение было отдано **молнупиравиру**, который, как правило, назначали при более легком течении болезни, и **ремдесивир** — для применения в стационарных условиях [Bernal A., 2022; Beigel J.H., 2020; Szarpak L., 2021]. У ГД-больных ранняя терапия молнупиравиром способствовало снижению госпитализаций (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,07–0,64;  $p=0,006$ ) [Chang Y.C., 2023].

Ремдесивир — аналог нуклеозида, который эффективно ингибирует РНК-зависимую полимеразу коронавирусов *in vitro* и подавляет репликацию MERS-CoV (Middel East respiratory syndrome), SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 в респираторных эпителиальных клетках. На экспериментальных моделях животных было показано, что он эффективен при до-контактном (12 часов) и раннем постконтактном использовании. Впоследствии в ряде клинических исследований было продемонстрировано сокращение времени госпитализации на 10 дней в группе ремдесивира по сравнению с 15 днями в группе плацебо (ОР 1,29; ДИ 95% 1,12-1,49;  $p < 0,001$ ) и снижение смертности, связанной с применением препарата в первые 7 дней от появления симптомов, и в группе пациентов с низкой потребностью в

кислородотерапии (ОР 0,30; ДИ 95 %: 0,14-0,64), за исключением тех, кто находился на ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации [WHO Solidarity Trial Consortium, 2022; Horby P., 2021; Beigel J.H., 2020; Wang Y., 2020].

Ремдесивир и его активные метаболиты выводятся преимущественно почками. В диализной популяции лечение ремдесивиром проводили с ограничением дозы и увеличением интервалов введения из-за возможных токсических эффектов, связанных с замедленным выведением через диализную мембрану наполнителя препарата — сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина [Aiswarya D., 2021]. Применение ремдесивира повышало общую выживаемость ГД-больных по сравнению с группой контроля (ОШ: 0,45, 95% ДИ 0,26–0,80,  $p=0,004$ ) и снижало длительность госпитализации в среднем на 4,7 дней (95% ДИ 2,2–7,4,  $p<0,001$ ) [Kikuchi K., 2021].

Было выявлено, что COVID-19 сопровождается неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») с угрозой развития ОРДС [Manson J.J., 2020; José M. G.-R., 2021]. Было выявлено, что повышение уровня сывороточного ИЛ6 ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском фатального исхода [José M.G.-R., 2021; Zhang J., 2020]. С учетом этих данных, при лечении коронавирусной инфекции требуются вмешательства в фазе воспалительной реакции, которые включают применение кортикостероидов у пациентов с тяжелым и критическим заболеванием [Rochwerg B., 2020; Horby P., 2021] и иммунобиологических препаратов (ИБП), направленных на прямое или опосредованное подавление системного воспалительного ответа, в первую очередь, на блокаду ИЛ6 [Kyriakopoulos C., 2021].

Результаты метаанализа 25 научных работ показали, что применение препарата **тоцилизумаб**, который блокирует рецепторы ИЛ6, значительно снижает риск смерти от COVID-19. Соотношение шансов (OR) составило 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,90 ( $p=0,007$ ). а уровень значимости был равен 0,007. Кроме того, использование тоцилизумаба улучшало прогноз для пациентов, которым требовалась ИВЛ (OR 0,59; 95% ДИ 0,37–0,93,  $p=0,02$ ). Важно отметить, что данная терапия была особенно

эффективна у больных с выраженной воспалительной реакцией, которая проявлялась значительным повышением уровня С-реактивного белка. Это подтверждают исследования, проведенные в 2021 году авторами José M.G.R. и Martínez-Sanz J. [José M. G.-R., 2021; Martínez-Sanz J., 2021].

Частота инфицирования и тяжести течения COVID-19 возрастает в группах повышенного риска, к которым относят пациентов старшего возраста, больных, страдающих СД, АГ, ССЗ, ХОБЛ и ХБП, а также иммунодефицитными состояниями разной природы [Yang J., 2020; Richardson S., 2020]. Для пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих ЗПТ (ХБП С5Д), как правило, более зрелого возраста характерно сочетание нескольких из вышеперечисленных заболеваний, что в условиях присущего ХБП С5Д иммунодефицита повышает риск инфицирования и тяжелого течения SARS-CoV-2, многократно превышая этот показатель в общей популяции [Jun I., 2022].

*Иммуномодуляторы* применялись для усиления действия противовирусных препаратов или как самостоятельное средство. Низкодозированный дексаметазон, кортикостероид, по-прежнему остается стандартом терапии [Horby P., 2021].

Недавнее рандомизированное исследование, проведенное с участием пациентов с COVID-19, которым требовалась простая кислородотерапия, показало, что необходимо соблюдать осторожность при приеме высоких доз кортикостероидов, поскольку они могут увеличить 28-дневную смертность [RECOVERY Collaborative Group, 2023]. Эти данные пока не подтверждены исследованиями COVIDICUS [Bouadma L., 2022] и COVID STEROID 2 [Munch M.W., 2021], поэтому обсуждение остается открытым.

В когорте пациентов на ПГД с COVID-19 на ранних этапах пандемии иммуномодулирующие препараты, в том числе генно-инженерной биологической терапии (ГИБП), не использовали, т.к. клинические исследования по оценке их эффективности и безопасности на тот момент проводили только у лиц с нормальной функцией почек. Принимая во внимание это обстоятельство, а также высокий

коморбидный фон, лечение ГИБП у этих пациентов начинали с большой осторожностью. Позже были представлены доказательства их возможного применения в этой небольшой группе пациентов, в основном в виде описаний клинических случаев или ограниченного числа наблюдений [Abe T., 2021; N. Nourié, 2021]. Отдельные клинические исследования показали, что применение блокаторов рецептора ИЛ6 у пациентов с ревматоидным артритом на ГД не приводит к негативным последствиям и является эффективным [Iwamoto M., 2011].

Недавнее обновление результатов, полученных в ходе исследования долгосрочных эффектов этого терапевтического подхода для пациентов в критическом состоянии, показывает заметное улучшение показателей 180-дневной смертности [Higgins A.M., 2023]. В описании фармакокинетики тоцилизумаба отмечается его двухфазное выведение из кровотока (непочечно/внепочечно), упоминание в рекомендациях по применению об отсутствии необходимости коррекции дозы при легкой и средне-тяжелой степени почечной недостаточности, позволили в условиях пандемии применение при ТПН [Madhyastha R., 2020 ].

Полученные данные об эффективности и безопасности применения блокаторов рецептора ИЛ6 на поздних стадиях ХБП 3-5С, включая российский аналог *левилимаб*, у наиболее уязвимой категории пациентов с риском прогрессирования почечной недостаточности и ЗПТ, позволили широко использовать эту группу препаратов для купирования основного патогенетического механизма развития ОРДС — основного фактора, приводящего к летальному исходу у пациентов с COVID-19, получающих лечение диализом [Фролова Н.Ф., 2022; Фролова Н.Ф., 2023].

Другая стратегия блокирования воспалительного каскада включает использование ингибиторов янус-киназы (JAK), предотвращающих фосфорилирование белков, участвующих в последующей передаче сигналов (путь JAK-STAT). Среди них были проведены многообещающие рандомизированные исследования барицитиниба, селективного ингибитора JAK1 и JAK2, и

Тофацитиниба, селективного ингибитора JAK1 и JAK3 [RECOVERY Collaborative Group, 2022; Guimarães P.O., 2021].

Применение *терапевтического плазмообмена* (ТПО) в лечении COVID-19 вызывало много дискуссий. Это связано с различными патологическими процессами, которые включают не только чрезмерную активацию иммунной системы с развитием «цитокинового шторма», но и гипервоспаление, коагулопатию и эндотелиальную дисфункцию. Учитывая методику проведения ТПО, который направлен на удаление множества провоспалительных маркеров и прокоагулянтов с заменой удаленной плазмы больного на альбумин или донорскую плазму, чтобы предотвратить повреждение органов, его эффективность как вспомогательной терапии была быстро подтверждена. Учитывая успешный опыт применения ТПО при лечении таких тяжелых заболеваний, как синдром Гийена-Барре, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ANCA-васкулит и легочно-почечный синдром Гудпасчера, а также опыт при пандемии гриппа, данная методика быстро стала популярной среди реаниматологов, которые занимались пациентами, находившимися в критическом состоянии из-за заражения SARS-CoV-2 [Azza S., 2020].

Было предложено два механизма, объясняющих повреждение легких при инфицировании SARS-CoV-2. В первом случае, воспаление вызывает высвобождение цитокинов и активацию тромбоцитов, что приводит к увеличению количества мультимеров фактора Виллебранда. Во втором случае, механизм связан с микротромбогенезом и тромботической микроангиопатией (ТМА). Во время ТПО из организма удаляются крупные молекулы, что приводит к быстрому улучшению состояния пациента. Широкое использование иммуномодулирующих препаратов, особенно в сочетании с ТПО у тяжелых больных, позволило значительно снизить частоту летальных исходов. А у пациентов с менее тяжелыми формами болезни эти препараты помогают предотвратить распространение легочного поражения.



### ***1.3.3 Преимущества и недостатки препаратов против COVID-19, разрешенных к экстренному применению***

Плазма выздоровевших пациентов уже давно применяется в лечении инфекционных заболеваний. Она содержит определенный уровень специфических антител и других иммунных компонентов, которые выделяются из крови выздоравливающих пациентов. С помощью плазмы реконвалесцентов можно быстро распознать и нейтрализовать вирус, активируя систему комплемента. Это приводит к тому, что вирус уничтожается. Клинические исследования показывают, что плазма реконвалесцентов с высоким уровнем антител может умеренно снижать риск развития тяжелой формы COVID-19 у пожилых людей с легкой формой инфекции. Однако результаты не являются статистически значимыми [Libster R., 2021].

Эффективность плазмы реконвалесцентов, содержащей высокий уровень антител, для пациентов с SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени представляется менее многообещающей. Рандомизированное, многоцентровое и однократное слепое клиническое исследование, в котором участвовали пациенты из группы высокого риска в течение первых 7 дней после появления симптомов, показало, что болезнь прогрессировала с одинаковой частотой в обеих группах, что не подтвердило эффективность данной терапевтической тактики [Korley F.K., 2021]. Также было выявлено улучшение выживаемости при использовании плазмы реконвалесцентов с высоким уровнем антител [Horby P.W., 2021]. Эти результаты согласуются с данными множества других клинических исследований [Zeng Q-L., 2019; Ortigoza M.B., 2022; Begin P., 2021].

Внутривенный иммуноглобулин (IVIG) — это препарат, который получают из крови здоровых доноров. Он содержит антитела IgG, обладающие иммуномодулирующим и иммунозамещающим свойствами. IVIG находит широкое применение в лечении различных воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и вирусных заболеваний. Многочисленные клинические исследования показали, что

внутривенное введение иммуноглобулина улучшает клинические исходы и снижает смертность у пациентов с COVID-19 на ранних стадиях [Gharebaghi N., 2020; Shao Z., 2020]. Это приводит к более короткому пребыванию в больнице и сокращению продолжительности ИВЛ [Xie Y., 2020].

Однако внутривенное введение иммуноглобулина не всегда приводит к удовлетворительным результатам у пациентов с поздней стадией инфекции SARS-CoV-2. В некоторых случаях оно может вызывать серьезные нежелательные явления, поэтому не рекомендуется для этой группы пациентов [Marces R., 2022; Mazeraud A., 2022]. РКИ показало, что внутривенное введение иммуноглобулина в сочетании со стандартной терапией безопасно и эффективно при лечении пневмонии средней тяжести у пациентов с COVID-19 [Raman R.S., 2021]. Учитывая эти данные, рекомендуется использовать внутривенное введение иммуноглобулина на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2 или в комбинации с другими противовирусными средствами.

### ***1.3.4 Профилактика тромбозов при COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии***

Тромбоэмболия глубоких вен (ТЭГВ), включающая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является одним из наиболее серьезных осложнений, связанных с COVID-19. Данные о частоте возникновения ТЭГВ варьируются в зависимости от тяжести заболевания, особенностей исследования и проведения тщательного скрининга на наличие этого осложнения. В большинстве исследований общая частота ТЭГВ составляет от 7,0% до 14,1% (7,9%–22,9% для ТГВ и 3,5%–13,7% для ТЭЛА у пациентов, не находящихся в ОРИТ и у пациентов в отделении интенсивной терапии, соответственно). ТЭГВ ассоциируется с 1,37-кратным повышением смертности и 2,5-кратным увеличением риска

госпитализации в ОРИТ [Jiménez D., 2021; Jenner W.J., 2021; Ng J.J., 2021; Srivastava R., 2021].

У пациентов, находящихся на диализе и имеющих COVID-19, могут возникнуть такие проблемы, как тромбоз артериовенозной фистулы, механическая дисфункция катетера или свертывание в контуре [Gerber G.F., 2021; Desbuissons G., 2021; Khoo B.Z.E., 2021].

Считается, что заболеваемость и тяжесть тромбозов у пациентов с ХБП выше из-за сопутствующих заболеваний и гиперкоагуляции. Результаты исследования, в котором участвовал 601 пациент с артериовенозной фистулой или трансплантатом, опровергают этот вывод. В ходе исследования не было зафиксировано случаев тромбоза сосудистого доступа, что свидетельствует о том, что вероятность такого осложнения низкая [Seet C., 2021].

Метаанализ 28 исследований, в которых приняли участие 6053 пациента с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным диагнозом, показал, что общая распространенность венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО) составила 20,7%. Исследования выявили, что мужчины были более подвержены риску ВТЭО, в то время как наличие предыдущих эпизодов ВТЭО, курение и рак не оказывали значимого влияния на этот показатель. Частота ВТЭО была значительно выше среди пациентов, находившихся в тяжелом состоянии, подключенных к аппарату ИВЛ, госпитализированных в ОРИТ и имеющих низкий коэффициент  $PaO_2/FiO_2$  (коэффициент P/F). Хронические сопутствующие заболевания, такие как ССЗ, СН, заболевания почек и легких, не оказывали существенного влияния на риск развития ВТЭО. У пациентов с ВТЭ наблюдалось увеличение количества лейкоцитов и повышение уровня D-димера, СРБ и прокальцитонина. Развитие ВТЭ было связано с увеличением продолжительности пребывания в стационаре, однако не влияло на смертность. Терапевтические и профилактические дозы антикоагулянтов не защищали от ВТЭ [Agarwal G., 2022]. С другой стороны, у пациентов с

диагностированной ВТЭ ХБП связана с повышенной смертностью, рецидивом ВТЭ и крупными кровотечениями [Goto S., 2020].

При тяжелых формах COVID-19 наблюдалось состояние гиперкоагуляции, сопровождавшееся распространенным тромбозом и фибринолизом. По всей видимости, причина повышенной коагулопатии обусловлена сочетанием сопутствующих заболеваний, госпитализации и последующего тромбовоспаления [Sastry S., 2022; Connors J.M., 2020]. Повреждение эндотелиальных клеток, возникающее после заражения SARS-CoV-2, нарушает их естественную функцию противодействия свертыванию крови. Это, в свою очередь, способствует формированию более прокоагулянтного и протромботического фенотипа [Dybovska M., 2022]. SARS-CoV-2 разрушает эндотелий и приводит к гибели клеток, что в свою очередь вызывает избыточную выработку факторов свертывания крови VII, VIII и TF, а также высвобождение фактора фон Виллебранда. Это приводит к активации как внутреннего, так и внешнего путей свертывания. Кроме того, гиперкоагуляционное состояние может быть связано с нарушениями фибринолиза. Например, наблюдается повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) или снижение уровня антитромбина. Также отмечаются повышенные концентрации тканевого фактора в плазме и фибриногена, а также снижение уровня ADAMTS-13, что приводит к активации тромбоцитов и угнетению фибринолиза [Whyte C.S., 2020; Chowdary P., 2022].

Гипервоспалительное состояние характеризуется повышенным уровнем различных маркеров, таких как интерлейкины, хемокины, факторы некроза опухоли, интерфероны и другие медиаторы. Это явление известно как «цитокиновый шторм», который связан с тяжестью заболевания [Lowenstein C.J., 2020].

При коагулопатии, вызванной COVID-19, наблюдаются следующие изменения в анализах: протромбиновое время остается в пределах нормы или незначительно увеличивается; активированное частичное тромбопластиновое время может быть как в норме, так и немного снижено; уровень D-димеров повышается; уровень

фибриногена также растет; количество тромбоцитов остается в пределах нормы; выявляются микротромбы. Воспалительный тромбоз ассоциируется с высоким уровнем D-димеров и приобретенной гиперкоагуляцией, что повышает риск тромбоза глубоких вен. Кроме того, гиперактивность тромбоцитов может быть вызвана их прямой активацией под действием шиповидного белка. Последние исследования показывают, что этот белок может стимулировать в тромбоцитах особый белок, называемый TMEM16F. Этот белок относится к кальций-зависимым скимблазам и способствует переносу фосфатидилсерина на внешнюю поверхность плазматической мембраны. В результате усиливается прокоагулянтная активность тромбоцитов [Jackson S.P., 2019].

В более редких случаях иммунотромбоз может быть связан с индуцированной гепарином тромбоцитопенией (HIT). Это иммунное осложнение гепариновой терапии, которое возникает из-за образования патологических антител к фактору 4 тромбоцитов (PF4) или гепарину. Эти антитела часто приводят к венозным или артериальным тромбозам. Существует предположение, что COVID-19 может ускорять развитие тромбоза при возникновении HIT или играть определенную роль в его патогенезе. Данные о распространенности HIT во время пандемии COVID-19 противоречивы и могут зависеть от типа анализа, используемого для выявления антител к PF4. Процентное соотношение варьируется от 8% до 0,18% среди пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Важно отметить, что большинство пациентов получают профилактическую терапию гепарином, что увеличивает воздействие препарата и риск осложнений. С другой стороны, во время COVID-19 часто обнаруживается многофакторная тромбоцитопения, что может затруднить выявление HIT во многих случаях. По-видимому, HIT реже встречается при менее тяжелых формах COVID-19 [Preti P.S., 2021; Lawler P.R., 2021].

У пациентов с COVID-19 также были обнаружены повышенные уровни волчаночно-подобных антикоагулянтных и антифосфолипидных антител. Их роль в

гиперкоагуляционном состоянии пациентов с COVID-19 до сих пор остается предметом споров [Butt A., 2022].

Профилактическая антикоагулянтная терапия является важной терапевтической стратегией для пациентов, получающих лечение диализом, в соответствии с рекомендациями для населения, не получающих ЗПТ. Протоколы антикоагулянтной терапии основаны на протоколах, применяемых в общей популяции [Lawler P.R., 2021] и адаптированы к методу диализа (прерывистый или непрерывный) и процедурам вентиляции/оксигенации у пациентов в критическом состоянии [Gerber G.F., 2021].

Профилактическая антикоагуляция имеет преимущества перед отсутствием таковой у госпитализированных пациентов. Насколько нам известно, не проводилось исследований, посвященных изучению конкретных антикоагулянтных стратегий у пациентов с COVID-19 и ХБП. Кроме того, пациенты с ХБП недостаточно представлены в РКИ — их количество составляет примерно 7-11%. Основные сложности для врачей связаны с оценкой риска кровотечений и тромбозов (инструменты стратификации не были проверены на лицах с ХБП) и подбором оптимальной дозы антикоагулянтной терапии и ее продолжительности. С тяжестью заболевания, смертностью и тромбоэмболией у пациентов с COVID-19 коррелировал высокий уровень D-димера. Хотя высокие уровни по-прежнему предсказывают тромбоэмболию, пороговые значения следует корректировать (особенно для ТЭЛА) [Lippi G., 2023; Lindner G., 2014; Cate V.T., 2019].

Для конкретных пациентов со средней и тяжелой формой COVID-19 терапевтическая доза антикоагулянтов позволила увеличить количество дней без поддержки органов в 1,27 раза по сравнению с обычной тромбопрофилактикой. Кроме того, было отмечено снижение смертности от всех причин, потребности в ИВЛ и госпитализации в отделение реанимации и ОПИТ [Sholzberg M., 2021; Spyropoulos A.C., 2021].

Преимущества были наиболее заметны в группе пациентов с высоким уровнем D-димера, особенно среди мужчин с сопутствующими заболеваниями. Для пациентов, находившихся в критическом состоянии на лечении в ОРИТ, профилактическая доза оказалась более эффективной и безопасной. После выписки у выздоровевших пациентов повышался риск ТЭЛА и тромбоза глубоких вен (ОР 3,16 и 2,55 соответственно) [Zuin M., 2023]. Однако тромбопрофилактика рекомендовалась только пациентам из группы высокого риска [Mehrabi F., 2023].

В случае диагностирования венозного тромбоза лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями. Нет единого мнения о продолжительности терапии, которая может составлять от 3 до 6 или даже 12 месяцев [Mehrabi F., 2023; Dybowska M., 2022].

**Низкомолекулярные гепарины** (НМГ) являются препаратами выбора благодаря своим антикоагулянтным, противовоспалительным и противовирусным свойствам. Также можно использовать **нефракционированный гепарин** (НФГ), однако его применение ограничено из-за строгого контроля, который может подвергать персонал риску заражения [Mehrabi F., 2023].

Данные, полученные в ходе исследований среди населения в целом, а также здравый смысл подтверждают целесообразность применения стандартных профилактических доз НМГ, таких как эноксапарин (40 мг подкожно ежедневно) или нефракционированный гепарин (5000 МЕ подкожно два раза в день), у пациентов с ХБП. У госпитализированных пациентов с ХБП, которые соответствуют критериям для назначения терапевтической дозы, описанным выше, можно применять более высокие дозы НМГ, например, **эноксапарин в дозе 1 мг/кг два раза в день**. Если СКФ составляет от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы НМГ как для профилактики (например, эноксапарин 30 мг подкожно ежедневно), так и для лечения (например, эноксапарин 1 мг/кг подкожно ежедневно).

Использование *пероральных антикоагулянтов прямого действия* вызывает много споров. Хотя они и не улучшают клинические результаты, но при этом повышают риск кровотечений по сравнению с профилактической антикоагуляцией. Кроме того, антикоагулянты могут вступать в серьезные взаимодействия с противовирусными препаратами, особенно с ритонавиром [Lopes R.D., 2021].

Применение антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин, в качестве дополнительной терапии у пациентов, состояние которых не является критическим или тяжелым, не рекомендуется. Это связано с тем, что исследования не доказали пользы от их применения, а также с повышенным риском кровотечений [Zong X., 2022].

Критическое состояние, вызванное COVID-19, представляет собой опасную для жизни ситуацию, требующую немедленной поддержки жизненно важных органов. Это может включать инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких под повышенным давлением, высокоточную дополнительную кислородотерапию, вазопрессорную или инотропную поддержку, а также экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

## 1.4 Заключение

В декабре 2019 года в Китае был обнаружен новый патоген, который впоследствии стал причиной пандемии коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). По данным ВОЗ, с тех пор этот вирус стал причиной почти 770 миллионов подтвержденных случаев заболевания и почти 7 миллионов смертей во всем мире. COVID-19 в первую очередь поражает дыхательные пути, однако SARS-CoV-2 способен оказывать воздействие на различные системы организма, вызывая изменения в иммунологическом статусе пациентов. В частности, наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6 и ФНО-α. Этот всплеск провоспалительных факторов, известный как «цитокиновый шторм», может



привести к эндотелиальной дисфункции и повреждению органов у инфицированных пациентов.

Хроническая болезнь почек остается серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, так как ее распространенность в мире оценивается в диапазоне от 10% до 18%. У пациентов с ХБП повышен риск ССЗ, на которые приходится до 50% смертей в этой группе. ХБП связана с ускоренным процессом старения иммунной системы, возрастным снижением ее функций, а также с воспалением и нарушением регуляции определенных провоспалительных реакций. Это приводит к хронической активации и дисфункции врожденной иммунной системы.

Пациенты с ХБП, особенно на поздних стадиях, и те, кто получает ЗПТ, входят в число наиболее уязвимых групп населения в отношении заражения SARS-CoV-2. У пациентов на ЗПТ риск тяжелого течения COVID-19 значительно выше, чем у общей популяции, что связано с особенностями их иммунного ответа, высоким уровнем хронического воспаления и сопутствующими заболеваниями.

Исследования показывают, что возраст (старше 60 лет) и заболевания в хронической форме (АГ, СД, ИБС), инсульт, злокачественные новообразования и полиморбидность в целом, значительно повышают риск заражения COVID-19 и коррелируют с более тяжелым течением заболевания и неблагоприятными исходами, включая госпитализацию в отделение реанимации, подключение к аппарату ИВЛ и даже смерть [Davies N.G., 2020; Kim Y., 2022].

Сопутствующие заболевания у пациентов, заразившихся SARS-CoV-2, имели более высокий риск возникновения неблагоприятных исходов и последствий. К таким последствиям относятся ОРДС, васкулит, венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболии в различных сосудистых бассейнах, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и миокардит. Со стороны дыхательной системы были возможны тромбоэмболия легочной артерии, фиброз легочной артерии, плеврит и пневмония [Alberici F., 2020; Couchoud C., 2020; Manson J.J., 2020; Kuo C.L., 2020].

Многие крупные многоцентровые исследования, проведенные по всему миру, выявили высокие показатели смертности от COVID-19 среди пациентов, находившихся на диализе. Эти показатели варьируются от 20% до 30%. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели поразительно короткий промежуток времени между появлением симптомов заболевания и наступлением смерти. Это свидетельствует о том, что на ранних стадиях заболевания не был осуществлен надлежащий контроль за инфекциями [Singh M.K., 2021; Sullivan; M.K., 2021].

Популяционные исследования показывают четырехкратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с додиализными стадиями ХБП, даже с учетом демографических факторов, таких как пожилой возраст, низкий социально-экономический статус и широко распространенных сопутствующих заболеваний. Пациенты с ХБП имеют ослабленные врожденные и адаптивные иммунные реакции. Это подтверждается данными наблюдений, которые показывают, что ХБП является основным фактором риска тяжелых инфекций, таких как бактериемия и сепсис. По сравнению с людьми с нормальной функцией почек, также сообщается о более высокой смертности, в частности, от пневмонии [Al-Benna S., 2020; Arulanandam B., 2023].

Пока недостаточно данных о различиях в тяжести течения и смертности от COVID-19 среди пациентов на ЗПТ в зависимости от их генетических факторов, этнической принадлежности и сопутствующих заболеваний. Проведение многоцентровых исследований может помочь выявить индивидуальные особенности течения инфекции у этой группы пациентов. По мере перехода к эндемической фазе COVID-19, следует учитывать связь между ХБП и повышенной восприимчивостью к SARS-CoV2.

Несмотря на активную кампанию вакцинации, у пациентов, находящихся на диализе, иммунный ответ остается слабым. Это требует проведения дополнительных исследований для оптимизации схем ревакцинации и изучения возможности применения иммуностимулирующих препаратов, чтобы повысить уровень защиты.

Остается неопределенность в вопросе определения оптимальной стратегии вакцинации и ревакцинации пациентов, находящихся на ЗПТ. Это связано с их ослабленным иммунитетом и повышенной уязвимостью к вирусным инфекциям. Необходимо провести исследования, чтобы оценить долгосрочную эффективность вакцин в этой группе пациентов.

На протяжении всей пандемии возникал ряд дилемм, которые способствовали ухудшению состояния пациентов с заболеваниями почек. К ним относятся решения, касавшиеся безопасной клинической помощи пациентам на любой стадии ХБП, получавшим ЗПТ в двух ее формах — диализе и трансплантации почки, а также пациентам с иммуноопосредованным заболеванием почек.

Парадоксально, но, несмотря на высокий риск, пациенты с ХБП и на диализе были исключены из большинства клинических испытаний по лечению инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Это было связано с опасениями, что ХБП может изменить профиль безопасности лекарств, что значительно ограничивало доступность данных для поддержки рекомендаций по лечению, основанных на фактических данных. До сих пор отсутствуют масштабные клинические исследования по эффективности противовирусных препаратов и моноклональных антител у пациентов на диализе. Это затрудняет выбор оптимальной схемы лечения и профилактики SARS-CoV-2 в данной группе.

Вирус SARS-CoV-2 постоянно эволюционирует, создавая новые генетические варианты. С каждым новым генотипом вирус становится менее опасным для человека, но более заразным. Это подтверждают показатели динамики распространения эпидемии и тяжести заболевания. Эволюция вируса SARS-CoV-2 и появление новых штаммов, включая «Омикрон», оказали значительное влияние на клинические исходы у пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии. Было установлено, что пациенты, инфицированные более поздними вариантами вируса, чаще переносили заболевание в менее тяжелой форме. Однако риск госпитализации и осложнений у пациентов на диализе оставался высоким.

Долгосрочные последствия COVID-19 для пациентов на ЗПТ остаются малоизученными. Неясно, как инфекция влияет на прогрессирование ХБП, развитие сердечно-сосудистых осложнений и возможные изменения в иммунном статусе пациентов после перенесенного заболевания. Как следует из вышеизложенного, пандемия COVID-19 оказала значительное воздействие на пациентов с ТПН, получавших ЗПТ программным ГД. Несмотря на накопленные знания о течении болезни в этой группе пациентов, остается много вопросов, касающихся долгосрочных последствий инфекции, оптимальной схемы лечения и вакцинации.

Продолжительная пандемия COVID-19 привела к снижению доступности и качества услуг ЗПТ. Для обеспечения непрерывной медицинской помощи пациентам с ХБП и ТПН необходимо проанализировать последствия ограничений, вызванных пандемией, и разработать соответствующие стратегии. Кроме того, меры инфекционного контроля в диализных центрах требуют дальнейшей доработки, так как существующие стратегии не смогли полностью предотвратить распространение инфекции среди пациентов и медицинского персонала.

Чтобы повысить эффективность ведения пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью в условиях пандемий, необходимо продолжать научные исследования. Они должны быть направлены на выявление наиболее эффективных методов профилактики, лечения и долгосрочного мониторинга этой категории пациентов. Также важно, чтобы системы здравоохранения были готовы к вспышкам инфекционных заболеваний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Протокол, дизайн и этапы исследования

Работа выполнена на базе Московского городского Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки (МГНПЦНиПТП) при ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», отделений нефрологии, гемодиализа, нефрореанимации, перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 (главный врач Лысенко М.А.). Данное исследование является ретроспективным неконтролируемым, когортным, с участием пациентов, получавших лечение ЗПТ программным гемодиализом (ПГД), госпитализированных по поводу инфицирования COVID-19 в период с марта 2020 года по июль 2023 года в стационар ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Для данного исследования не требовалось одобрения локального этического комитета из-за его ретроспективного характера и строгого использования обезличенных данных.

Исходя из цели и задач настоящей работы был разработан протокол исследования с участием пациентов с коронавирусной инфекцией, получавших заместительную почечную терапию, который предусматривал VI 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.

## **2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

В исследование были включены 1080 пациентов, (460 (42,6%) — женщин и 620 (57,4%) — мужчин) в возрастном диапазоне от 19 до 99, в среднем 63 [52; 72] лет, с терминальной стадией ХБП, получавшие заместительную почечную терапию ПГД на протяжении не менее 3 месяцев, которые в период с марта 2020 года по июль 2023 года были госпитализированы с диагнозом COVID-19 в МГНПЦНиПТП.

В таблице 1 представлены критерии, на основании которых происходило включение пациентов в проводимое исследование.

**Таблица 1 - Критерии включения и невключения пациентов в исследование**

| <b><i>Критерии включения</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b><i>Критерии невключения</i></b>                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Диагноз COVID-19 подтвержден на основании результатов полимеразной цепной реакции и/или характерным изменением в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки;</li> <li>✓ Длительность заместительной почечной терапии методом гемодиализа не менее 3-х месяцев</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Возраст пациента 0-18 лет;</li> <li>✓ Наличие беременности и лактации;</li> <li>✓ Длительность гемодиализа до 3-х месяцев, расцененное как острое почечное повреждение</li> </ul> |

Диагноз COVID-19 на основании данных ПЦР был установлен у 966 (89,4%) пациентов из 1080, по данным характерной КТ-картины — у 920 пациентов (85,1%), у 114 пациентов (10,6%) подтверждено выявлением антител к COVID-19 при наличии характерной КТ-картины вирусной пневмонии.

Медиана длительности проводимого гемодиализа в исследуемой когорте составила 35 [12; 72] месяцев, индекс коморбидности — 6 [5; 8]. Длительность заболевания COVID-19 на момент поступления составила 4 [3; 7] суток.

Распределение пациентов на ПГД с COVID-19 в зависимости от нозологии основного заболевания представлено в таблице 2.

**Таблица 2 - Причины терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов на программном гемодиализе**

| <b>Нозология заболевания</b>                                       | <b>Пациенты, n=1080</b> |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Сахарный диабет (1 тип/2 тип)                                      | 196 (18,1%)             |
| Хронический гломерулонефрит                                        | 187 (17,3%)             |
| Поликистоз почек                                                   | 114 (10,6%)             |
| Гипертонический нефроартериолосклероз                              | 80 (7,4%)               |
| Пиелонефрит/аномалия развития мочевой системы/мочекаменная болезнь | 127 (11,8%)             |
| Системные васкулиты/системная красная волчанка                     | 48 (4,4%)               |
| Амилоидоз                                                          | 14 (1,3%)               |
| Миеломная болезнь                                                  | 29 (2,7%)               |
| Ишемическая нефропатия                                             | 95 (8,8%)               |
| Тромботическая микроангиопатия                                     | 11 (0,9%)               |
| Хронический тубулоинтерстициальный нефрит                          | 71 (6,7%)               |
| Нефропатия неясной этиологии                                       | 94 (8,7%)               |
| Онкология                                                          | 14 (1,3%)               |
| Всего пациентов                                                    | 1080                    |

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 и подгруппы, таблица 3. 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).

**Таблица 3 - Распределение пациентов в различные периоды циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2 согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека**

| Группа   | Подгруппа    | Название и период циркуляции вируса                                        | Пациенты, n |
|----------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1 группа | Подгруппа 1а | Ранний период циркуляции уханьского штамма (март-май 2020 гг.)             | 231         |
|          | Подгруппа 1б | Поздний период циркуляции уханьского штамма (июнь 2020-апрель 2021 гг.)    | 489         |
| 2 группа | Подгруппа 2а | Ранний период циркуляции штамма «Дельта» (май 2021-август 2021 гг.)        | 108         |
|          | Подгруппа 2б | Поздний период циркуляции штамма «Дельта» (сентябрь 2021-декабрь 2021 гг.) | 69          |
| 3 группа |              | Период циркуляции штамма «Омикрон» (январь 2022-июнь 2023 гг.)             | 183         |

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

Подгруппу 1а составил 231 пациент (21,4% от всей когорты), среди которых 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 составил 63,00 [52; 71,5] года, длительность диализной терапии — 30 [12; 66,5] месяцев.

Подгруппа 1б состояла из 489 пациентов (45,3%), из них 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 составил 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 в регионе штамма «Дельта».

Подгруппу 2а составили 108 пациентов (10,0%), среди них 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 состояла из 69 пациентов (6,4%), из которых 24 женщины и 45 мужчин, госпитализированных по поводу COVID-19 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 пациентов (16,9%) (76 женщин, 107 мужчин) с COVID-19, находившихся на ПГД, госпитализированных с января 2022 г. по июнь 2023 г., во время циркуляции штамма «Омикрон». Возраст пациентов составил 65 [57,00; 74,00] лет, длительность ЗПТ — 45,00 [16,00; 84,50] месяцев.

## **2.3 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 [Временные методические рекомендации Минздрава России, 2020, 2021].

### ***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 [Временные методические рекомендации Минздрава России, 2020, 2021].

### **Лабораторная диагностика COVID-19**

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 (LAMP) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №198н, 2020].

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 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S)

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).

Согласно общепринятому протоколу 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/мл; 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 (SpO<sub>2</sub>) 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 STCAE v5.0 (таблица 4): уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», наличие ретикулярных изменений, участков консолидации и уплотнений легочной ткани [Рекомендации для оценки тяжести поражения легких по данным КТ органов грудной клетки, 2017].

**Таблица 4 - Характеристика степеней тяжести пневмонии, выявленных на основании компьютерной томографии**

| <b>Степень тяжести пневмонии</b> | <b>Характеристика тяжести пневмонии</b>                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| K1                               | Бессимптомные случаи с поражениями, локализованными в одной доле легкого или затрагивающими <25% легочной паренхимы                                                                                |
| K2                               | Симптоматические случаи с поражениями, локализованными в нескольких долях легкого или затрагивающими 25-50% легочной паренхимы                                                                     |
| K3                               | Тяжелые случаи с поражениями, охватывающими >50-70% легочной паренхимы и затрудняющими повседневную деятельность, требующих дополнительной подачи кислорода                                        |
| K4                               | Опасная для жизни распространенность патологического процесса с поражениями более 75% легочной паренхимы, распространяющимися на все доли обоих легких, вызывающими существенные нарушения дыхания |

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 (таблица 5) осуществлялась согласно методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» с учетом клинической симптоматики, данных лабораторных и инструментальных обследований.

**Таблица 5 - Классификация степени тяжести COVID-19**

| <b>Степень тяжести</b>        | <b>Критерии тяжести</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкая                        | Температура тела $<38^{\circ}\text{C}$ , кашель, слабость, боль в горле<br>Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Средняя                       | Температура тела $>38^{\circ}\text{C}$<br>Частота дыхательных движений $>22$<br>Одышка на фоне физической нагрузки<br>Пневмония по КТ<br>$\text{SpO}_2 <95\%$<br>С-реактивный белок $>10$ мг/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Тяжелая                       | Частота дыхательных движений $>30$<br>$\text{SpO}_2 \leq 93\%$<br>$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.<br>Прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, компьютерной томографии (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24–48 ч)<br>Снижение уровня сознания, ажитация<br>Нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление $<90$ мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление $<60$ мм рт. ст., диурез $<20$ мл/ч)<br>Лактат артериальной крови $>2$ ммоль/л<br>qSOFA $>2$ балла |
| Крайняя<br>степень<br>тяжести | Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких)<br>Септический шок<br>Полиорганная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Критический случай COVID-19 констатировался на основании критериев постановки диагноза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, септического шока или других состояний, требующих протезирования функций жизненно важных органов и вазопрессорной поддержки [Временные методические рекомендации Минздрава России, 2020].

ОРДС диагностировали на основании положений Берлинской классификации 2012 года [Ranien V.M., 2012].

Для оценки тяжести больных с ОРДС была применена Шкала National Early Warning Score 2 (NEWS-2), представленная в таблице 6, которая направлена на оценку текущего состояния больного и прогноза болезни. Применение шкалы NEWS-2 имело актуальность в целях маршрутизации пациентов [National Early Warning Score 2, 2020] .

**Таблица 6 - Клиническая шкала острого респираторного дистресс-синдрома**

| Показатели                                             | Баллы |                                               |         |                             |         |         |          |
|--------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|---------|-----------------------------|---------|---------|----------|
|                                                        | 3     | 2                                             | 1       | 0                           | 1       | 2       | 3        |
| <b>Частота дыхательных движений в 1 мин</b>            | <8    | -                                             | 9-11    | 12-20                       | -       | 21-24   | >25      |
| <b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>                             | <91   | 92-93                                         | 94-95   | >96                         | -       | -       | -        |
| <b>Кислород</b>                                        |       | Вентил. O <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> >21 | -       | Возд., FiO <sub>2</sub> =21 | -       | -       | -        |
| <b>Систолическое артериальное давление (ммрт. ст.)</b> | <90   | 91–100                                        | 101–110 | 111–219                     | -       | -       | >220     |
| <b>Частота сердечных сокращений, уд/мин</b>            | <40   | -                                             | 41–50   | 51–90                       | 91–110  | 111–130 | >131     |
| <b>Сознание</b>                                        | -     | -                                             | -       | Ясное                       | -       | -       | Нарушено |
| <b>Температура, °C</b>                                 | <35   | -                                             | 35,1–36 | 36,1–38                     | 38,1–39 | >39     | -        |

Расчет баллов по модифицированной шкале NEWS-2 осуществлялся с помощью калькулятора [National Early Warning Score 2, 2020] в режиме онлайн. По шкале NEWS-2 низкому риску соответствует 0 баллов, среднему — 1–4 баллов (пациента необходимо госпитализировать в обычное отделение), высокому — 5–6 баллов (лечение пациента проводится в отделении, неинвазивная вентиляция, консультация в отделение реанимации и интенсивной терапии) и очень высокому — 7 баллов и больше (госпитализация пациента в ОПИТ) [National Early Warning Score 2, 2020].

Оценка органной недостаточности производилась с помощью Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) — онлайн-шкалы динамической оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации.

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 [Методические рекомендации «Применение неинвазивной вентиляции легких», 2020]. Кислородная поддержка оказывалась всем пациентам. Она 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 ИВЛ (Mindray SV300 Pro Vet., Китай; Drager Evita V600, Германия и Drager Evita V800, Германия) проводились при ОРДС средней и тяжелой степени.

## **2.4 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)», которые претерпевали различные изменения по мере накопления клинического опыта. Все пациенты получали дезинтоксикационную, симптоматическую терапию антипиретиками и патогенетическую, которая была актуальна на тот период времени согласно клиническим рекомендациями и протоколами лечения.



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 в нашем центре 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). Всем 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), который был внесен в схемы стационарного лечения.

Антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин — эноксопарина 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 развитии тромбоцитопении применялся фондапаренукс натрия (Арикстра, Санофи, Франция) и нефракционированный гепарин (Армавирская биофабрика, Россия; Медсинтез, Россия).

Из вируснейтрализующих моноклональных антител (NmAb) 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 1a) получали антибиотики в 100% случаев, т.к. в то время азитромицин был включен в общепринятый протокол лечения COVID-19. У пациентов более позднего этапа антибактериальные препараты

применяли в 72,8% случаев. Антибиотики (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 (при присоединении бактериальной инфекции, активации хронических инфекций или развития гнойно-септических осложнений) [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2021; Фролова Н.Ф., 2021].

Иммунобиологические препараты (ИБП): моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6) (тоцилизумаб (Актепра, F.Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) или левилимаб (Илсира, Биокад, Россия), антитела к IL-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 свежезамороженной плазмы (СЗП), в т.ч. полученной от реконвалесцентов COVID-19 выполнялись пациентам по показаниям [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2021; Фролова Н.Ф., 2022].

Принимая во внимание, что противовирусные препараты и антикоагулянты, наряду с противовоспалительными средствами, назначали на разных этапах пандемии практически всем пациентам, а варианты патогенетической терапии претерпевали существенные изменения, мы оценили у пациентов с терминальной стадией ХБП на ЗПТ гемодиализом семь схем терапии COVID-19 (таблица 7).

**Таблица 7 – Схемы патогенетической терапии с использованием комбинаций разных препаратов**

| <b>Схемы лечения</b> | <b>Варианты терапии</b>                                                                                  | <b>Пациенты, n=1080 (%)</b> |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Схема 0              | Иммуномодулирующая терапия не использовалась                                                             | 79 (7,3%)                   |
| Схема 1              | Ингибиторы Янус-киназ +/-<br>блокаторы рецепторов интерлейкина 6<br>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 +<br>Кортикостероиды                                                 | 341 (31,6%)                 |
| Схема 5              | Кортикостероиды +/-<br>блокаторы рецепторов интерлейкина 6 +<br>терапевтический плазмаобмен              | 100 (9,3%)                  |
| Схема 6              | Нейтрализующие моноклональные антитела +/-<br>Кортикостероиды +/-<br>блокаторы рецепторов интерлейкина 6 | 235 (21,8%)                 |

В разные периоды наблюдения подходы к лечению COVID-19 претерпевали существенные изменения по мере накопления клинического опыта, что будет представлено в главе 5.

## **2.5 Заместительная почечная терапия при заболевании COVID-19**

Лечение пациентов ПГД проводилось в виде сеансов интермиттирующего ГД или гемодиализа (ГДФ) с использованием аппаратов FRESENIUS 5008 и Dialog+, B.Braun (Германия). При диагностике тяжелого течения COVID-19, которое требовало пребывания пациента в ОРИТ, вместо гемодиализа пациентам проводили продленную вено-венозную гемодиализацию (CVVHDF) на аппарате Plasauto Sigma (Япония) и multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) и реже — сеансы плазмообмена с введением до 20 мл/кг в сутки свежзамороженной плазмы [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2021; Фролова Н.Ф., 2022].  
Стратегия ЗПТ различалась в зависимости от клинического течения COVID19 и включала в себя три сценария, которые представлены в таблице 8.

**Таблица 8 - Сценарии стратегии заместительной почечной терапии в зависимости от клинического течения COVID-19**

| Тип сценария      | Стратегия заместительной почечной терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Сценарий 1</i> | У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне «цитокинового шторма» без признаков синдрома множественной органной дисфункции предпочтительны методы с возможностью удаления медиаторов системного воспалительного ответа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                   | Гемоперфузия/гемофильтрация:<br>гемофильтры на основе высокоадсорбтивных мембран AN-69: Oxiris (Baxter), Ultraflux EMI C2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                   | Показания к проведению гемодиализа:<br>1. Частота дыхательных движений $\geq 30$ в минуту;<br>2. $SpO_2 \leq 93\%$ ;<br>3. $PO_2 / FiO_2 < 200$ и/или<br>4. Инфильтрация легких $> 50\%$ в течение 24-48 часов;<br>5. Внесосудистая вода в легких $< 10$ мл/кг;<br>6. Уровень интерлейкина-6 $\geq 2000$ pg/ml;<br>7. Уровень С-реактивного белка $\geq 300$ мг/л;<br>8. Уровень ферритина $\geq 2000$ мкг/л.                                                                                                                                             |
|                   | Методы проведения процедур (инициация терапии от 24 до 48 часов от момента формулирования показаний):<br>Цитосорб №3 в течении 24 часов;<br>2. НА 330 - 2 процедуры по 12 часов в первые сутки и по 1й процедуре длительностью 24 часа в последующие 2 суток;<br>3. Десепта- гемоперфузия 2 часа;<br>4. Эфферон ЦТ- 4-12 часовая гемоперфузия;<br>5. Oxiris- гемоперфузия/гемофильтрация- 24 часа;<br>6. ST-150- гемоперфузия/гемофильтрация- 24 часа;<br>7. Evodial- гемоперфузия/гемофильтрация- 24 часа;<br>8. Filtryzer- гемоперфузия/гемофильтрация. |

**Продолжение таблицы 8 - Сценарии стратегии заместительной почечной терапии в зависимости от клинического течения COVID-19**

| <b>Тип сценария</b> | <b>Стратегия заместительной почечной терапии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Сценарий 2</i>   | <p>У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне «цитокинового шторма» с признаками септического шока (высокая активность эндотоксина <math>EAA &gt; 0,6</math> или клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта), в первую очередь проводится элиминация эндотоксина с последующей элиминацией медиаторов системного воспалительного ответа</p> <p>Гемоперфузия/гемофильтрация: Toraymixin (Toray), Alteco (Alteco Medical), Токсипак (Покард), Эфферон ЛПС (Efferon);</p> <p>Гемоперфузия/гемофильтрация: высокоадсорбтивная мембрана на основе AN-69 с усиленным покрытием полиэтиленimina - Oxiris (Baxter), Ultraflux EMIc2.</p> <p>Показания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Септический шок: потребность в вазопрессорах для поддержания систолического артериального давления <math>\geq 65</math> мм.рт.ст, лактат <math>&gt; 2</math> mmol/l</li> <li>и/или</li> <li>2. Уровень активности эндотоксина <math>EAA \geq 0,6</math></li> <li>и/или</li> <li>3. Клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта при доказанном COVID-19</li> <li>+</li> <li>Частота дыхательных движений <math>\geq 30</math> в минуту;</li> <li><math>SpO_2 \leq 93\%</math>;</li> <li>4. <math>PO_2 / FiO_2 &lt; 200</math>;</li> <li>и/или</li> <li>5. Инфильтрация легких <math>&gt; 50\%</math> в течение 24-48 часов;</li> <li>6. Внесосудистая вода в легких <math>&lt; 10</math> мл/кг;</li> <li>7. Уровень интерлейкина-6 <math>\geq 2000</math> pg/ml;</li> <li>8. Уровень С-реактивного белка <math>\geq 300</math> мг/л;</li> <li>9. Уровень ферритина <math>\geq 2000</math> мкг/л;</li> </ol> |

**Продолжение таблицы 8 - Сценарии стратегии заместительной почечной терапии в зависимости от клинического течения COVID-19**

| <b>Тип сценария</b> | <b>Стратегия заместительной почечной терапии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Сценарий 2</i>   | <p>Методика терапии: (начало терапии оптимально в пределах 24 часов, но не позднее 48 часов от определения показаний)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тогаутухин- перфузия в течение 2 часов в течение 2 дней;</li> <li>2. Alteco- 2 часовая перфузия;</li> <li>3. Токсипак- 2 часовая перфузия;</li> <li>4. Эфферон ЛПС- 2-12 часовая перфузия;</li> <li>5. Десепта-ЛПС- 2 часовая перфузия;</li> <li>6. Oxiris- гемоперфузия/геофилтрация- 24 часа.</li> </ol> <p>Далее переход на сценарий 1.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Сценарий 3</i>   | <p>У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне «цитокинового шторма» с суточным мониторингом давления без высокой активности эндотоксина ЕАА &lt;0,6, включающим острое повреждение почек с олиго/анурией, предпочтение отдается методикам продолжительной заместительной почечной терапией, способным обеспечить четкий контроль водного баланса пациента, азотемии и нарушений электролитного состава плазмы, с одновременным использованием методик элиминации медиаторов системного воспалительного ответа</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Геофилтрация МСО/НСО: Мембраны с высокой проницаемостью/средним и высоким коэффициентом отсечки: EMiC (Fresenius), Septex (Baxter), TheraNova (Baxter);</li> <li>2. Комбинированная геофилтрация и адсорбция: Высокопоточные геофилтры (AV 1000 (Fresenius)/Diacap Acute (B.Braun)/Aquamax HF (Nikkiso Medical)/ELISIO-HF (Nipro) + CytoSorb, Jafron HA330, Эфферон ЦТ, Десепта;</li> </ol> |



**Продолжение таблицы 8 - Сценарии стратегии заместительной почечной терапии в зависимости от клинического течения COVID-19**

| Тип сценария | Стратегия заместительной почечной терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сценарий 3   | 3. Гемофильтры на основе высокоадсорбтивных мембран: AN-69: Oxiris (Baxter) (обеспечивает все 3 сценария!), ST-150 (Baxter), Evodial (Baxter), PMMA: Filtryzer (Toray)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|              | <p>Показания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Септический шок: потребность в вазопрессорах для поддержания САД<math>\geq</math>65 мм.рт.ст, лактат <math>&gt;2</math> mmol/l;<br/>+</li> <li>Частота дыхательных движений <math>\geq 30</math> в минуту;<br/>SpO<sub>2</sub> <math>\leq 93\%</math>;</li> <li>2. PO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <math>&lt;200</math>;</li> </ol> <p>и/или</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Инфильтрация легких <math>&gt;50\%</math> в течение 24-48 часов;</li> <li>4. Внесосудистая вода в легких <math>&gt;10</math> мл/кг;</li> <li>5. Уровень интерлейкина-6 <math>\geq 2000</math> pg/ml;</li> <li>6. Уровень С-реактивного белка <math>\geq 300</math> мг/л;</li> <li>7. Уровень ферритина <math>\geq 2000</math> мкг/л;</li> </ol> |
|              | <p>Методика терапии: (начало терапии оптимально в пределах 24 часов, но не позднее 48 часов от определения показаний):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EMiC- 24-72 часа процедура гемодиализа;</li> <li>2. Septex-24-72 часа процедура гемодиализа;</li> <li>3. Oxiris-24-72 часа процедура гемофильтрации/гемодиафильтрации;</li> <li>4. Filtryzer- 24-72 часа процедура гемофильтрации/гемодиафильтрации;</li> <li>5. AV 1000 (Fresenius)/Diacap Acute (B.Braun)/Aquamax HF(Nikkiso Medical)/ELISIO- HF (Nipro)+ CytoSorb, Jafron HA330, Эфферон ЦТ, Десепта - 24-72 часа процедура гемофильтрации/гемодиафильтрации – использование картриджей см. Сценарий 1.</li> </ol>                                                                                                              |

Заместительную почечную терапию пациентам с COVID-19 проводили в виде гемодиализа как наиболее оптимального метода коррекции уремии в условиях острого инфекционного процесса, позволяющего за счет конвекции дополнительно выводить токсины и вещества со средней молекулярной массой. При этом особенно тщательно мониторировали сухой вес и уровень кальциемии, который, по нашим наблюдениям, у многих пациентов снижался на фоне инфекции, в связи с чем использовался кислотный концентрат для гемодиализа жидкий SW178A с уровнем кальция Ca 1,75. Процедуры ТПО инициировались при высоких показателях системной воспалительной реакции (СВР) в режиме через день (реже — ежедневно) в количестве от 3 до 5 сеансов плазмообмена с введением до 2,5-3,0 литров СЗП, таблица 9.

**Таблица 9 - Процедура проведения терапевтического плазмообмена**

| <b>Процедура проведения терапевтического плазмообмена</b>                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Продолжительность процедуры — около 2 часов                                                                                                                                                                               |
| За один сеанс удаляется 3/4 объема циркулирующей плазмы, скорость эксфузии 40-50 мл/мин свежзамороженной плазмы                                                                                                           |
| Рекомендуемая скорость кровотока — 120-150 мл/мин                                                                                                                                                                         |
| Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре проводится введение гепарина в контур (доза — 2,5-7,5 тыс/Ед), в соответствии с исходным уровнем активированного частичного тромбопластинового времени* |
| Для профилактики реакции на введение донорской плазмы, ДО и ПОСЛЕ процедуры рекомендовано внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 125-250 мг                                                                       |
| Частота процедур плазмообмена — до 4 раз через каждые 24 часа                                                                                                                                                             |

*\* При склонности к гиперкоагуляции (протромбиновый индекс выше 90-100%, фибриноген выше 4 г/л., число тромбоцитов выше 250/л) дозу гепарина увеличивают, при гипокоагуляции (протромбиновый индекс менее 60%, фибриноген менее 1 г/л., число тромбоцитов менее 10<sup>9</sup>/л) дозу гепарина уменьшают. Контроль активированного частичного тромбопластинового времени — не более 60 сек.*

В качестве конечной точки исследования принимался исход госпитализации пациента — выписка или летальный исход. В критерии выписки пациента были



включены следующие показатели: поддержание нормальной температуры тела не менее 3 дней подряд, отсутствие клинических симптомов COVID-19 и исследование КТ органов грудной клетки, два последовательных отрицательных результата ПЦР на выявление вируса COVID-19 с интервалом в 24 часа.

При анализе факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом, оценивали следующие параметры: возраст пациента, продолжительность диализной терапии к моменту инфицирования COVID-19, срок от начала заболевания COVID-19 до госпитализации, распространенность легочного поражения (по данным КТ на момент поступления), индекс коморбидности, лабораторные показатели и различные варианты терапии. В многофакторный анализ из перечисленных выше факторов включали только те показатели, которые самостоятельно показали корреляцию с фатальным исходом [Зубкин М.Л., 2021].

Эффективность вакцинации от COVID-19 не оценивалась в связи с крайне низкой приверженностью пациентов на ПГД. Единичные случаи вакцинированных пациентов, получавших лечение гемодиализом, не учитывались в данной работе.

## **2.6 Статистическая обработка материалов исследования**

Сбор и хранение полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft 365 (пакет Excel). Для статистического и математического анализа использовали интегрированную среду разработки и обучения на языке Python3.12. — Visual Studio Code (версия 1.88.1). При статистической обработке количественных переменных, имеющих 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 между 25-м и 75-м перцентилями (Мед [25%; 75%]). Сравнение двух несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, а 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  $\chi^2$  – Фридмана с апостериорным сравнением по критерию Уилкоксона. При описании категориальных признаков использованы абсолютные значения и процентные доли пациентов с наличием или отсутствием анализируемого признака от общего числа пациентов в группе. Сравнение процентных долей проводили с использованием критерия  $\chi^2$  – Пирсона. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции Пирсона. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющими отличное от нормального распределение, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между количественным и категориальным показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между категориальными показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена. При положительном значении коэффициента корреляции судили о прямой зависимости между признаками. При отрицательном значении коэффициента корреляции судили об обратной зависимости между признаками. Статистически значимыми считали различия при значении  $p \leq 0,05$ .

Кластеризацию пациентов [Yamga E., 2023] проводили с использованием методики машинного обучения (ML). В основе разделения пациентов на кластеры лежала агломеративная кластеризация (Agglomerative Clustering) [Müllner D., 2011]. Агломеративная кластеризация проста в реализации. Она строит иерархию кластеров, что позволяет анализировать данные на разных уровнях детализации, а количество кластеров определяется в процессе анализа иерархической структуры. Для лучшей

работы ML-алгоритмов проводили масштабирование количественных признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием метода стандартного шкалирования (Standard Scaler) [Pedregosa F., 2011]. Признаки с отличным от нормального распределением масштабировали с помощью метода MinMax-шкалирование (MinMaxScaler) [Pedregosa F., 2011]. Снижение размерности данных проводили при помощи метода стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Основным гиперпараметром для t-SNE являлся perplexity (мера эффективного числа ближайших соседей) [van der Maaten L., 2008]. Для поиска наилучшего значения perplexity для t-SNE использовали значение дивергенции Кульбаха-Лейблера [Sankaran P. G., 2016]. Оценку оптимального числа кластеров проводили с использованием метрик качества кластеризации: индекс Дэвиса-Болдина [Davies D. L., 1979], индекс Калински-Харабаса [Calinski T., 1974], коэффициента силуэта [Kaufman L., 1990]. Оптимальное число кластеров считали по двум из трех метрик (Индекс Дэвиса-Болдина и Коэффициент силуэта): оно было определено как 4. Для воспроизводимости экспериментов во всех методах использовали параметр `random_state = 42`.

Для определения вероятности развития неблагоприятного (летального) исхода и предикторов его развития была разработана многофакторная прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии (Формула 1). Мерой, описывающей долю дисперсии, был коэффициент детерминации Найджелкера ( $R^2$ ). Значимость модели определяли с помощью теста правдоподобия. Мерой предсказательной способности модели служило значение площади под ROC-кривой.

Дополнительно проведена оценка дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании неблагоприятного (летального) исхода согласно анализу площади под ROC-кривой, а также поиск минимальной ошибки при оценке ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов. Разделяющее значение количественной переменной в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

### **ГЛАВА 3. ОРГАНИЗАЦИЯ ПОЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ, В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности были особенно уязвимы к инфекции COVID-19 из-за множества сопутствующих заболеваний, которые повышали риск неблагоприятного исхода. Для предотвращения заражения COVID-19 в г. Москве был введен особый санитарно-эпидемиологический режим, а для оказания помощи инфицированным пациентам многопрофильные стационары были перепрофилированы в ковидные госпитали. Пациентам на ЗПТ была организована поэтапная медицинская помощь, в том числе транспортировка в центры диализа; были разработаны меры профилактики и диагностики заболевания. Особое внимание уделялось защите медицинского персонала в условиях пандемии COVID-19.

#### **3.1. Структура диализной помощи пациентам с хронической болезнью почек в городе Москве**

Общепринятыми методами лечения терминальной стадии ХБП является замещение утраченной функции почек методами диализа (ПГД, ПАПД) и трансплантацией почки (ТП). Консервативное лечение больных с терминальной ХБП С5, как правило, не используется в рутинной практике. Соблюдение социальной дистанции у пациентов, получавших лечение ПГД в центрах диализа, не представлялось возможным в связи с ограничением площадей в центрах диализа (ЦД) и присутствии от 4 до 30 пациентов, одновременно получавших диализ, средняя продолжительность которого занимает не менее 4 часов не реже трех раз в неделю. Общая продолжительность еженедельного пребывания пациентов в ЦД составляла не менее 12 часов. Таким образом, при посещении ЦД не представлялось

возможным исключить контакт с медицинским персоналом и другими пациентами как в момент получения лечебной процедуры, так и во время транспортировки до места ЦД.

На момент объявления пандемии распределение пациентов, получавших ЗПТ в г. Москве, представлено в таблице 10.

**Таблица 10 - Распределение пациентов, получавших программный гемодиализ в г. Москве на начало марта 2020 года**

| Пациенты       | Количество пациентов | Возраст на начало лечения, мес. | p     |
|----------------|----------------------|---------------------------------|-------|
| Мужчины, n (%) | 2243 (55,37%)        | 55,93±0,29                      | <0,05 |
| Женщины, n (%) | 1808 (44,63%)        | 59,23±0,34                      |       |
| Всего          | 4051                 | 57,29±0,22                      |       |

Так, медицинская помощь методом ПГД на 1 марта 2020 г. оказывалась в 42 ЦД. Девять отделений гемодиализа функционировали в многопрофильных медицинских организациях (МО) ДЗ г. Москвы и оказывали помощь 874 пациентам (21,5% от общего числа ГД больных); 5 — в Федеральных МО (3,7%, 150 пациентов) и 28 ЦД были организованы на принципах государственно-частного партнерства (ГЧП) (74,7%, 3027 пациентов).

Распределение пациентов в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной терминальной стадии ХБП, представлено в таблице 11.

**Таблица 11 - Причины терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов на программном гемодиализе в 2020 году**

| <b>Диагноз</b>                                                                          | <b>Пациенты (n, %)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Гломерулонефрит                                                                         | 1221 (30,14%)          |
| Врожденные аномалии мочевыделительной системы                                           | 231 (5,71%)            |
| Сахарный диабет I и II типа                                                             | 805 (19,87%)           |
| Почечная недостаточность неуточненная                                                   | 437 (10,78%)           |
| Тубулоинтерстициальные болезни почек                                                    | 479 (11,82%)           |
| Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью | 581 (14,34%)           |
| Мочекаменная болезнь                                                                    | 146 (3,61%)            |
| Прочие заболевания                                                                      | 151 (3,73%)            |
| Всего                                                                                   | 4051 (100%)            |

Причиной развития тХБП у большинства исследуемых пациентов явились гломерулярные заболевания, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

В соответствии с приказом ДЗМ (№738 от 15.08.2014 г.), для подавляющего большинства пациентов на ПГД в связи с высоким коморбидным статусом была организована транспортировка по медицинским показаниям к месту проведения амбулаторного ГД и обратно бригадами санитарного транспорта. Всего услугами транспортировки на 1 марта 2020 г. были обеспечены 2788 пациентов (68,82% от общего числа больных). Остальные пациенты приезжали на процедуры ПГД на личном или общественном транспорте.

Таким образом, в г. Москве на 1 марта 2020 г. существовала сеть отделений и ЦД, оказывавших помощь всем нуждающимся пациентам с ХБП С5Д как в амбулаторных условиях, так и в круглосуточных стационарах в случае необходимости. Большое число отделений гемодиализа, работавших в рамках МО ГЧП и расположенных в различных районах города, предоставляло возможность обеспечить

диализной терапией пациентов в максимально приближенных к месту жительства ЦД, что обеспечивало снижение нагрузки на отделения гемодиализа в многопрофильных стационарах ДЗМ.

### **3.2. Маршрутизация больных, получавших лечение гемодиализом в городе Москве во время пандемии COVID-19**

На ранних этапах пандемии COVID-19 стало очевидным, что лица, имевшие хронические заболевания, в том числе пациенты с тХБП, получавшие ЗПТ, а также лица пожилого возраста составили группу высокого риска неблагоприятного исхода. Среди данной группы не менее половины пациентов — лица старшей возрастной группы, страдавшие СД и артериальной гипертензией, определяющие высокий ИК, что и обусловило их высокий риск инфицирования, тяжесть течения COVID-19 и развитие неблагоприятного исхода. В связи с этим, стала необходимой модификация системы оказания медицинской помощи во время пандемии COVID-19 по профилю «нефрология».

На основании вышеизложенного, по распоряжению ДЗМ от марта 2020 г. для оказания помощи инфицированным пациентам с COVID-19 многопрофильные стационары были перепрофилированы в ковидные госпитали, в составе которых функционировали нефрологические и диализные отделения. В результате этого неинфицированные больные, нуждавшиеся в продолжении лечения диализом, были распределены в так называемые «чистые» ЦД. Так, из ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ» было переведено 97 пациентов, из ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» — 190, из ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» — 125, из Федеральных центров — 86 пациентов. Больные распределялись по амбулаторным центрам в зависимости от места их проживания. Всего в марте 2020 г. в течение 3 суток было перераспределено 498 пациентов.

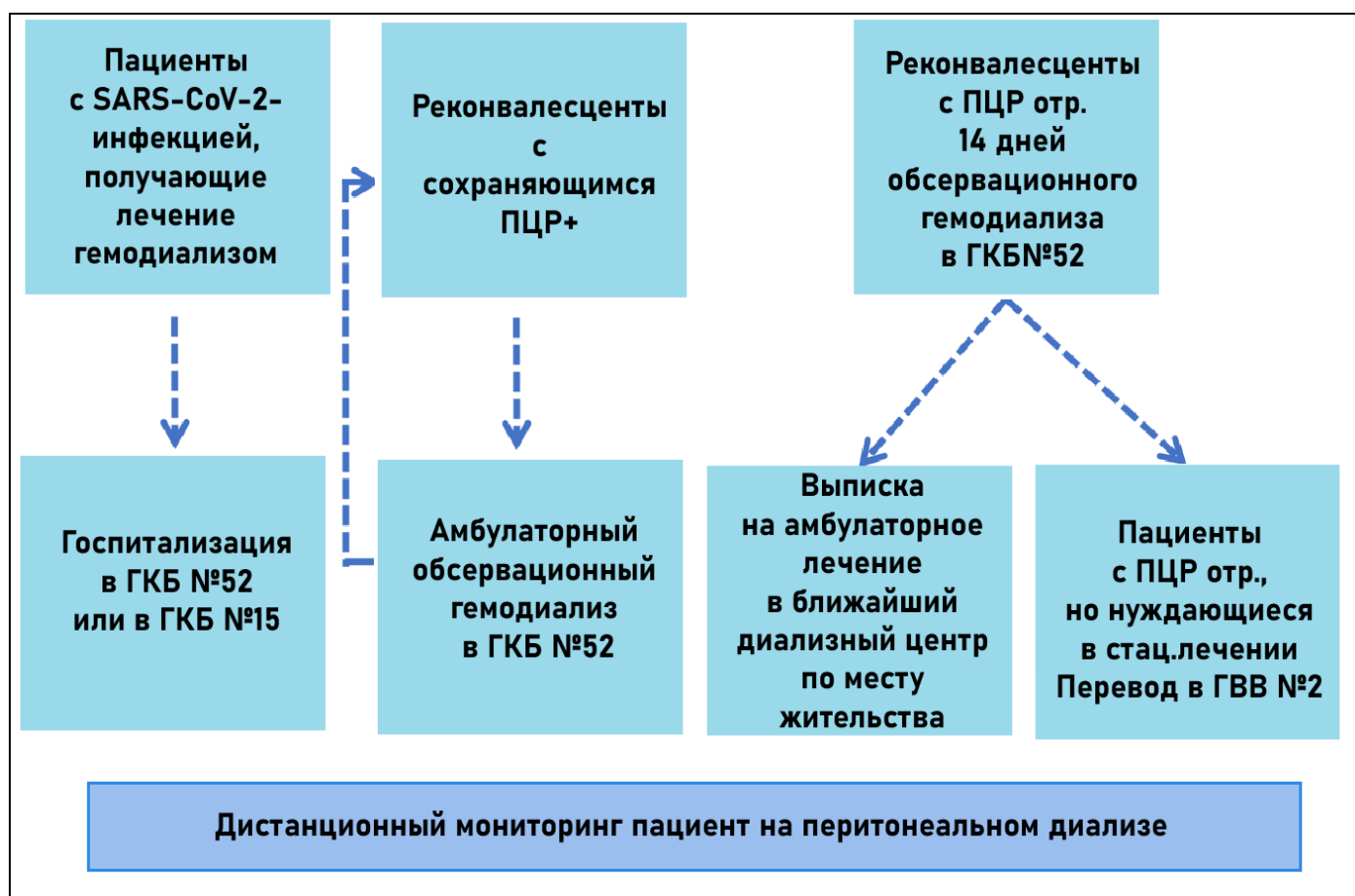
Одновременно с целью противодействия распространению SARS-CoV-2-инфекции главным специалистом ДЗМ по нефрологии было разработано Информационное письмо, регламентирующее особый санитарно-эпидемиологический режим в МО, осуществлявших лечение ПГД, с требованием обязательной госпитализации пациентов с COVID-19 в диализные отделения ковидных госпиталей. В марте 2020 г. была предложена первая схема маршрутизации диализных пациентов в условиях пандемии COVID-19 (таблица 12).

**Таблица 12 - Схема маршрутизации диализных пациентов в условиях пандемии COVID-19**

| <b>Маршрутизация диализных пациентов в условиях пандемии</b>                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19 направлялись на госпитализацию и продолжали лечение программным гемодиализом в ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ».                                      |
| Заболевшие пациенты с подозрением на COVID-19, а также больные, имевшие контакт с инфицированными людьми, продолжали лечение амбулаторно в отделении гемодиализа ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ. |
| При наличии показаний к госпитализации (внебольничная пневмония любой этиологии) диализные пациенты направлялись в стационар ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».                                     |
| Неинфицированные пациенты, нуждающиеся в нефрологической помощи, госпитализировались в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ №50 ДЗМ» и ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ».        |

На рисунке 1 представлена схема маршрутизации пациентов, находившихся на лечении гемодиализом во время пандемии COVID-19.





*Рисунок 1 - Схема маршрутизации пациентов, находившихся на лечении гемодиализом во время пандемии COVID-19*

В апреле 2020 года в связи с увеличением числа диализных больных с COVID-19 была скорректирована маршрутизация пациентов (таблица 13).

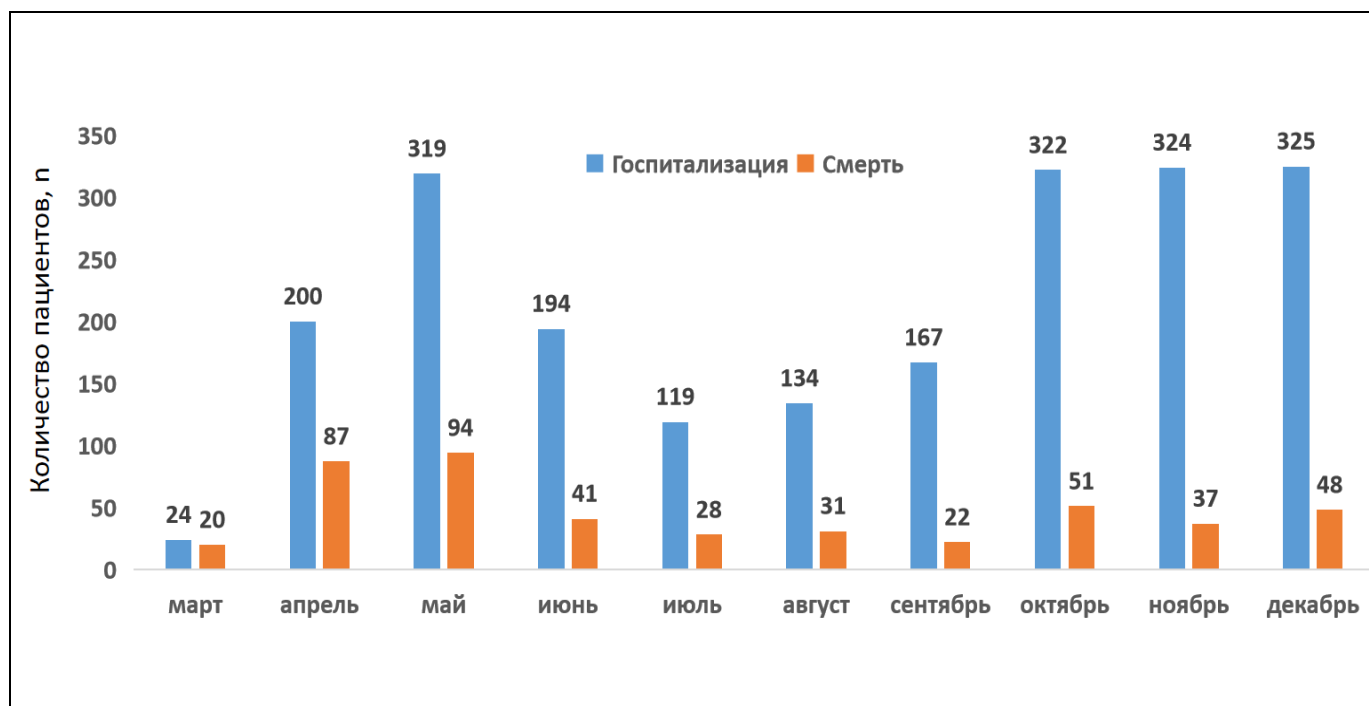
**Таблица 13 - Схема маршрутизации диализных пациентов в условиях пандемии COVID-19 (2020 год)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Маршрутизация диализных пациентов в условиях пандемии COVID-19 (2020 год)</b>                                                                                                                                                                                                                  |
| При выявлении ПЦР+, больные госпитализировались в ГKB №15 и ГKB № 52 ДЗМ, перепрофилированными на тот момент в ковидный госпиталь.                                                                                                                                                                |
| Реконвалесценты COVID-19 с отрицательным результатом ПЦР- тестирования, нуждавшиеся в продолжении стационарного лечения, подлежали переводу в отделение гемодиализа ГБУЗ «ГВВ №2» ДЗМ (с целью освобождения мест в ковидном госпитале в связи с высокой потребностью пациентов в госпитализации). |
| На 14 день после выздоровления (при получении двух отрицательных результатов ПЦР) пациенты выписывались для продолжения лечения гемодиализом в амбулаторных условиях по месту жительства.                                                                                                         |
| Неинфицированные нефрологические пациенты госпитализировались в ГБУЗ ГKB им. С.С. Юдина и ГБУЗ им. С.П. Боткина ДЗМ.                                                                                                                                                                              |
| При возникновении проблем с сосудистым доступом больные направлялись в ГБУЗ ГKB №50 и ГKB им. С.С. Юдина ДЗМ.                                                                                                                                                                                     |

Ведущим «ковидным» госпиталем на тот период оказался многопрофильный стационар ГKB №52, где основным принципом являлось сохранение профильности отделений, в которых врачи различных специальностей разрабатывали и адаптировали подходы к лечению COVID-19 с учетом нозологической специфики. Это позволило анализировать эффективность терапии и в дальнейшем предлагать схемы лечения для временных рекомендаций по лечению COVID-19.

### 3.3. Влияние COVID-19 на выживаемость больных и модификация подходов к оказанию медицинской помощи пациентам на гемодиализе

За первые 9 месяцев пандемии (март-декабрь 2020 год) в г. Москве было зарегистрировано 2128 случаев госпитализации пациентов на ЗПТ методом диализа с подтвержденным диагнозом COVID-19. Среди пациентов на ПГД значительный прирост числа инфицированных пациентов наблюдался в апреле-мае 2020 года и далее — в октябре-декабре 2020 года (рисунок 2).



*Рисунок 2 - Госпитализация и смертность пациентов с COVID-19 по месяцам*

В первый год пандемии — с марта по конец 2020 года уровень смертности пациентов, получавших лечение программным гемодиализом достигал максимальных значений и составил  $> 22\%$ , пик которого пришелся на первый этап пандемии — апрель-май, что коррелировало с самым высоким уровнем инфицирования и госпитализации, а также отсутствием разработанных схем лечения

COVID-19 (смертность пациентов на этот период составила 39%). В октябре-декабре уровень смертности сократился вдвое и был зафиксирован в среднем на уровне 13-14% при сопоставимом уровне госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Причины возникновения так называемой «второй» волны с увеличением частоты госпитализации могут быть разнообразными, но нельзя исключать некоторое ослабление контроля за больными, возвращавшимися после лечения в стационаре на амбулаторное лечение.

Сравнительный анализ частоты летальных исходов пациентов на диализной терапии в течение 2017-2022 гг. представлен в таблице 14.

**Таблица 14 - Летальность пациентов, получавших лечение программным гемодиализом за представленный период в г. Москве**

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

*\*при расчете используется показатель средней численности по текущему году*

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 году.

Пандемия COVID-19 стимулировала внедрение электронного здравоохранения во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, а также привела к пересмотру схем работы всех звеньев системы здравоохранения, а именно резкого сокращения амбулаторной и плановой стационарной помощи, перепрофилирования ведущих центров нефрологической помощи в ковидные

госпитали и применяя телемедицинских технологий в динамическом наблюдении пациентов с ХБП [World Health Organisation, 2020]. В МГНПЦНиПТП при ГКБ №52 были выделены дополнительные консультативные службы для пациентов с хроническими заболеваниями почек, в т.ч. первичных и вторичных гломерулопатий в рамках системных заболеваний, получавших патогенетическую терапию и после трансплантации солидных органов с целью обеспечения и коррекции основной терапией, своевременного выявления COVID-19, необходимости госпитализации и ограничений дополнительных контактов.

За год до наступления пандемии стартовал проект «Transplant.NET», целью которого было дистанционное наблюдение пациентов нефрологического профиля. И если в июне 2019 года было 149 таких пациентов, то к марту 2020 года их количество увеличилось в 5 раз и составило 500 пациентов. К концу 2020 года было обработано около 10 тысяч электронных обращений, а к маю 2021 года — более 17 000 тысяч. Были выделены более 10 дополнительных телефонных линий, в работу которых включились нефрологи, эндокринологи, врачи отделений гемо- и перитонеального диализа, а также врачи, наблюдавшие пациентов после трансплантации [Бердинский В.А., 2023].

В ГКБ № 52 помощь пациентам с COVID-19, нуждавшимся в ПГД, оказывалась профильными специалистами на 110 койках круглосуточного стационара. К каждому койко-месту в стационаре, в том числе и в отделении гемодиализа (у каждого диализного аппарата), в течение короткого периода времени были подведены источники кислородоснабжения, которые позволили в полном объеме оказывать помощь пациентам с дыхательной недостаточностью на месте, сочетая лечебные тактики. Профильное отделение нефрологической реанимации, оснащенное аппаратами для хронического и острого диализа и ИВЛ, также принимало исключительно пациентов с нефрологической патологией и нуждавшихся в ЗПТ.

Таким образом, пандемия COVID-19 стала причиной чрезвычайной ситуации в здравоохранении, выявив недостатки в организации и устойчивости системы в условиях глобального кризиса. В первые месяцы пандемии стало очевидно, что лица пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями были подвержены наиболее высокому риску инфицирования SARS-CoV-2 с последующим развитием неблагоприятного исхода. Пациенты, получавшие лечение гемодиализом, относились преимущественно к старшей возрастной группе с множественной основной и сопутствующей патологией. Более того, в связи с необходимостью многократных посещений ДЦ у них отсутствовала возможность ограничения контактов, что обуславливало высокий риск инфицирования SARS-CoV-2.

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 способствовали снижению распространения SARS-CoV-2-инфекции.

## **ГЛАВА 4. COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПАНДЕМИИ**

### **4.1 Клинико-лабораторная характеристика общей группы пациентов с COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом; клинические портреты пациентов**

В ретроспективный анализ включены 1080 пациентов, среди которых 449 (41,6%) женщин и 631 (58,4%) мужчина. В анализируемой популяции преобладали пациенты старше 60 лет (63 [52; 72]), с терминальной стадией ХБП, получавшие заместительную почечную терапию программным гемодиализом на протяжении не менее 3 месяцев. Все пациенты были госпитализированы по поводу инфекции SARS-CoV-2 в течение всего периода пандемии COVID-19 (с марта 2020 года по конец июня 2023 года) в Научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», перепрофилированном для оказания медицинской помощи больным с COVID-19.

Диагноз COVID-19 на основании данных ПЦР был установлен у 966 пациентов из 1080 (89,4%), по данным характерной КТ-картины — у 920 пациентов (85,1%) и в 10,6% случаев (у 114 пациентов) подтверждено выявлением антител к SARS-CoV-2.

Наиболее частой причиной терминальной почечной недостаточности у исследуемых пациентов были диабетическая болезнь почек (19%), хронический гломерулонефрит (18%), поликистозная болезнь почек и вторичный пиелонефрит, развившийся на фоне аномалии развития мочевыделительной системы, почечнокаменной болезни (10,7% соответственно) и ишемическая нефропатия (9,2%), как было описано ранее в главе 2.

Длительность проводимого гемодиализа в исследуемой когорте составила 35 [12; 72] месяцев, срок от появления первых симптомов болезни до госпитализации — 4 [3,00;7,00] суток. Все пациенты характеризовались высоким индексом коморбидности 6 [5,00 - 8,00]. Данные основных лабораторных показателей пациентов на гемодиализе с COVID-19 представлены в таблице 15.

**Таблица 15 - Основные лабораторные показатели пациентов с COVID-19**

| Параметры                                                       | Me/M<br>( $\pm$ SD) | IQR/ДИ 95%    | n    | Min   | Max    |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|------|-------|--------|
| Гемоглобин, г/л<br>M ( $\pm$ SD)                                | 89,95 $\pm$ 18,76   | 88,83 – 91,07 | 1079 | 36,00 | 159,0  |
| Лейкоциты (min), 10 <sup>9</sup> /л                             | 3,10                | 2,20 – 4,20   | 1075 | 0,00  | 91,00  |
| Лейкоциты (max), 10 <sup>9</sup> /л                             | 9,70                | 6,80 – 14,00  | 1077 | 1,60  | 61,60  |
| Лимфоциты (min), 10 <sup>9</sup> /л                             | 0,50                | 0,30 – 0,80   | 1074 | 0,05  | 10,50  |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                                  | 135,00              | 95,50 – 181,5 | 1079 | 1,90  | 765,0  |
| Ферритин (max), мкг/мл                                          | 530,00              | 238,0 – 747,0 | 933  | 9,00  | 4121,0 |
| С-реактивный белок max,<br>мг/л                                 | 71,50               | 24,80– 141,88 | 1075 | 0,30  | 446,94 |
| Альбумин, г/л                                                   | 30,50               | 27,20 – 33,52 | 1044 | 0,00  | 715,00 |
| Билирубин, мкмоль/л                                             | 11,60               | 9,00 – 15,30  | 1022 | 0,00  | 290,10 |
| Аспартатаминотрансфераза<br>при пост., МЕ/л                     | 20,75               | 14,80 – 27,82 | 652  | 0,00  | 382,00 |
| Аспартатаминотрансфераза<br>(max), МЕ/л                         | 35,60               | 22,10 – 60,10 | 1053 | 5,30  | 7285,0 |
| Аланинаминотрансфераза<br>при пост., МЕ/л                       | 12,70               | 9,00 – 18,90  | 650  | 0,20  | 465,20 |
| Аланинаминотрансфераза<br>(max), МЕ/л                           | 27,00               | 15,60 – 49,10 | 1053 | 0,80  | 2769,0 |
| Аспартатаминотрансфераза/<br>Аланинаминотрансфераза<br>(по max) | 1,32                | 0,94 – 1,94   | 1049 | 0,13  | 21,00  |
| Щелочная фосфатаза (max),<br>Ед/л                               | 86,70               | 66,78 – 122,8 | 984  | 0,00  | 1357,0 |
| Гамма-глутамилтрансфераза<br>(max), Ед/л                        | 45,20               | 26,70 – 82,72 | 792  | 0,00  | 644,00 |
| Лактатдегидрогеназа при<br>пост., Ед/л                          | 246,25              | 202,1 – 314,2 | 1062 | 114,2 | 1606,0 |
| Лактатдегидрогеназа (max),<br>Ед/л                              | 334,80              | 248,0 – 477,8 | 1054 | 33,00 | 2343,5 |
| Фибриноген, г/л                                                 | 6,21                | 5,14 – 7,26   | 1051 | 0,28  | 12,85  |
| Д-димер, нг/мл                                                  | 711,00              | 365,0– 1804,0 | 929  | 0,00  | 15440  |



При поступлении в стационар у пациентов наблюдались анемия, лимфопения и лейкопения, сменявшаяся в процессе болезни лейкоцитозом. У подавляющего большинства больных течение заболевания, как правило, сопровождалось тромбоцитопенией, гипоальбуминемией и повышением уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера и других биохимических показателей.

У большей части пациентов (60,7%) при поступлении выявлялось снижение сатурации ( $SpO_2 < 94\%$ ). Частота повышения уровня прокальцитонина выше 0,49 нг/мл у наблюдаемых пациентов составила 84,3%. В таблице 16 представлены клинико-инструментальные показатели пациентов с COVID-19, находившихся на ПГД.

**Таблица 16 – Клинико-инструментальные показатели пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе**

| Показатели                                                         | Категории   | n   | %    | 95% ДИ      |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|------|-------------|
| SpO <sub>2</sub>                                                   | > 94%       | 654 | 60,7 | 57,7 – 63,6 |
|                                                                    | < 94%       | 424 | 39,3 | 36,4 – 42,3 |
| Полимеразная цепная реакция (-\+)                                  | -           | 114 | 10,6 | 8,8 – 12,5  |
|                                                                    | +           | 966 | 89,4 | 87,5 – 91,2 |
| Стадия компьютерной томографии легких                              | 0           | 160 | 14,8 | 12,7 – 17,1 |
|                                                                    | 1           | 591 | 54,7 | 51,7 – 57,7 |
|                                                                    | 2           | 303 | 28,1 | 25,4 – 30,8 |
|                                                                    | 3           | 20  | 1,9  | 1,1 – 2,8   |
|                                                                    | 4           | 6   | 0,6  | 0,2 – 1,2   |
| Стадия компьютерной томографии легких тах, за время госпитализации | 0           | 146 | 13,5 | 11,5 – 15,7 |
|                                                                    | 1           | 270 | 25,0 | 22,4 – 27,7 |
|                                                                    | 2           | 353 | 32,7 | 29,9 – 35,6 |
|                                                                    | 3           | 237 | 21,9 | 19,5 – 24,5 |
|                                                                    | 4           | 74  | 6,9  | 5,4 – 8,5   |
| Частота прогрессирования легочного процесса                        |             | 603 | 55,8 | 52,8 – 58,8 |
| Прокальцитонин                                                     | >0,49 нг/мл | 624 | 84,3 | 81,5 – 86,9 |

КТ-картина пневмонии, соответствовавшая КТ-1, определялась более чем у половины больных пациентов при поступлении, чуть менее чем у трети — КТ-2, а КТ 3-4 — у 2,5% больных; поражение легких по данным КТ отсутствовало у 14,8% пациентов. Прогрессирование КТ-картины в процессе госпитализации наблюдалось в 55,8% случаев, и, соответственно, снижение сатурации в среднем до 93,00% было констатировано у 60,7% пациентов.

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 таблице 17 представлены исходы COVID-19 с учетом зависимости от демографических, клинических и лабораторных данных пациентов.

**Таблица 17 – Исходы COVID-19 в зависимости от демографических, клинических и лабораторных данных пациентов**

| Показатели                                             | Исход пациентов                 |                                   | P        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|
|                                                        | Благоприятный<br>(n=900; 83,3%) | Неблагоприятный<br>(n=180; 16,7%) |          |
| Возраст,<br>(Me [IQR]) лет                             | 62 [49; 70,25]                  | 70 [63; 77,25]                    | < 0,001* |
| Пол:<br>Женщины/Мужчины,<br>n (%)                      | 368 (40,9%)/532 (59,1%)         | 81 (45,0%)/99 (55,0%)             | 0,307    |
| Индекс массы тела (Me [IQR])                           | 26,80 [23,50; 30,40]            | 28,20 [23,60; 31,80]              | 0,122    |
| Длительность<br>гемодиализа, мес. (Me [IQR])           | 33 [12; 72]                     | 43 [12; 77]                       | 0,352    |
| День болезни на<br>момент госпитализации<br>(Me [IQR]) | 4 [3; 7]                        | 4,50 [3; 7]                       | 0,878    |
| Индекс коморбидности<br>(Me [IQR])                     | 6 [4; 8]                        | 8 [7; 9]                          | < 0,001* |
| SpO2, %                                                | 94 [92; 95]                     | 60 [60; 74,75]                    | < 0,001* |
| Гемоглобин, г/л М (SD)                                 | 91,79 (18,36)                   | 80,73 (18,03)                     | < 0,001* |
| Лейкоциты (min),<br>10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])      | 3,10 [2,20; 4,07]               | 3,40 [2,30; 4,90]                 | 0,010*   |
| Лейкоциты (max),<br>10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])      | 9 [6,40; 12,80]                 | 16,75 [11,30; 22,40]              | < 0,001* |
| Лимфоциты (min),<br>10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])      | 0,60 [0,40; 0,87]               | 0,30 [0,20; 0,50]                 | < 0,001* |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л<br>(Me [IQR])           | 142 [105; 188,50]               | 93 [51; 144]                      | < 0,001* |
| Ферритин (max), мкг/мл<br>(Me [IQR])                   | 486 [216; 731]                  | 660 [378,50; 800]                 | < 0,001* |
| С-реактивный белок<br>max, мг/л (Me [IQR])             | 55,58 [21,58; 121,28]           | 158,11 [102,90; 246,75]           | < 0,001* |
| Альбумин, г/л (Me [IQR])                               | 31,30 [28,40; 34,12]            | 25,30 [22,90; 28,32]              | < 0,001* |
| Билирубин, мкмоль/л<br>(Me [IQR])                      | 11,00 [8,70; 14,10]             | 15,80 [11,85; 20,80]              | < 0,001* |

**Продолжение таблицы 17 – Исходы COVID-19 в зависимости  
от демографических, клинических и лабораторных данных пациентов**

| Показатели                                                        | Исход                           |                                   | Р        |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|
|                                                                   | Благоприятный<br>(n=900; 83,3%) | Неблагоприятный<br>(n=180; 16,7%) |          |
| Аспартатаминотрансфераза при пост, МЕ/л (Ме [IQR])                | 20,05 [14,33; 26,98]            | 24,20 [16,95; 34,27]              | < 0,001* |
| Аспартатаминотрансфераза (max), МЕ/л (Ме [IQR])                   | 33,20 [21,30; 53,70]            | 55,60 [32,20; 121,80]             | < 0,001* |
| Аланинаминотрансфераза при пост, МЕ/л (Ме [IQR])                  | 12,60 [9,00; 19,05]             | 12,70 [8,50; 17,80]               | 0,570    |
| Аланинаминотрансфераза (max), МЕ/л                                | 26,50 [15,10; 49,40]            | 28,55 [16,38; 48,52]              | 0,265    |
| Аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза по max (Ме [IQR]) | 1,24 [0,89; 1,71]               | 2,06 [1,37; 2,87]                 | < 0,001* |
| Щелочная фосфатаза (max), Ед/л (Ме [IQR])                         | 85,10 [65,90; 111,97]           | 106,40 [77,15; 163,43]            | < 0,001* |
| Гамма-глутамилтрансфераза (max), Ед/л                             | 43,25 [25,92; 74,90]            | 58,95 [33,12; 111,33]             | < 0,001* |
| Лактатдегидрогеназа при пост., Ед/л (Ме [IQR])                    | 241,00 [200,20; 303,70]         | 286,00 [225,50; 350,50]           | < 0,001* |
| Лактатдегидрогеназа (max), Ед/л (Ме [IQR])                        | 305,00 [240,00; 416,00]         | 568,00 [407,00; 802,45]           | < 0,001* |
| Фибриноген г/л (Ме [IQR])                                         | 6,16 [5,15; 7,19]               | 6,47 [5,12; 7,62]                 | 0,111    |

В группе умерших больных были выявлены достоверно более низкие показатели гемоглобина, степень лимфопении при поступлении, гипоальбуминемии и тромбоцитопении, а также выраженность лейкоцитоза, ЛДГ, СРБ, ферритина, печеночных ферментов, и доля пациентов, имевших уровень прокальцитонина >0,49 нг/мл.

Более чем 96% пациентов с неблагоприятным исходом имели поражение легких при поступлении, а в 80% случаев имело место прогрессирование легочного поражения в процессе нахождения в стационаре (таблица 18).

**Таблица 18 - Сравнительный анализ категориальных показателей пациентов в группах в зависимости от исхода заболевания COVID-19**

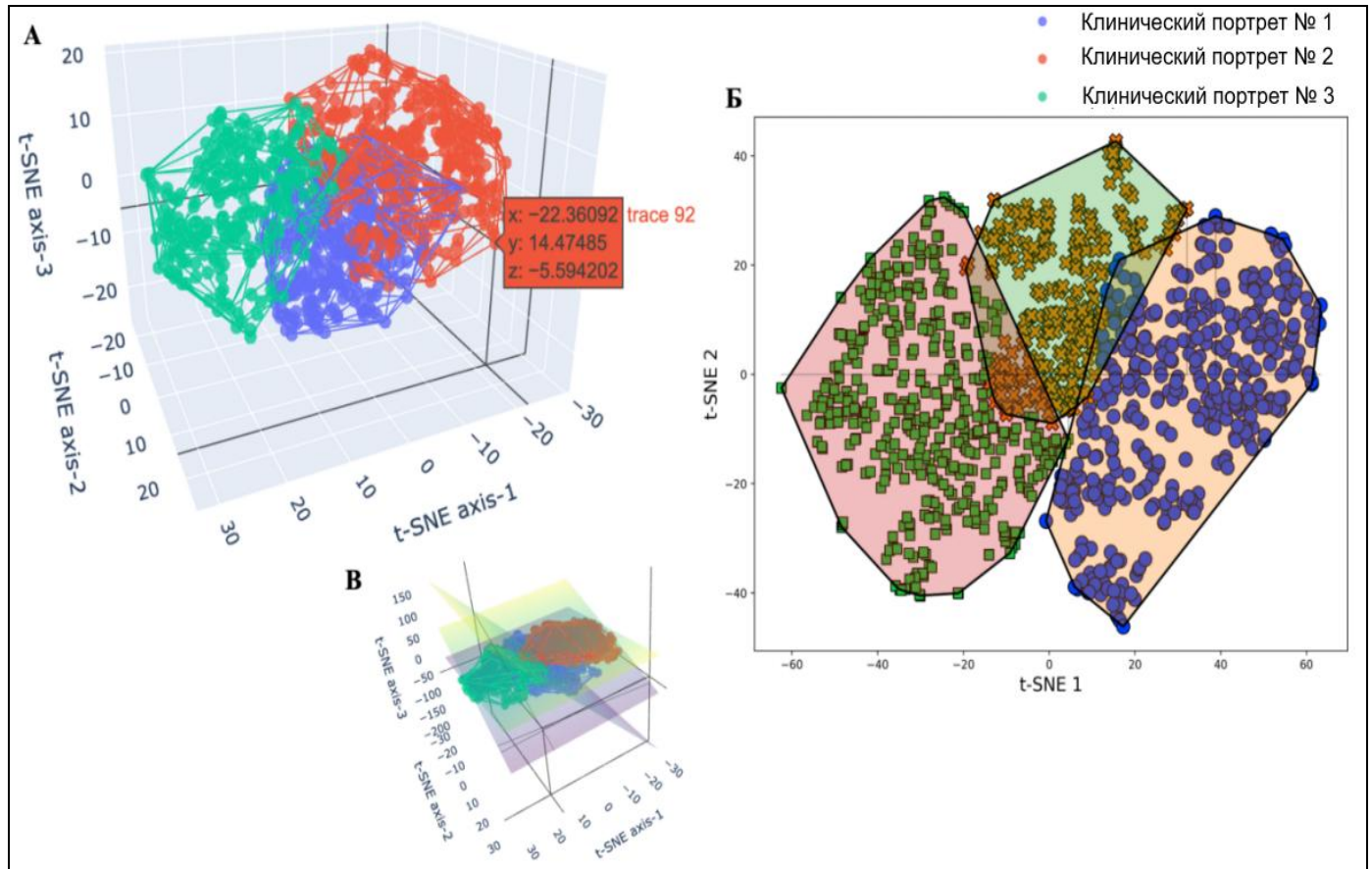
| Показатели                                              | Категории | Исход                    |                            | P value |
|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|----------------------------|---------|
|                                                         |           | Благоприятный<br>(n=900) | Неблагоприятный<br>(n=180) |         |
| SpO2                                                    | <94%      | 482 (53,6%)              | 172 (96,6%)                | <0,001  |
|                                                         | >94%      | 418 (46,4%)              | 6 (3,4%)                   |         |
| Стадия компьютерной томографии легких при поступлении   | 0         | 153 (17,0%)              | 7 (3,9%)                   | <0,001  |
|                                                         | 1         | 544 (60,4%)              | 47 (26,1%)                 |         |
|                                                         | 2         | 196 (21,8%)              | 107 (59,4%)                |         |
|                                                         | 3         | 7 (0,8%)                 | 13 (7,2%)                  |         |
|                                                         | 4         | 0 (0,0%)                 | 6 (3,3%)                   |         |
| Стадия компьютерной томографии легких, тах              | 0         | 141 (15,7%)              | 5 (2,8%)                   | <0,001  |
|                                                         | 1         | 260 (28,9%)              | 10 (5,6%)                  |         |
|                                                         | 2         | 335 (37,2%)              | 18 (10,0%)                 |         |
|                                                         | 3         | 150 (16,7%)              | 87 (48,3%)                 |         |
|                                                         | 4         | 14 (1,6%)                | 60 (33,3%)                 |         |
| Стадия компьютерной томографии легких, прогрессирование | Наличие   | 457 (50,8%)              | 146 (81,1%)                | <0,001  |
| Прокальцитонин                                          | >0,49     | 113 (18,7%)              | 3 (2,2%)                   | <0,001  |

Принимая во внимание инфицированность пациентов разными штаммами SARS-CoV-2 и трансформацию подходов к лечению COVID-19 на разных этапах пандемии, последующий анализ был выполнен в выделенных группах больных (группы 1, 2 и 3) в соответствии с критериями, сформулированными в главе 2. Распределение пациентов по подгруппам представлено в таблице 19.

**Таблица 19 - Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от циркуляции штаммов вируса COVID-19**

| Группа/подгруппа | n (%)       | ДИ 95%      |
|------------------|-------------|-------------|
| 1 группа         | 720 (66,7%) | 63,8 – 69,5 |
| 2 группа         | 177 (16,4%) | 14,2 – 18,7 |
| 3 группа         | 183 (16,9%) | 14,8 – 19,3 |
| 1а подгруппа     | 231 (21,4%) | 19,0 – 24,0 |
| 1б подгруппа     | 489 (45,3%) | 42,3 – 48,3 |
| 2а подгруппа     | 108 (10,0%) | 8,3 – 11,9  |
| 2б подгруппа     | 69 (6,4%)   | 5,0 – 8,0   |

С целью выявления типовых клинических портретов пациентов на ПГД с COVID-19 было проведено разделение общей группы на клинические портреты с помощью агломеративной кластеризации (рисунок 3).



**Рисунок 3 - Распределение клинических портретов пациентов по данным агломеративной кластеризации:** *А - В трехмерном пространстве; Б - В двумерном пространстве; В - В трехмерном пространстве и с разделяющими плоскостями*

Оптимальное число клинических портретов (кластеров) было определено как 3.

Наиболее прогностически неблагоприятным оказался клинический портрет № 1 — частота неблагоприятного исхода в этой группе пациентов 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,  $p < 0,001$ ).

В таблице №20 представлены показатели категориальных переменных пациентов с COVID-19, находившихся на ПГД, в зависимости от клинических портретов.



**Таблица 20 - Показатели категориальных переменных пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе, в зависимости от клинического портрета**

| Категории                          |                      | Клинический портрет, n (%) |             |             | P value                                                                          |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                      | № 1                        | № 2         | № 3         |                                                                                  |
| Группа 1 (уханьский период), n=720 |                      | 324 (78,8%)                | 223 (51,6%) | 173 (73,0%) | $< 0,001^*$<br>№ 1 – № 2 $< 0,001$<br>№ 2 – № 3 $< 0,001$                        |
| Группа 2 (Дельта), n=177           |                      | 62 (15,1%)                 | 78 (18,1%)  | 37 (15,6%)  |                                                                                  |
| Группа 3 (Омикрон), n=183          |                      | 25 (6,1%)                  | 131 (30,3%) | 27 (11,4%)  |                                                                                  |
| 1a                                 |                      | 115 (28,0%)                | 65 (15,0%)  | 51 (21,5%)  | $< 0,001^*$<br>№ 1 – № 2 $< 0,001$<br>№ 1 – № 3 = 0,028<br>№ 2 – № 3 $< 0,001$   |
| 1б                                 |                      | 209 (50,9%)                | 158 (36,6%) | 122 (51,5%) |                                                                                  |
| 2a                                 |                      | 50 (12,2%)                 | 34 (7,9%)   | 24 (10,1%)  |                                                                                  |
| 2б                                 |                      | 12 (2,9%)                  | 44 (10,2%)  | 13 (5,5%)   |                                                                                  |
| 3                                  |                      | 25 (6,1%)                  | 131 (30,3%) | 27 (11,4%)  |                                                                                  |
| Пол                                | женский              | 169 (41,1%)                | 188 (43,5%) | 92 (38,8%)  | 0,485                                                                            |
|                                    | мужской              | 242 (58,9%)                | 244 (56,5%) | 145 (61,2%) |                                                                                  |
| Исход                              | Благоприятный        | 248 (60,3%)                | 426 (98,6%) | 226 (95,4%) | $< 0,001^*$<br>№ 1 – № 2 $< 0,001$<br>№ 1 – № 3 $< 0,001$<br>№ 2 – № 3 = 0,011   |
|                                    | Неблагоприятный      | 163 (39,7%)                | 6 (1,4%)    | 11 (4,6%)   |                                                                                  |
| SpO2                               | $< 95\%$<br>$> 94\%$ | 345 (84,4%)                | 170 (39,4%) | 139 (58,6%) | $< 0,001^*$<br>№ 1 – № 2 $< 0,001$<br>№ 1 – № 3 $< 0,001$<br>№ 2 – № 3 $< 0,001$ |
|                                    |                      | 64 (15,6%)                 | 262 (60,6%) | 98 (41,4%)  |                                                                                  |

**Продолжение таблицы 20 - Показатели категориальных переменных пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе, в зависимости от клинического портрета**

| Категории                                                                  |             | Клинический портрет, n (%) |             |             | P value                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |             | № 1                        | № 2         | № 3         |                                                                          |
| Полимеразная цепная реакция -                                              | 29 (7,1%)   | 55 (12,7%)                 | 30 (12,7%)  | ПЦР -       | 0,014*<br>№ 1 – № 2 = 0,018<br>№ 1 – № 3 = 0,034                         |
| Полимеразная цепная реакция +                                              | 382 (92,9%) | 377 (87,3%)                | 207 (87,3%) | ПЦР +       |                                                                          |
| Компьютерная томография при поступлении                                    | КТ-0        | 14 (3,4%)                  | 129 (29,9%) | 17 (7,2%)   | < 0,001*<br>№ 1 – № 2 < 0,001<br>№ 1 – № 3 < 0,001<br>№ 2 – № 3 < 0,001  |
|                                                                            | КТ-1        | 180 (43,8%)                | 238 (55,1%) | 173 (73,0%) |                                                                          |
|                                                                            | КТ-2        | 199 (48,4%)                | 61 (14,1%)  | 43 (18,1%)  |                                                                          |
|                                                                            | КТ-3        | 13 (3,2%)                  | 4 (0,9%)    | 3 (1,3%)    |                                                                          |
|                                                                            | КТ-4        | 5 (1,2%)                   | 0 (0,0%)    | 1 (0,4%)    |                                                                          |
| Компьютерная томография max                                                | КТ-0        | 11 (2,7%)                  | 118 (27,3%) | 17 (7,2%)   | < 0,001*<br>№ 1 – № 2 < 0,001<br>№ 1 – № 3 < 0,001<br>p№ 2 – № 3 < 0,001 |
|                                                                            | КТ-1        | 62 (15,1%)                 | 142 (32,9%) | 66 (27,8%)  |                                                                          |
|                                                                            | КТ-2        | 115 (28,0%)                | 124 (28,7%) | 114 (48,1%) |                                                                          |
|                                                                            | КТ-3        | 158 (38,4%)                | 46 (10,6%)  | 33 (13,9%)  |                                                                          |
|                                                                            | КТ-4        | 65 (15,8%)                 | 2 (0,5%)    | 7 (3,0%)    |                                                                          |
| Компьютерная томография прогресс. –<br>Компьютерная томография прогресс. + |             | 107 (26,0%)                | 274 (63,4%) | 96 (40,5%)  | < 0,001*<br>№ 1 – № 2 < 0,001<br>p№ 1 – № 3 < 0,001<br>№ 2 – № 3 < 0,001 |
|                                                                            |             | 304 (74,0%)                | 158 (36,6%) | 141 (59,5%) |                                                                          |
| Прокальцитонин, нг/мл (кат.)                                               | <0.5        | 19 (6,0%)                  | 51 (19,8%)  | 46 (27,5%)  | < 0,001*<br>№ 1 – № 2 < 0,001<br>№ 1 – № 3 < 0,001                       |
|                                                                            | >0.49       | 297 (94,0%)                | 206 (80,2%) | 121 (72,5%) |                                                                          |



Пациенты из группы 1 (период циркуляции уханьского штамма) составили большинство во всех трех клинических портретах, однако их доля в клиническом портрете № 1 (самом неблагоприятном) была достоверно выше (78,8% в № 1 vs. 51,6% и 73,0% в клинических портретах №2 и №3). Пациенты из группы 2 (период циркуляции штамма «Дельта») более равномерно распределились по клиническим портретам № 1, № 2 и № 3 (15,1%, 18,1% и 15,6% соответственно). Пациенты из группы 3 (период циркуляции штамма «Омикрон») в большинстве были представлены в самом благоприятном клиническом портрете № 2 — 30,3% (6,1% и 11,4% в № 1 и № 3).

В таблице 21 представлено распределение пациентов в группах в зависимости от соответствия клиническим портретам.

**Таблица 21 – Распределение пациентов в группах в зависимости от соответствия клиническим портретам**

| Клинический портрет | Группы (COVID-19)                      |                                         |                                          | P value                                               |
|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                     | Группа 1 (ухань),<br>n=720<br>абс. (%) | Группа 2 (Дельта),<br>n=177<br>абс. (%) | Группа 3<br>(Омикрон), n=183<br>абс. (%) |                                                       |
| № 1                 | 324 (45,0%)                            | 62 (35,0%)                              | 25 (13,7%)                               | < 0,001*<br>p1-2= 0,004<br>p1-3< 0,001<br>p2-3< 0,001 |
| № 2                 | 223 (31,0%)                            | 78 (44,1%)                              | 131 (71,6%)                              |                                                       |
| № 3                 | 173 (24,0%)                            | 37 (20,9%)                              | 27 (14,8%)                               |                                                       |

При анализе распределения пациентов групп 1, 2, 3 (пациентов в период циркуляции уханьского штамма, «Дельта», «Омикрон») по клиническим портретам было обнаружено, 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).

Распределение пациентов в подгруппах в зависимости от соответствия клинических портретов представлено в таблице 22.

**Таблица 22 – Распределение пациентов в подгруппах в зависимости от соответствия клиническим портретам**

| Клинические портреты | Подгруппы (COVID-19)  |                       |                       |                      |                      | P value                                                                                                                                            |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | 1а, n=231<br>абс. (%) | 1б, n=489<br>абс. (%) | 2а, n=108<br>абс. (%) | 2б, n=69<br>абс. (%) | 3, n=183<br>абс. (%) |                                                                                                                                                    |
| № 1                  | 115 (49,8%)           | 209 (42,7%)           | 50 (46,3%)            | 12 (17,4%)           | 25 (13,7%)           | $< 0,001^*$<br>$p_{1а-2б} < 0,001$<br>$p_{1а-3} < 0,001$<br>$p_{1б-2б} < 0,001$<br>$p_{1б-3} < 0,001$<br>$p_{2а-2б} < 0,001$<br>$p_{2а-3} < 0,001$ |
| № 2                  | 65 (28,1%)            | 158 (32,3%)           | 34 (31,5%)            | 44 (63,8%)           | 131 (71,6%)          |                                                                                                                                                    |
| № 3                  | 51 (22,1%)            | 122 (24,9%)           | 24 (22,2%)            | 13 (18,8%)           | 27 (14,8%)           |                                                                                                                                                    |

При анализе подгрупп также обнаружена подобная тенденция: больше пациентов, соответствовавших клиническому портрету № 1, было обнаружено в подгруппах 1а (49,8%), 1б (42,7%), 2а (46,3%). Напротив, в группах 3 и 2б было больше пациентов, соответствовавших клиническому портрету № 2 (благоприятный) (71,6% и 63,8% соответственно).

Показатели количественных переменных в группе пациентов с COVID-19, находившихся на ПГД, в зависимости от клинических портретов представлены в таблице 23.

При анализе 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/нл (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,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 23 - Показатели количественных переменных в группе пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе, в зависимости от клинических портретов**

| Показатели                                    | Клинические портреты    |                         |                        | P value                                                                 |
|-----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                               | № 1<br>(n=411; 38,1%)   | № 2<br>(n=432; 40%)     | № 3<br>(n=237; 21,9%)  |                                                                         |
| Возраст, лет                                  | 69 [61; 75]             | 54,50 [42; 65]          | 64 [58; 71]            | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Ииндекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>         | 26,94<br>[23,65; 30,72] | 25,90<br>[22,10; 29,41] | 29<br>[26,23; 36]      | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 = 0,004<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Длительность гемодиализа (мес)                | 40<br>[13; 75,50]       | 39<br>[14,75; 84,50]    | 24<br>[7; 48]          | < 0,001*<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001                      |
| День болезни на момент госпитализации (сутки) | 5 [3; 7]                | 4 [2; 7]                | 5 [3; 8]               | 0,055                                                                   |
| Индекс коморбидности (баллы)                  | 7 [6; 9]                | 5 [4; 6]                | 7 [5; 8]               | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| SpO <sub>2</sub> (%)                          | 89<br>[60; 93]          | 95<br>[93; 96]          | 94<br>[92; 95]         | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Гемоглобин, г/л<br>Me (± SD)                  | 82,79 (17,32)           | 96,40 (18,88)           | 90,58 (16,45)          | < 0,001*<br>№ 1 – № 2 < 0,001<br>№ 1 – № 3 < 0,001<br>№ 2 – № 3 < 0,001 |
| Лейкоциты (min), 10 <sup>9</sup> /л           | 3 [2,10; 4,20]          | 3,10 [2,20; 4,20]       | 3,20 [2,42; 4,10]      | 0,380                                                                   |
| Лейкоциты (max), 10 <sup>9</sup> /л           | 11,90<br>[7,90; 18]     | 8,20<br>[5,78; 11,33]   | 10,05<br>[7,28; 13,27] | < 0,001*; № 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001   |

**Продолжение таблицы 23 - Показатели количественных переменных в группе пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе в зависимости от клинических портретов**

| Показатели                               | Клинические портреты      |                         |                          | P value                                                                 |
|------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                          | № 1<br>(n=411; 38,1%)     | № 2<br>(n=432; 40%)     | № 3<br>(n=237; 21,9%)    |                                                                         |
| Лимфоциты (min), $10^9/\text{л}$         | 0,40<br>[0,20; 0,60]      | 0,70<br>[0,40; 1]       | 0,50<br>[0,40; 0,80]     | < 0,001*; № 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001   |
| Тромбоциты, $10^9/\text{л}$              | 112<br>[70; 145,50]       | 152<br>[113,50; 210]    | 149<br>[112; 186]        | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001                      |
| Ферритин (max), мкг/мл                   | 691<br>[439,75; 825]      | 379<br>[156; 614]       | 474<br>[238; 683,75]     | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 = 0,011 |
| С-реактивный белок max, мг/л             | 129,90<br>[58,90; 214,50] | 34,22<br>[14,97; 79,65] | 75,09<br>[29,12; 130,30] | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Альбумин, г/л                            | 27,75<br>[24,70; 30,52]   | 33<br>[30; 36,20]       | 31,10<br>[28,15; 33,20]  | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Билирубин, мкмоль/л                      | 13,50<br>[10,90; 18,50]   | 9,85<br>[7,93; 12,80]   | 11,20<br>[8,70; 14,50]   | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 = 0,002 |
| Аспартатаминотрансфераза при пост., МЕ/л | 23<br>[16,50; 32,22]      | 18,55<br>[13,17; 25,77] | 20,35<br>[15,10; 27,83]  | < 0,001*; № 2 – № 1 < 0,001                                             |
| Аспартатаминотрансфераза (max), МЕ/л     | 44,20<br>[30,10; 82,92]   | 26,10<br>[18; 44,10]    | 36,45<br>[23,40; 59,42]  | < 0,001*; № 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001   |

**Продолжение таблицы 23 - Показатели количественных переменных в группе пациентов с COVID-19, находившихся на программном гемодиализе в зависимости от клинических портретов**

| Показатели                                              | Клинические портреты       |                            |                         | P value                                                                 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | № 1<br>(n=411; 38,1%)      | № 2<br>(n=432; 40%)        | № 3<br>(n=237; 21,9%)   |                                                                         |
| Аланинаминотрансфераза при пост., МЕ/л                  | 12,60<br>[9,10; 17,42]     | 13,30<br>[9; 20,65]        | 12,20<br>[8,30; 18,35]  | 0,207                                                                   |
| Аланинаминотрансфераза (max), МЕ/л                      | 29,40<br>[17,35; 54,20]    | 22<br>[13,50; 45,25]       | 30,60<br>[17,15; 52,25] | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 = 0,006                      |
| Аспаратаминотрансфераза /аланинаминотрансфераза по max, | 1,60<br>[1,09; 2,27]       | 1,23<br>[0,86; 1,62]       | 1,16<br>[0,85; 1,77]    | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001                      |
| Щелочная фосфатаза (max), Ед/л                          | 97,10<br>[73,60; 143,90]   | 79,90<br>[62,80; 108,50]   | 83<br>[65,90; 102,30]   | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001                      |
| Гамма-глутамилтрансфераза (max), Ед/л                   | 57,20<br>[32,40; 111,10]   | 35,60<br>[20,50; 61,80]    | 44<br>[25,10; 66,35]    | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 = 0,028 |
| Лактатдегидрогеназа при пост., Ед/л                     | 268<br>[224; 330]          | 224,85<br>[188,97; 270,30] | 263<br>[208,10; 345]    | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001                      |
| Лактатдегидрогеназа (max), Ед/л                         | 437<br>[322; 648]          | 258<br>[212,88; 344,55]    | 344<br>[270,40; 447,60] | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |
| Фибриноген, г/л                                         | 6,37<br>[5,19; 7,67]       | 5,80<br>[4,91; 6,74]       | 6,69<br>[5,60; 7,54]    | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001                      |
| Д-димер, нг/мл                                          | 1144,5<br>[656,75; 2838,5] | 441,5<br>[259; 883]        | 654<br>[385,5; 1185]    | < 0,001*<br>№ 2 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 1 < 0,001<br>№ 3 – № 2 < 0,001 |

В клиническом портрете № 1 превалировали пациенты с исходно сниженной сатурацией ( $\text{SpO}_2 < 95\%$ ) — 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 пневмонии (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 пациентов были представлены подгруппами 1а, 1б и 2а, 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 3 группе пациентов с редким поражением легких, легким течением инфекции, где летальность оказалась ниже — 1,4% ( $p < 0,001$ ).

#### **4.2 Клинические проявления и исходы заболевания на раннем этапе пандемии COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом**

С 1 апреля по 31 мая 2020 года в ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, перепрофилированном под ковидный госпиталь, проходил лечение 231 пациент с коронавирусной инфекцией, получавший лечение гемодиализом, представляющий подгруппу 1а. В таблице 24 представлена характеристика госпитализированных пациентов.

**Таблица 24 - Характеристика пациентов подгруппы 1а**

| Параметры                                                                         | Показатели      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Количество больных (муж/жен); n                                                   | 231 (132/99)    |
| Возраст, годы; M $\pm$ SD                                                         | 61,7 $\pm$ 14,7 |
| Средняя продолжительность лечения гемодиализом, мес; Me [25%;75%]                 | 30,0 [12;68]    |
| Время от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, сутки; M $\pm$ SD | 5,8 $\pm$ 5,0   |
| Индекс коморбидности; M $\pm$ SD                                                  | 7,0 $\pm$ 2,7   |
| Продолжительность пребывания в стационаре, дни; M $\pm$ SD                        | 12,2 $\pm$ 6,6  |

Были исследованы 132 мужчины и 99 женщин, средний возраст которых составил 61,7 $\pm$ 14,7 лет. Пациенты имели высокий коморбидный фон. Средняя продолжительность лечения больных на ГД составила 30,0 [12; 68] месяцев. Время от появления первых симптомов коронавирусной инфекции до госпитализации пациента в ковидный госпиталь составило в среднем 5,8 $\pm$ 5,0 дней [Фролова Н.Ф., 2021].

Самыми многочисленными среди них и чаще, чем в группе, описанной ранее в главе 3.1, в целом, оказались пациенты с сахарным диабетом, которые составили 29,8%, большинство из которых страдали сахарным диабетом 2-го типа. У 17,7% пациентов причиной тХПН стал хронический гломерулонефрит, у 12,1% пациентов — хронический пиелонефрит и МКБ. Другие заболевания наблюдались реже [Фролова Н.Ф., 2021].

У 198 (85,7%) из 231 больных, получавших лечение ПГД, инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено результатами ПЦР, а у 33 (14,3%) пациентов — характерной картиной, определяемой при КТ органов грудной клетки.

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 12,2 $\pm$ 6,6 дня. У 96% больных COVID-19, получавших лечение ПГД, фиксировали лихорадку, в 95% случаев — выраженную слабость, в 70,6% и 53,3% — имели одышку и кашель [Фролова Н.Ф., 2021].

Распределение пациентов по данным КТ (степень поражения легких) представлено в таблице 25.

**Таблица 25 - Распределение больных по степени тяжести поражения легких (по данным компьютерной томографии)**

| Степень поражения легких по данным компьютерной томографии | Распределение больных, n (%) |           |           | p*   |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|------|
|                                                            | В целом при поступлении      | Выжившие  | Умершие   |      |
| 1                                                          | 23 (10)                      | 17 (10,7) | 6 (8,3)   | 0,17 |
| 2                                                          | 98 (42,4)                    | 84 (52,8) | 14 (19,4) | 0,01 |
| 3                                                          | 91 (39,4)                    | 56 (35,2) | 35 (48,6) | 0,14 |
| 4                                                          | 19 (8,2)                     | 2 (1,3)   | 17 (23,6) | 0,01 |
| Всего                                                      | 231                          | 159       | 72        |      |

\* – проведено сравнение между выжившими и умершими пациентами

Почти у половины больных — 110 (47,6%) пациентов были выявлены тяжелая или крайне тяжелая (КТ 3- 4) степень поражения легких.

У подавляющего большинства — 202 (87,4%) пациентов — уровень сатурации кислорода в крови во время болезни был ниже нормы и составил  $81,5 \pm 14,8\%$ .

За время наблюдения умерли 72 (31,2%) пациента. У 63 из 72 (87,5%) 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,  $p < 0,05$  [Фролова Н.Ф., 2021].



В подгруппе 1а пациенты с неблагоприятным исходом были старше, чем пациенты с благоприятным течением болезни ( $p < 0,05$ ), и имели достоверно более высокий ИК, в том числе за счет конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В сравниваемых группах пациентов частота ИМТ ( $43,1\%$ ,  $29,4 \pm 0,9$ ) и СД ( $35,2\%$ ,  $28,4 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>) статистически не различались [Фролова Н.Ф., 2021].

Данные лабораторных исследований крови у пациентов на гемодиализе с благоприятным и неблагоприятным исходом болезни представлены в таблице 26.

**Таблица 26 - Лабораторные показатели пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом болезни**

| Показатель                                                  | Пациенты            |                   | Р     |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|-------|
|                                                             | Выжившие            | Умершие           |       |
| Гемоглобин, г/л (M±SD)                                      | 87,9±17,0           | 85,9±17,8         | 0,4   |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л, максимальный уровень (M±SD) | 7,8±3,6             | 17,7±9,47         | 0,001 |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л, минимальный уровень (M±SD)  | 4,4±2,9             | 3,3±1,6           | 0,001 |
| Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л (M±SD)                       | 0,7±0,5             | 0,5±0,4           | 0,001 |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /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   |
| Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Ме (25%;75%)                   | 24,7 (14,9;46,3)    | 23,5 (15,0;40,4)  | 0,06  |
| Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л Ме (25%;75%)                 | 39,0 (26,6;60,7)    | 50,2 (29,9;119,7) | 0,001 |
| Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л Ме (25%;75%)                | 42,9 (23,9;78,8)    | 56,7 (26,7;101,6) | 0,02  |
| D-димер, мкг/л Ме (25%;75%)                                 | 624,0 (381,0;950,0) | 1291,0 (743;3258) | 0,001 |

В группах с благоприятным и неблагоприятным исходом наблюдались высокие показатели ферритина, СРБ, АЛТ и АСТ, ГГТ, глюкозы, ЛДГ, D-димера и фибриногена, а также низкие показатели уровня лимфоцитов, альбумина и гемоглобина. В то же время выраженность лейкоцитоза, лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении и гипоальбуминемии были выше у больных с неблагоприятным исходом, так же, как и значения СРБ, D-димера, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ и глюкозы. Низкий уровень лимфоцитов и лейкоцитов наблюдался, как правило, в дебюте болезни с тенденцией к лейкоцитозу в случае развития септических осложнений [Фролова Н.Ф., 2021].

Группы сравнения не различались по срокам госпитализации от начала болезни ( $5,1 \pm 4,6$  и  $6,1 \pm 4,8$  дня соответственно) и продолжительности диализной терапии к моменту заболевания: 30 [12; 65] и 29,5 [12; 71,5] месяцев соответственно.

Таким образом, на начальных этапах пандемии пациенты центров ГД имели чрезвычайно высокий уровень летальности, обусловленный не только особенностями этих больных, но и отсутствием отработанных методов лечения COVID-19 в целом, а также ограниченными возможностями назначения значительного числа лекарственных препаратов в условиях потери функции почек. Более того, ряд препаратов, потенциально применимых при тХБП, не мог быть использован в связи с тем, что клинические исследования у данной категории больных не проводились.

#### **4.3 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»**

В подгруппах пациентов 1б, n=489 (циркуляция позднего уханьского штамма) и в 2а, n=108 и 2б, n=69 (циркуляция «Дельта» штамма), анализ частоты неблагоприятных исходов продемонстрировал, что летальность пациентов была сопоставима в подгруппах 1б и 2а (14,9% и 20,4% соответственно,  $p > 0,05$ ) и оказался значимо ниже в

подгруппе 2б — 5,8%, отличительной особенностью которых было внедрение в практику лечения NmAb (нейтрализующие моноклональные антитела).

Больные подгрупп 1б и 2а были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, срокам госпитализации от начала заболевания и большинству лабораторных показателей (таблица 27), а также частоте применения эффективных вариантов иммуномодулирующей терапии (96,5% и 99,1%, соответственно,  $p<0,16$ ), о чем подробнее описано в главе 5.

**Таблица 27 - Сравнение демографических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей в подгруппах 1б и 2а**

| Показатели                                                                      | Подгруппа 1б            | Подгруппа 2а          | P value  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Пол, жен/муж, абс. (%)                                                          | 208 (42,5%)/281 (57,5%) | 42 (38,9%)/66 (61,1%) | 0,487    |
| Возраст, годы (Me [IQR])                                                        | 63,00 [51,00; 71,00]    | 63,00 [52,00; 73,00]  | 0,554    |
| Индекс массы тела (Me [IQR])                                                    | 26,99 [23,53; 31,64]    | 27,62 [24,54; 30,38]  | 0,857    |
| Длительность диализной терапии, мес. (Me [IQR])                                 | 30,00 [8,00; 65,25]     | 48,00 [22,00; 86,00]  | <0,001   |
| День болезни (Me [IQR])                                                         | 5,00 [3,00; 7,00]       | 6,00 [4,00; 8,00]     | 0,036    |
| Индекс коморбидности                                                            | 6,3 ± 2,5               | 5,7 ± 1,9             | 0,019    |
| SpO <sub>2</sub> , % (Me [IQR])                                                 | 93,00 [90,00; 95,00]    | 94,00 [87,25; 95,00]  | 0,204    |
| Данные компьютерной томографии легких на момент госпитализации, абс. (%)        |                         |                       |          |
| 1-2                                                                             | 483/ 98,8%              | 02/ 93,5%             | $p<0,01$ |
| 3-4                                                                             | 6/ 1,2%                 | 7/ 6,5%               | $p<0,01$ |
| Частота трансформации стадии компьютерной томографии легких 1-2 в 3-4, абс. (%) | 149/ 30,8%              | 21/ 21%               | $p<0,05$ |
| Гемоглобин, г/л (Me [IQR])                                                      | 86,50 [72,00; 100,00]   | 90,00 [74,00; 103,25] | 0,127    |

***Продолжение таблицы 27 - Сравнение демографических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей в подгруппах 1b и 2a***

| <b>Показатели</b>                                                 | <b>Подгруппа 1b</b>      | <b>Подгруппа 2a</b>      | <b>P value</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Лейкоциты (min), 10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])                    | 2,90 [2,10; 3,80]        | 2,50 [1,68; 4,03]        | 0,074          |
| Лейкоциты (max), 10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])                    | 10,80 [7,80; 15,10]      | 11,55 [8,60; 15,93]      | 0,124          |
| Лимфоциты (min), 10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])                    | 0,50 [0,30; 0,70]        | 0,40 [0,20; 0,50]        | <0,001         |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Me [IQR])                         | 118,00 [82,00; 166,00]   | 116,50 [79,50; 147,25]   | 0,187          |
| Ферритин (max), мкг/мл (Me [IQR])                                 | 565,00 [280,50; 749,50]  | 517,50 [262,00; 847,00]  | 0,959          |
| С-реактивный белок max, мг/л (Me [IQR])                           | 66,00 [25,75; 139,20]    | 61,14 [22,45; 137,06]    | 0,824          |
| Альбумин, г/л (Me [IQR])                                          | 29,60 [26,60; 32,20]     | 31,60 [27,40; 33,50]     | 0,002          |
| Билирубин, мкмоль/л (Me [IQR])                                    | 11,65 [9,30; 14,80]      | 12,10 [9,80; 16,93]      | 0,163          |
| Аспартатаминотрансфераза при пост, МЕ/л (Me [IQR])                | 21,90 [16,12; 28,62]     | 22,00 [16,35; 27,65]     | 0,873          |
| Аспартатаминотрансфераза (max), МЕ/л (Me [IQR])                   | 38,95 [25,90; 64,33]     | 43,50 [26,65; 82,35]     | 0,164          |
| Аланинаминотрансфераза при пост, МЕ/л (Me [IQR])                  | 13,85 [9,12; 18,80]      | 12,30 [10,17; 18,38]     | 0,564          |
| Аланинаминотрансфераза (max), МЕ/л (Me [IQR])                     | 34,10 [19,90; 60,10]     | 38,60 [17,45; 64,75]     | 0,445          |
| Аспартатаминотрансфераза/Аланинаминотрансфераза по max (Me [IQR]) | 1,17 [0,86; 1,68]        | 1,17 [0,86; 1,93]        | 0,600          |
| Щелочная фосфатаза (max), Ед/л (Me [IQR])                         | 86,90 [69,00; 125,20]    | 75,70 [63,15; 94,55]     | <0,001         |
| Гамма-глутамилтрансфераза (max), Ед/л (Me [IQR])                  | 46,90 [28,50; 84,90]     | 44,15 [28,77; 64,85]     | 0,175          |
| Лактатдегидрогеназа при пост., Ед/л (Me [IQR])                    | 251,00 [206,00; 322,00]  | 246,00 [212,75; 308,00]  | 0,794          |
| Лактатдегидрогеназа (max), Ед/л (Me [IQR])                        | 356,00 [263,00; 506,50]  | 343,00 [288,65; 473,50]  | 0,854          |
| Фибриноген, г/л (Me [IQR])                                        | 6,15 [5,10; 7,16]        | 5,97 [5,11; 6,83]        | 0,485          |
| Д-димер, нг/мл (Me [IQR])                                         | 943,00 [512,75; 2316,00] | 599,00 [292,00; 1148,50] | <0,001         |

Пациенты подгруппы 1b отличались от подгруппы 2a более высокой коморбидностью, но менее выраженным поражением легких при поступлении в стационар, что в целом не отразилось на показателях их летальности.

Средний возраст пациентов в обеих подгруппах был одинаковым и составил 63 года, с небольшим перевесом преобладали мужчины (57,5% — подгруппа 1b и 61,1% — в подгруппе 2a). Также подгруппы значимо не различались по показателям ИМТ пациентов, индексу коморбидности, дню от начала заболевания COVID-19, SpO<sub>2</sub> и большинству лабораторных показателей, включая такие показатели как С-реактивный белок и ферритин. Однако в подгруппе 2a у пациентов наблюдался высокий стаж диализной терапии — 48,00 [22,00; 86,00] месяцев (против 30,00 [8,00; 65,25] месяцев в подгруппе 1b,  $p < 0,001$ ), более выраженное снижение уровня лимфоцитов, до минимального показателя — 0,40 [0,20; 0,50]  $10^9/\text{л}$  (против 0,50 [0,30; 0,70]  $10^9/\text{л}$  в подгруппе 1b,  $p < 0,001$ ) и более низкий уровень Д-димера — 599,00 [292,00; 1148,50] нг/мл (против 943,00 [512,75; 2316,00] нг/мл в подгруппе 1b,  $p < 0,001$ ).

С учетом отсутствия различий в исходах COVID-19 в подгруппах 1b и 2a, в которых применяли одинаковые подходы к лечению коронавирусной инфекции, анализ факторов риска неблагоприятного исхода был выполнен у этих больных в объединенной группе (таблица 28).

**Таблица 28 – Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей в зависимости от исхода заболевания COVID-19**

| Показатели                                                      | Пациенты (подгруппы 1b и 2a, суммарно) |                         | Р        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------|
|                                                                 | Живые                                  | Умершие                 |          |
| Возраст, годы<br>(Me [IQR])                                     | 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.<br>(Me [IQR])                    | 30,00 [9,00; 66,00]                    | 48,00 [17,00; 97,25]    | 0,024*   |
| День болезни<br>(Me [IQR])                                      | 5,00 [3,00; 8,00]                      | 5,00 [3,00; 7,00]       | 0,318    |
| Индекс коморбидности<br>(Me [IQR])                              | 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<br>(Me [IQR])                                   | 89,00 [75,00; 101,00]                  | 75,50 [62,25; 85,75]    | < 0,001* |
| Лейкоциты (min при поступлении), 10 <sup>9</sup> /л, (Me [IQR]) | 2,70 [2,00; 3,70]                      | 2,90 [2,00; 4,50]       | 0,109    |
| Лейкоциты (max), 10 <sup>9</sup> /л, (Me [IQR])                 | 10,35 [7,62; 13,70]                    | 18,00 [12,40; 25,30]    | < 0,001* |
| Лимфоциты (min при поступлении), 10 <sup>9</sup> /л, (Me [IQR]) | 0,50 [0,30; 0,70]                      | 0,20 [0,15; 0,50]       | < 0,001* |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л, (Me [IQR])                      | 127,00 [93,00; 168,00]                 | 68,00 [31,50; 100,50]   | < 0,001* |
| Ферритин (max), мкг/нл, (Me [IQR])                              | 546,00 [269,50; 754,50]                | 639,00 [315,75; 815,00] | 0,125    |
| С-реактивный белок max, мг/л, (Me [IQR])                        | 54,95 [21,80; 121,27]                  | 148,64 [81,91; 237,73]  | < 0,001* |
| Альбумин, г/л<br>(Me [IQR])                                     | 30,70 [27,90; 33,20]                   | 24,80 [22,15; 27,50]    | < 0,001* |
| Билирубин, мкмоль/л<br>(Me [IQR])                               | 11,20 [9,10; 14,00]                    | 17,10 [12,80; 23,20]    | < 0,001* |
| Аспартатаминотрансфераза при пост, МЕ/л, (Me [IQR])             | 21,25 [15,88; 27,62]                   | 26,00 [21,60; 33,90]    | 0,014*   |

**Продолжение таблицы 28 – Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей в зависимости от исхода заболевания COVID-19**

| Показатели                                                         | Пациенты (подгруппы 1b и 2a, суммарно) |                         | Р        |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------|
|                                                                    | Живые                                  | Умершие                 |          |
| Аспаратаминотрансфераза (max), МЕ/л, (Ме [IQR])                    | 38,30 [24,52; 62,02]                   | 59,00 [32,80; 135,25]   | < 0,001* |
| Аланинаминотрансфераза при пост, МЕ/л, (Ме [IQR])                  | 13,00 [9,80; 18,95]                    | 13,35 [9,05; 17,12]     | 0,666    |
| Аланинаминотрансфераза (max), МЕ/л, (Ме [IQR])                     | 34,40 [19,80; 60,10]                   | 33,90 [19,65; 67,90]    | 0,565    |
| Аспаратаминотрансфераза /Аланинаминотрансфераза по max, (Ме [IQR]) | 1,12 [0,83; 1,57]                      | 1,75 [1,15; 2,55]       | < 0,001* |
| Щелочная фосфатаза (max), Ед/л, (Ме [IQR])                         | 82,60 [66,50; 109,60]                  | 113,80 [75,65; 157,40]  | < 0,001* |
| Гамма-глутамилтрансфераза (max), Ед/л, (Ме [IQR])                  | 43,70 [26,50; 73,85]                   | 65,10 [38,42; 129,65]   | < 0,001* |
| Лактатдегидрогеназа при пост., Ед/л, (Ме [IQR])                    | 246,00 [206,00; 308,75]                | 285,00 [225,50; 344,50] | 0,004*   |
| Лактатдегидрогеназа (max), Ед/л, (Ме [IQR])                        | 332,50 [255,50; 439,00]                | 606,00 [444,50; 785,50] | < 0,001* |
| Фибриноген, г/л (Ме [IQR])                                         | 6,10 [5,12; 7,07]                      | 5,94 [4,90; 7,33]       | 0,838    |

Умершие больные по сравнению с пациентами с благоприятным исходом были старше по возрасту, а также имели более высокий ИК и более продолжительный стаж диализной терапии. У них оказались достоверно ниже уровни гемоглобина, лимфоцитов (при поступлении), тромбоцитов, альбумина и, наоборот, более высокими были показатели лейкоцитов, СРБ, ЛДГ и Д-димера, а также частота повышения прокальцитонина (таблица 29) .

Пациенты с неблагоприятным исходом отличались более тяжелым течением пневмонии при поступлении в стационар, у них достоверно чаще наблюдались КТ-3 и КТ-4.

**Таблица 29 - Категориальные переменные в зависимости от наступления неблагоприятного исхода**

| Показатели                                           | Категории     | Все пациенты<br>(подгруппы 1b и 2a, суммарно) |             | Р       |
|------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|-------------|---------|
|                                                      |               | Выписка, n                                    | Смерть, n   |         |
| SpO <sub>2</sub>                                     | >94%          | 303 (60,4%)                                   | 93 (100,0%) | <0,001* |
|                                                      | <94%          | 199 (39,6%)                                   | 0 (0,0%)    |         |
| Полимеразная цепная реакция                          | положительный | 430 (85,7%)                                   | 90 (94,7%)  |         |
| Компьютерная томография легких, исходное, стадии 0-4 | 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%)    |         |
| Компьютерная томография легких                       | 0             | 6 (1,2%)                                      | 1 (1,1%)    | 1,000   |
| Компьютерная томография легких                       | 1-2           | 491 (97,8%)                                   | 86 (90,5%)  | <0,001* |
| Компьютерная томография легких                       | 3-4           | 5 (1,0%)                                      | 8 (8,4%)    | <0,001* |
| Компьютерная томография легких прогресс.             | наличие       | 300 (59,8%)                                   | 85 (89,5%)  | <0,001* |
| Прокальцитонин                                       | >0,49 нг/мл   | 340 (81,7%)                                   | 86 (96,6%)  | <0,001* |

Кроме того, у пациентов с неблагоприятным исходом достоверно чаще наблюдалось прогрессирование легочного поражения по данным КТ-1 и КТ-2 до стадии КТ-3 и КТ-4. У умерших пациентов наблюдалось более выраженное снижение SpO<sub>2</sub>  $p < 0,001$  как следствие.

Для определения вероятности неблагоприятного исхода заболевания COVID-19 в подгруппах 1b и 2a в зависимости от факторов: длительность диализной терапии, ИК,



уровень лейкоцитов крови (max), уровень тромбоцитов, СРБ max, наличие прогрессирования КТ-картины — была разработана прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии (многофакторный анализ предикторов развития летального исхода) [Christodoulou E., 2019].

Наблюдаемую зависимость можно описать формулой (1) и формулой (2):

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\% , \quad (1),$$

$$z = -6,454 + 0,01 \times \Phi_1 + 0,284 \times \Phi_2 + 0,152 \times \Phi_3 - 0,02 \times \Phi_4 + 0,005 \times \Phi_5 + 1,761 \times \Phi_6 \quad (2),$$

где Р — вероятность летального исхода,  $e^{-z}$  — экспоненциальная функция (е — число Эйлера равно 2,718; z — регрессионное уравнение);  $\Phi_1$  — длительность заместительной почечной терапии ПГД;  $\Phi_2$  — индекс коморбидности;  $\Phi_3$  — уровень лейкоцитов (max);  $\Phi_4$  — уровень тромбоцитов;  $\Phi_5$  — уровень СРБ max;  $\Phi_6$  — наличие прогрессирования КТ-картины пневмонии.

Также была разработана прогностическая модель для определения вероятности летального исхода у пациентов в зависимости от лабораторных показателей. Наблюдаемая зависимость описывается формулой (1) и формулой (3):

$$z = 20,515 - 0,952 \times \Phi_1 + 0,437 \times \Phi_2 + 0,328 \times \Phi_3 - 0,025 \times \Phi_4 + 2,076 \times \Phi_5 + 0,011 \times \Phi_6 \quad (3),$$

где Р — вероятность наличия летального исхода;  $e^{-z}$  — экспоненциальная функция (е — число Эйлера равно 2,718; z — регрессионное уравнение);  $\Phi_1$  — уровень альбумина;  $\Phi_2$  — уровень прокальцитонина;  $\Phi_3$  — индекс коморбидности;  $\Phi_4$  — длительность заместительной почечной терапии ПГД;  $\Phi_5$  — наличие прогрессирования КТ-картины пневмонии;  $\Phi_6$  — уровень СРБ.

В таблице 30 представлен многофакторный анализ предикторов развития летального исхода у пациентов.

**Таблица 30 – Связь предикторов с вероятностью выявления неблагоприятного исхода заболевания**

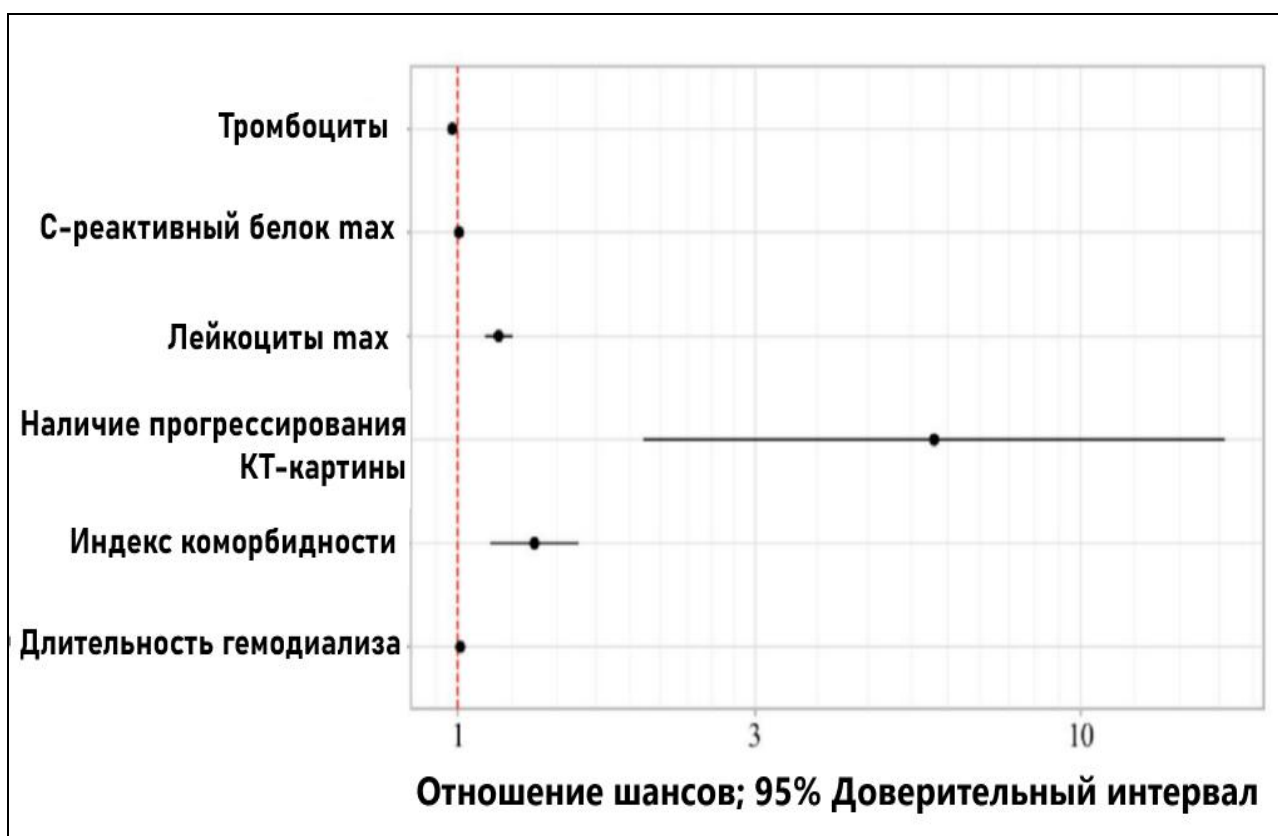
| Предикторы                                  | Нескорректированное**                        |          | Скорректированное***                         |          |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|----------|----------------------------------------------|----------|
|                                             | Отношение шансов; 95% Доверительный интервал | Р        | Отношение шансов; 95% Доверительный интервал | Р        |
| Длительность диализной терапии              | 1,004; 1,000 – 1,008                         | 0,051    | 1,010; 1,004 – 1,016                         | 0,001*   |
| Индекс коморбидности                        | 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*   |
| Компьютерная томография прогресс. (наличие) | 4,521; 2,090 – 9,786                         | < 0,001* | 5,820; 1,988 – 17,047                        | 0,001*   |

\* — влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ );

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

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

Исходя из полученных данных следует, что 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 4).

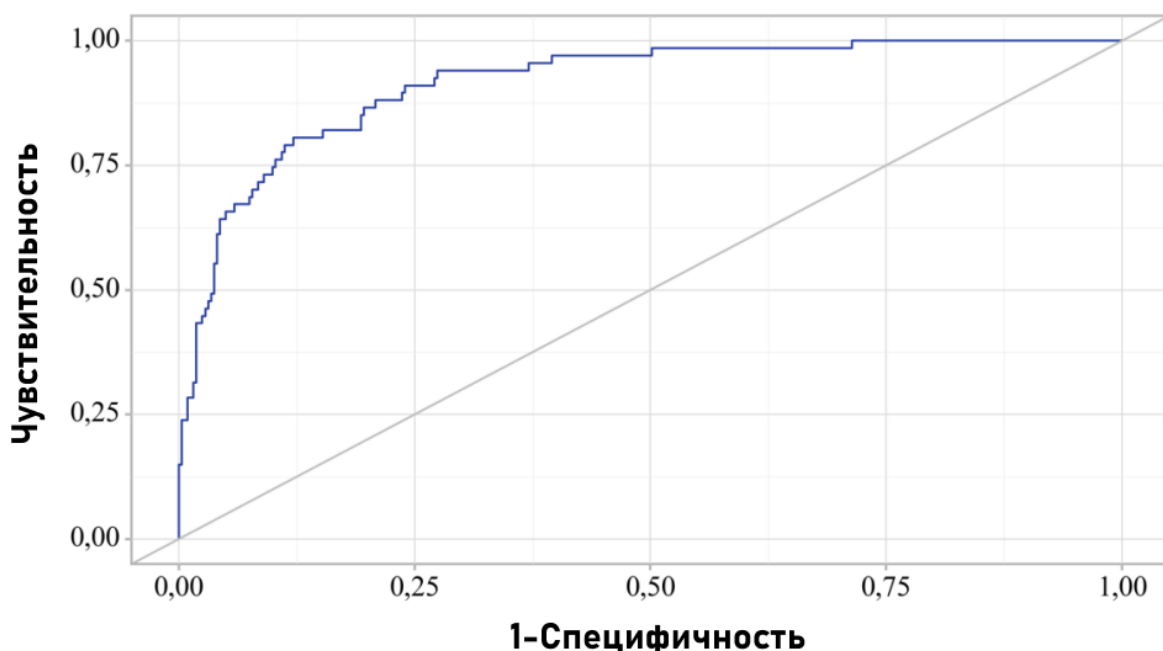


**Рисунок 4 - Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов исхода (подгруппы 1b и 2a)**

Шансы неблагоприятного исхода увеличивались:

- при увеличении ИК на 1 — в 1,329 раза;
- при увеличении уровня лейкоцитов (max) на  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  — в 1,164 раза;
- при наличии прогрессирования КТ- картины — в 5,820 раза.

При оценке зависимости вероятности наступления неблагоприятного исхода от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 5.



***Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного исхода от значения логистической функции  $P$  (подгруппы 1b и 2a)***

Площадь под ROC-кривой составила  $0,915 \pm 0,024$  с 95% ДИ: 0,868–0,962. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

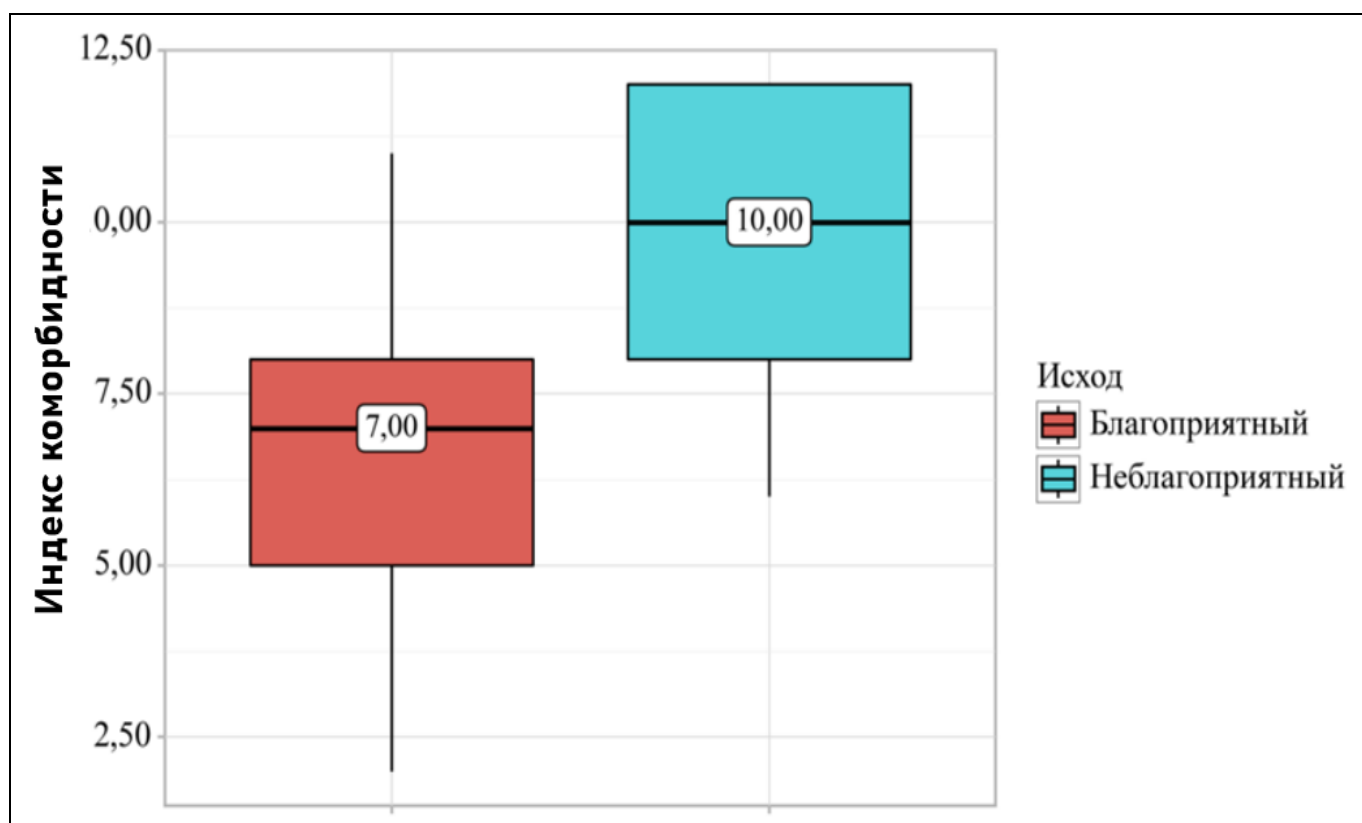
Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,227. Неблагоприятный исход прогнозировался при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,6% и 87,9%, соответственно.

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

#### **4.4 Особенности клинического течения COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом в период циркуляции штамма «Омикрон»**

Когорта пациентов (n=183; группа 3), получающих лечение гемодиализом, в период циркуляции штамма «Омикрон», как и больные предыдущих этапов, относились к старшей возрастной группе — 65 [57,00; 74,00] лет, с продолжительностью лечения ГД — 45,00 [16,00; 84,50] месяцев. Их отличительной особенностью была ранняя госпитализация, в среднем в течение 2 суток от появления первых симптомов болезни, что было достоверно меньше, чем во все предыдущие периоды (группы 1 и 2) ( $p < 0,001$ ). В связи с этим почти у 75% (137 из 183) больных отсутствовали изменения в легких (КТ-0). КТ-1 был выявлен 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, соответствовавшая стадии КТ-3. Прогрессирование легочной патологии имело место у 3,3% (6 из 183) пациентов. Сатурация кислородом была снижена 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). Наиболее значимым прогностическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом, у этих больных был индекс коморбидности (рисунок 6).



**Рисунок 6 – Сравнение индекса коморбидности у больных на гемодиализе 3 группы с благоприятным и неблагоприятным исходом**

При анализе зависимости исходных характеристик пациентов, которые могли влиять на неблагоприятный исход, было выявлено, что показатель индекса коморбидности был статистически значимо выше у умерших пациентов в группе 3, чем у пациентов с благоприятным исходом заболевания COVID-19 — 10 [8,00-12,00] vs. 7 [5,00-8,00] соответственно,  $p < 0,001$ .

При анализе зависимости исходной картины пневмонии (по КТ) и исхода заболевания (таблица 31) было выявлено, что из 9 пациентов, имевших неблагоприятный исход, у 5 при поступлении не было признаков пневмонии (КТ-0), а у 4 больных выраженность изменений соответствовала КТ-1.

**Таблица 31 – Анализ исхода картины пневмонии по данным компьютерной томографии**

| Исход              | Компьютерная томография (стадии 0-4) |    |   |   | Р     |
|--------------------|--------------------------------------|----|---|---|-------|
|                    | 0                                    | 1  | 2 | 3 |       |
| Благоприятный, n   | 132                                  | 36 | 5 | 1 | 0,393 |
| Неблагоприятный, n | 5                                    | 4  | 0 | 0 |       |

Причиной смерти у 9 пациентов был сепсис, в одном случае сепсис в сочетании с ОРДС.

В отличие от пациентов более раннего периода пандемии в этой группе не удалось выявить связь неблагоприятного исхода болезни со степенью поражения легких по данным КТ, поскольку в условиях циркуляции штамма «Омикрон» частота развития вирусной пневмонии была незначительной, а причиной летальных исходов были, как правило, бактериальные инфекции внелегочной локализации.

#### **4.5 Сравнительный анализ особенностей течения и исходов в разные периоды пандемии COVID-19 у пациентов на гемодиализе**

Выживаемость пациентов на ПГД на разных сроках пандемии различалась (таблица 32 и таблица 33).

**Таблица 32 - Исходы COVID-19 в группах больных в зависимости от периода пандемии**

| Исход                     | Группы, n                        |                                 |                                  | Р                                           |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
|                           | 1, n=720<br>(уханьский<br>штамм) | 2, n=177<br>(штамм<br>«Дельта») | 3, n=183<br>(штамм<br>«Омикрон») |                                             |
| Благоприятный,<br>n (%)   | 575 (79,9)                       | 151 (85,3)                      | 174 (95,1)                       | < 0,001<br>p1–3<br><0,001<br>p2–3<br>=0,004 |
| Неблагоприятный,<br>n (%) | 145 (20,1)                       | 26 (14,7)                       | 9 (4,9)                          |                                             |

Показатель летальности был сопоставимым у больных в группах 1 и 2, которых условно принимали за инфицированных уханьским и «Дельта» штаммами (20,1% и 14,7%, соответственно), в то время как у пациентов более позднего периода пандемии — во время циркуляции штамма «Омикрон» (группа 3) — число умерших было статистически значимо меньше (4,9%).

В выделенных в зависимости от сроков инфицирования доминировавших штаммов SARS-CoV-2 подгруппах частота неблагоприятных исходов оказалась наиболее высокой в подгруппе 1а (ранний уханьский период) и достигала 31,2% (таблица 33).

**Таблица 33 - Исходы COVID-19 в подгруппах больных**

| 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<br>1а-1б <0,001<br>1а-3 <0,001<br>1б-3 = 0,003<br>2а-2б = 0,038<br>2а-3 <0,001 |
| Неблагоприятный, n (%) | 72 (31,2)    | 73 (14,9)  | 9 (4,9)    | 4 (5,8)   | 9 (4,9)    |                                                                                        |

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

В таблицах 34 и 35 представлены клинико-инструментальные данные ГД-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, достигавшей 86,1% против 69,9%, 39,8%, 18,8% и 3,3% в подгруппах 1б, 2а, 2б и группе 3 соответственно.



**Таблица 34 – Клинико-лабораторные показатели пациентов на гемодиализе**

| Показатели                                     | Пациенты (подгруппы)   |                        |                        |                        |                        | P value                                                                                                           |
|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | 1а (n=231)             | 1б (n=489)             | 2а (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<br>(Me [IQR])                    | 63,0<br>[52,0;71,5]    | 63,0<br>[51,0;71,0]    | 63,0<br>[52,0;73,0]    | 58,0<br>[43,0;66,0]    | 65,0<br>[57,0;74,0]    | 0,006*<br>p3-2б=0,003                                                                                             |
| Индекс массы<br>тела (Me [IQR])                | 27,50<br>[23,79;31,59] | 26,99<br>[23,53;31,64] | 27,62<br>[24,54;30,38] | 25,51<br>[22,54;29,72] | 26,51<br>[23,45;29,68] | 0,107                                                                                                             |
| Длительность<br>гемодиализа,<br>мес.(Me [IQR]) | 30,0<br>[12,0;66,5]    | 30,0<br>[8,0; 65,25]   | 48,0<br>[22,0;86,0]    | 50,0<br>[25,0;118,0]   | 45,0<br>[16,0;84,50]   | < 0,001*<br>p2а –1а = 0,034<br>p2б-1а = 0,031<br>p3-1а= 0,034<br>p2а-1б = 0,005<br>p2б-1б = 0,005<br>p3-1б= 0,002 |

*Продолжение таблицы 34 – Клинико-лабораторные показатели пациентов на гемодиализе*

| Показатели                                                 | Пациенты (подгруппы) |                     |                       |                       |                      | P value                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | 1a (n=231)           | 1б (n=489)          | 2a (n=108)            | 2б (n=69)             | 3 (n=183)            |                                                                                                                                               |
| Длительность болезни на момент поступления, дни (Me [IQR]) | 5,0<br>[3,0; 7,0]    | 5,0<br>[3,0; 7,0]   | 6,0<br>[4,0; 8,0]     | 5,0<br>[3,0; 5,25]    | 2,0<br>[1,0; 4,0]    | < 0,001*<br>p2a-1a= 0,010<br>p3-1a< 0,001<br>p3-1б< 0,001<br>p3-2a< 0,001<br>p3-2б< 0,001                                                     |
| Индекс коморбидности (Me [IQR])                            | 7,0<br>[5,0; 9,0]    | 6,0<br>[4,0; 8,0]   | 6,0<br>[4,75; 7,0]    | 5,0<br>[4,0; 7,0]     | 7,0<br>[5,0; 8,0]    | < 0,001*<br>p1a-1б= 0,004<br>p1a-2a< 0,001<br>p1a-2б< 0,001<br>p1б-2б= 0,012<br>p3-2a= 0,004<br>p3-2б< 0,001                                  |
| SpO2, % (Me [IQR])                                         | 91,0<br>[65,5; 93,0] | 93,0<br>[90,0;95,0] | 94,0<br>[87,25; 95,0] | 95,0<br>[94,0; 97,00] | 96,0<br>[95,0; 97,0] | < 0,001*<br>p1a-1б< 0,001<br>p1a-2a< 0,001<br>p1a-2б< 0,001<br>p1a-3< 0,001<br>p1б-2б< 0,001<br>p1б-3< 0,001<br>p2a-2б< 0,001<br>p2a-3< 0,001 |

Обращало на себя внимание, что в подгруппе 2а, не отличавшейся от подгруппы 1б по возрасту, ИК и срокам госпитализации от начала болезни, по данным КТ чаще отмечали распространенную патологию в легких при поступлении в стационар (6,5% vs. 1,2%, соответственно,  $p<0,01$ ), так же как и потребность в ИВЛ (23,1% vs. 14,9% соответственно,  $p<0,037$ ). Особенностью группы 3, при выраженной коморбидности, сопоставимой с коморбидностью больных в подгруппе 1а, являлась более ранняя госпитализация от начала болезни (2 суток vs. 5 и 6 суток в других подгруппах) с относительно редким (менее, чем у 25% больных) и незначительным поражением легких (преимущественно КТ-1).

**Таблица 35 - Анализ категориальных характеристик пациентов в подгруппах по срокам заболевания COVID-19 (абс. (%))**

| Показатели                                                                              | Категории | Подгруппы пациентов |                |               |               |                | P value                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         |           | 1a (n=231)          | 1б (n=489)     | 2a (n=108)    | 2б (n=69)     | 3 (n=183)      |                                                                                                                                                                         |
| SpO2                                                                                    | < 94 %    | 200<br>(86,6%)      | 336<br>(68,7%) | 60<br>(56,6%) | 20<br>(29,0%) | 38<br>(20,8%)  | < 0,001*<br>p1a-1б < 0,001<br>p1a-2a < 0,001<br>p1a-2б < 0,001<br>p1a-3 < 0,001<br>p1б-2a = 0,033<br>p1б-2б < 0,001<br>p1б-3 < 0,001<br>p2a-2б = 0,001<br>p2a-3 < 0,001 |
| Степень выраженности пневмонии по данным компьютерной томографии легких при поступлении | 0         | 0<br>(0 %)          | 4<br>(1%)      | 3<br>(2,8%)   | 15<br>(21,7%) | 137<br>(74,9%) | < 0,001*<br>p1a-2б < 0,001<br>p1a-3 < 0,001<br>p1б-2б < 0,001<br>p1б-3 < 0,001<br>p2a-2б < 0,001<br>p2a-3 < 0,001<br>p2б-3 < 0,001                                      |

**Продолжение таблицы 35 - Анализ категориальных характеристик пациентов в подгруппах по срокам заболевания COVID-19 (абс. (%))**

| Показатели                                                                                                 | Категории | Подгруппы пациентов |                |               |               |               | P value                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                            |           | 1a (n=231)          | 1б (n=489)     | 2a (n=108)    | 2б (n=69)     | 3 (n=183)     |                                                                                                                                                                                |
| Степень выраженности пневмонии по данным компьютерной томографии легких при поступлении                    | 1         | 117<br>(50,6%)      | 321<br>(65,6%) | 69<br>(63,9%) | 44<br>(63,8%) | 40<br>(21,9%) | < 0,001*<br>p1a-1б< 0,001<br>p1a-3< 0,001<br>p1б-3< 0,001<br>p2a-3< 0,001<br>p2б-3< 0,001                                                                                      |
|                                                                                                            | 2         | 103<br>(44,6%)      | 158<br>(32,3%) | 29<br>(26,9%) | 9<br>(13,0%)  | 5<br>(2,7%)   | < 0,001*<br>p1a-1б= 0,008<br>p1a-2a= 0,008<br>p1a-2б< 0,001<br>p1a-3< 0,001<br>p1б-2б= 0,006<br>p1б-3< 0,001<br>p2a-3< 0,001<br>p2б-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*<br>p1б-2a< 0,001                                                                                                                                                      |
| Прогрессирование выраженности пневмонии по данным компьютерной томографии легких в процессе госпитализации | Наличие   | 199<br>(86,1%)      | 342<br>(69,9%) | 43<br>(39,8%) | 13<br>(18,8%) | 6<br>(3,3%)   | < 0,001*<br>p1a-1б< 0,001<br>p1a-2a< 0,001<br>p1a-2б< 0,001<br>p1a-3< 0,001<br>p1б-2a< 0,001<br>p1б-2б< 0,001<br>p1б-3< 0,001<br>p2a-2б= 0,003<br>p2a-3< 0,001<br>p2б-3< 0,001 |

В таблице 36 представлен анализ причин смерти в подгруппах пациентов.

**Таблица 36 - Анализ причин смерти в подгруппах пациентов**

| Причина смерти                               | Подгруппы пациентов, n |           |           |          |                  |
|----------------------------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------|------------------|
|                                              | 1а (n=72)              | 1б (n=73) | 2а (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%   | 1/ 25%   | 8/ 88,9%         |

Основной причиной смерти больных был острый респираторный дистресс-синдром, на долю которого в подгруппе 1а приходилось 87,5% (63 из 72 пациентов); 76,7% в подгруппе 1б (56 из 73 пациентов); 81,8% в подгруппе 2а (18 из 22 пациентов) и 50% в подгруппе 2б (2 из 4 пациентов) и 11,1,3% - в группе 3. Фатальный сепсис в сравниваемых подгруппах был констатирован в 0,4% (1 человек); 13,7% (10 человек); 9,1% (2 человека) и 25% (1 человек) соответственно. В группе 3 причиной смерти у 9 пациентов был сепсис, у 1 пациента из них — в сочетании с ОРДС. Следует отметить, что госпитализация этих больных была связана главным образом с активностью инфекционных процессов (катетер-ассоциированная инфекция, активный пиелонефрит) на фоне минимальных проявлений COVID-19.

Таким образом, течение COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом, отличалось высокой частотой неблагоприятных исходов, которая в целом за весь анализируемый период составила 16,7%. На раннем этапе циркуляции уханьского штамма SARS-CoV-2 летальность достигала

31,2%. Позднее этот показатель снизился до 14,9% и достоверно не отличался от частоты неблагоприятных исходов в раннем периоде доминирования штамма «Дельта» — 20,4%. В позднем периоде циркуляции штамма «Дельта» и во время распространения штамма «Омикрон» снижение летальности было еще более значительным и составило 5,8% и 4,9% соответственно. Несмотря на сопоставимую на всех этапах пандемии частоту исходно тяжелого поражения легких (КТ 3-4), доля больных с прогрессирующим течением пневмонии (из КТ 1-2 в КТ 3-4) на фоне терапии неуклонно снижалась с каждым последующим периодом наблюдения. Анализ факторов, ассоциированных с летальным исходом, продемонстрировал связь с возрастом старше 60 лет, высоким индексом коморбидности, длительным стажем диализного лечения и тяжестью течения COVID-19. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались высокие уровни лейкоцитов, индекс коморбидности и прогрессирование КТ 1-2 в КТ 3-4 за время госпитализации.

Зависимость исходов COVID-19 от проводившейся терапии на разных этапах пандемии представлена в главе 5.

## **ГЛАВА 5. ТРАНСФОРМАЦИЯ ПОДХОДОВ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПАНДЕМИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ**

### **5.1 Анализ эффективности и безопасности отдельных методов лечения COVID-19 у больных на гемодиализе:**

**применение тоцилизумаба, терапевтического плазмообмена, ремдесивира, вируснейтрализующих моноклональных антител**

Терапевтическая тактика у больных с тяжелым течением COVID-19 долгое время являлась предметом дискуссии, однако были достигнуты определенные понимания этапности течения болезни. Во время первого периода заболевания первично выступали проявления, связанные с непосредственным воздействием вируса, что определяло необходимость применения противовирусной терапии. Во второй период, так называемый воспалительный, тяжесть течения определялась признаками «цитокинового шторма», где целесообразно рассматривать применение иммуносупрессивной/ иммуномодулирующей терапии. Третий период характеризовался развитием тяжелых нарушений коагуляционного статуса с развитием полиорганной недостаточности [Фролова Н.Ф., 2021].

#### ***5.1.1 Применение блокатора интерлейкина -6 (тоцилизумаба) при лечении COVID-19 у больных, получавших лечение гемодиализом***

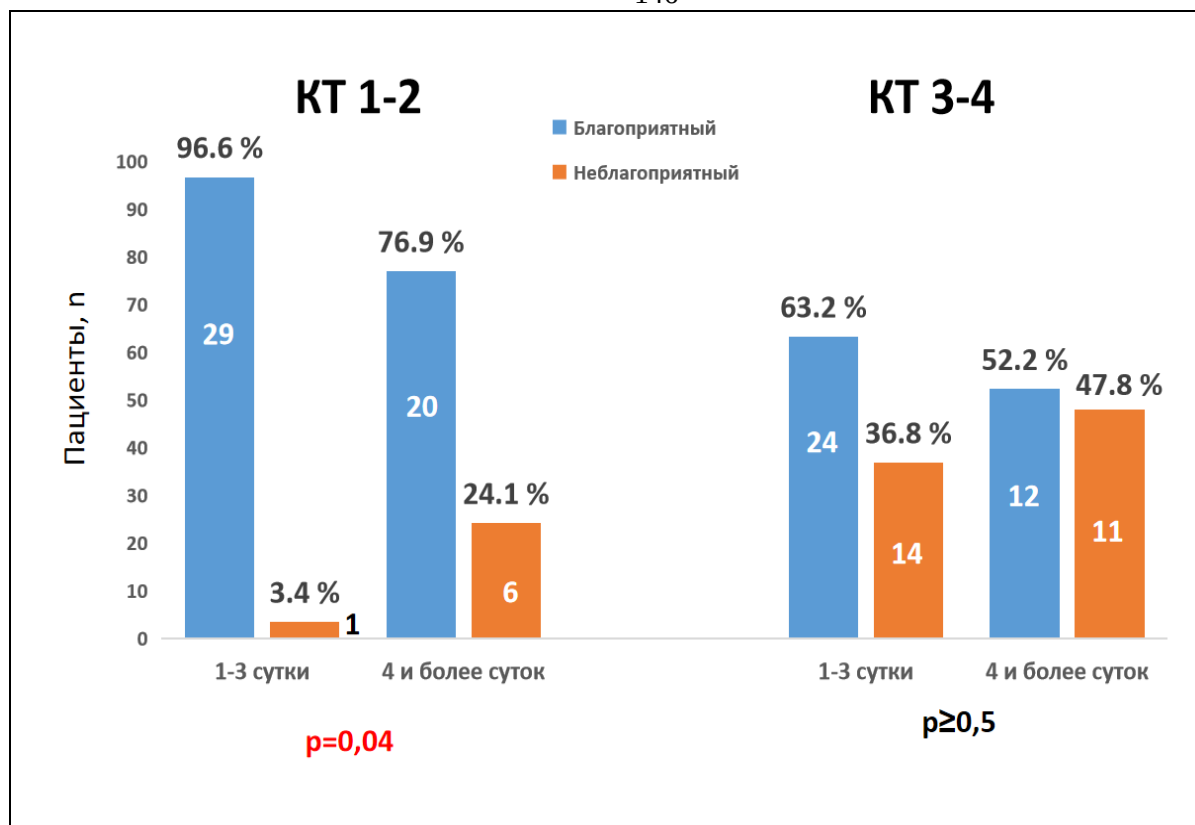
Важной задачей являлось воздействие на вторую фазу развития заболевания — подавление «цитокинового шторма», для чего в общей популяции применялись моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах течения COVID-19. Применение последних у пациентов с ХБП было спорным с учетом отсутствия



показаний к применению этого препарата и оптимальных сроках его введения. На момент лечения больных с ХБП, заразившихся SARS-CoV-2, отсутствовали сведения о действии антагонистов ИЛ6 при COVID-19 у данной категории больных. Согласно инструкции по применению препарата, заболевания почек не влияют на фармакокинетические показатели, однако специальных исследований по его действию у больных с почечной недостаточностью не проводилось. В случаях легкого нарушения функции почек, как указано в инструкции, коррекция дозы препарата не требовалась. Лишь в единичных литературных источниках встречается упоминание о применении тоцилизумаба у пациентов на гемодиализе и после трансплантации почки, авторами отмечен некоторый положительный эффект от применения тоцилизумаба.

На первом этапе пандемии моноклональные антицитокиновые препараты применялись в минимальных дозах, подобранных эмпирически, что было связано с неопределенностью показаний к их назначению при ХБП и с отсутствием опыта подобного лечения у данной категории больных. Это способствовало использованию существенно более низких доз тоцилизумаба (от минимальных доз 0,5–6 мг/кг массы тела) в сравнении с рекомендуемыми фирмой-изготовителем для лечения ревматологических заболеваний [Фролова Н.Ф., 2021].

На рисунке 7 представлена эффективность применения блокаторов рецептора ИЛ6 в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом SARS-CoV-2 в зависимости от срока назначения препарата и результатов КТ.



**Рисунок 7 - Эффективность применения блокаторов рецептора интерлейкина-6 в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходами SARS-CoV-2 в зависимости от срока назначения препарата и результатов компьютерной томографии**

Были обследованы 117 пациентов (74 мужчины и 43 женщины) с высоким ИК ( $7,0 \pm 2,7$ ), средний возраст —  $61,7 \pm 14,7$ , длительность ПГД —  $30,0$  [12; 68] месяцев. Легкая и средняя степень поражения легких КТ 1-2 выявлена у 56 пациентов, тяжелая или крайне тяжелая (КТ 3-4) — у 61 пациента. Была выявлена статистически достоверная связь между назначением тоцилизумаба в первые 3 суток госпитализации с благоприятным исходом инфекции у больных с КТ-1 и КТ-2. Из 29 (96,6%) пациентов со степенью КТ-1 и КТ-2, получавших тоцилизумаб в первые 3 суток после госпитализации, умер 1 (3,4%) пациент, а из 20 (76,9%) больных, которым назначали этот же препарат в более поздние сроки, умерли 6 (24,1%) пациентов,  $p=0,04$ . У больных с КТ-3 и КТ-4 была обнаружена лишь тенденция к снижению числа неблагоприятных исходов болезни при назначении тоцилизумаба в первые 3 суток после госпитализации — умерли 14 (36,8%) из 38 пациентов. В подгруппе пациентов, которым этот

препарат назначили позднее, из 23 больных у 11 — летальный исход (47,8%),  $p > 0,05$ .

Тоцилизумаб вводился внутривенно капельно, после сеанса гемодиализа, постинъекционных осложнений не было зафиксировано.

Применение тоцилизумаба у больных COVID-19 с начальными стадиями поражения легких (КТ 1-2) позволило статистически значимо снизить частоту неблагоприятных исходов по сравнению с его применением у больных с более продвинутыми стадиями легочного процесса (КТ 3-4) или на более поздних сроках развития заболевания.

### ***5.1.2 Применение терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек***

Учитывая доказанную эффективность терапевтического плазмообмена (ТПО) при таких серьезных заболеваниях, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица), ANCA-васкулит и синдром Гудпасчера, которые могут проявляться быстро прогрессирующим гломерулонефритом, легочными кровотечениями, атипичным гемолитико-уремическим синдромом и другими вторичными тромботическими микроангиопатиями (ТМА), мы предположили, что ТПО может быть эффективным дополнением к лечению COVID-19 у пациентов, находившихся на гемодиализе, особенно в случае средне-тяжелого и тяжелого течения болезни [Фролова Н.Ф., 2022].

Был проведен анализ, включавших 162 пациента, получавших лечение гемодиализом, с тяжелым течением COVID-19. Наиболее частыми причинами тХБП являлись СД и хронический гломерулонефрит, реже — поликистоз почек, ANCA-васкулит, еще реже — ишемическая нефропатия, амилоидоз и миеломная нефропатия. Лечение COVID-19 проводилось в соответствии с

Временными рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [Временные методические рекомендации Минздрава России, 2020, 2021].

Некоторые пациенты получали противовирусную терапию, включающую лопинавир (200 мг в сутки), бустированный ритонавиром (50 мг в сутки), в сочетании с гидроксихлорохином (200 мг в сутки) и антибиотиками. Кроме того, за четыре часа до сеанса ГД назначали ремдесивир в дозировке 100 мг. Также в большинстве случаев использовался антагонист рецепторов ИЛ6 тоцилизумаб. Его вводили внутривенно в дозе 6-8 мг/кг однократно или дважды с интервалом в 24 часа. Всем пациентам для профилактики тромботических осложнений были назначены препараты низкомолекулярного гепарина [Фролова Н.Ф., 2022].

Пациенты с тяжелой формой COVID-19 были разделены на две подгруппы. Основная группа состояла из 81 пациента, из них 61,7% мужчин. Средний возраст пациентов составил 66 лет (от 54 до 73 лет). Эти пациенты проходили комплексную терапию COVID-19, которая включала один или несколько сеансов ТПО. Контрольная группа включала 73 пациента, среди которых 57,5% мужчин. Средний возраст участников составлял 68 лет (от 61 до 73). В рамках лечения эти пациенты не получали терапию с использованием ТПО [Фролова Н.Ф., 2022].

Исходные характеристики пациентов, такие как возраст, уровни СРБ, ферритина, количество лейкоцитов и тромбоцитов, в обеих группах не отличались. Единственным обнаруженным различием было то, что в группе с ТПО исходный уровень ЛДГ был ниже, хотя и значительно выше нормальных значений. При поступлении состояние всех больных было примерно одинаково тяжелым и оценивалось по шкале SOFA с медианой 6,5 [5,0–8,0] баллов в группе с ТПО и 6,0 [5,0–8,0] баллов в контрольной группе. Это позволило отнести обе группы к одной прогностической категории (таблица 37).

**Таблица 37 - Исходные характеристики пациентов на программном гемодиализе с COVID-19, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) терапевтический плазмообмен**

| Показатели                            |   | Пациенты с COVID-19         |                             | p      |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|--------|
|                                       |   | Группа 1                    | Группа 2                    |        |
| Возраст, лет                          |   | 66,0 [54 - 73]              | 68,0 [61,0; 73,0]           | 0,116  |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л             |   | 318,0 [269,3- 451,7]        | 457,0 [323,0-638,0]         | 0,001* |
| Ферритин, мкг/нл                      |   | 574,5 [328,75- 762,25]      | 595,0 [373,0 – 700,0]       | 0,981  |
| С-реактивный белок, мг/л              |   | 111,94 [40,71 – 172,51]     | 124,05 [85,08; 207,50]      | 0,136  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л         |   | 5,90 [3,70 – 8,10]          | 6,20 [3,80 – 11,20]         | 0,476  |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л        |   | 163,00<br>[125,00 – 211,00] | 148,00<br>[120,00 – 215,00] | 0,541  |
| SOFA, балл                            |   | 6,5 [5,0 - 8,0]             | 6,0 [5,0; 8,0]              | 0,739  |
| Стадия компьютерной томографии легких | 1 | 3 (3,3%)                    | 9 (12,3%) *                 | 0,009* |
|                                       | 2 | 27 (30,4%)                  | 25 (34,2%)                  |        |
|                                       | 3 | 40 (44,9%)                  | 25 (34,2%) *                |        |
|                                       | 4 | 19 (21,3%)                  | 14 (19,2%)                  |        |

В целом, согласно результатам компьютерной томографии, исходная картина пневмонии в первой группе пациентов была более серьезной, чем во второй. В обеих группах примерно в одной трети случаев было обнаружено поражение легочной ткани, соответствующее КТ 2 степени тяжести. Однако в 1-й группе доля пациентов с объемом поражения легких от 50% до 75%, что соответствовало КТ3-4 степени тяжести по данным КТ и составила 66,2%, в то время как во 2-й группе таких пациентов было 53,4%, что говорит об исходно более тяжелом поражении легких в 1-й группе.

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. Для остальных

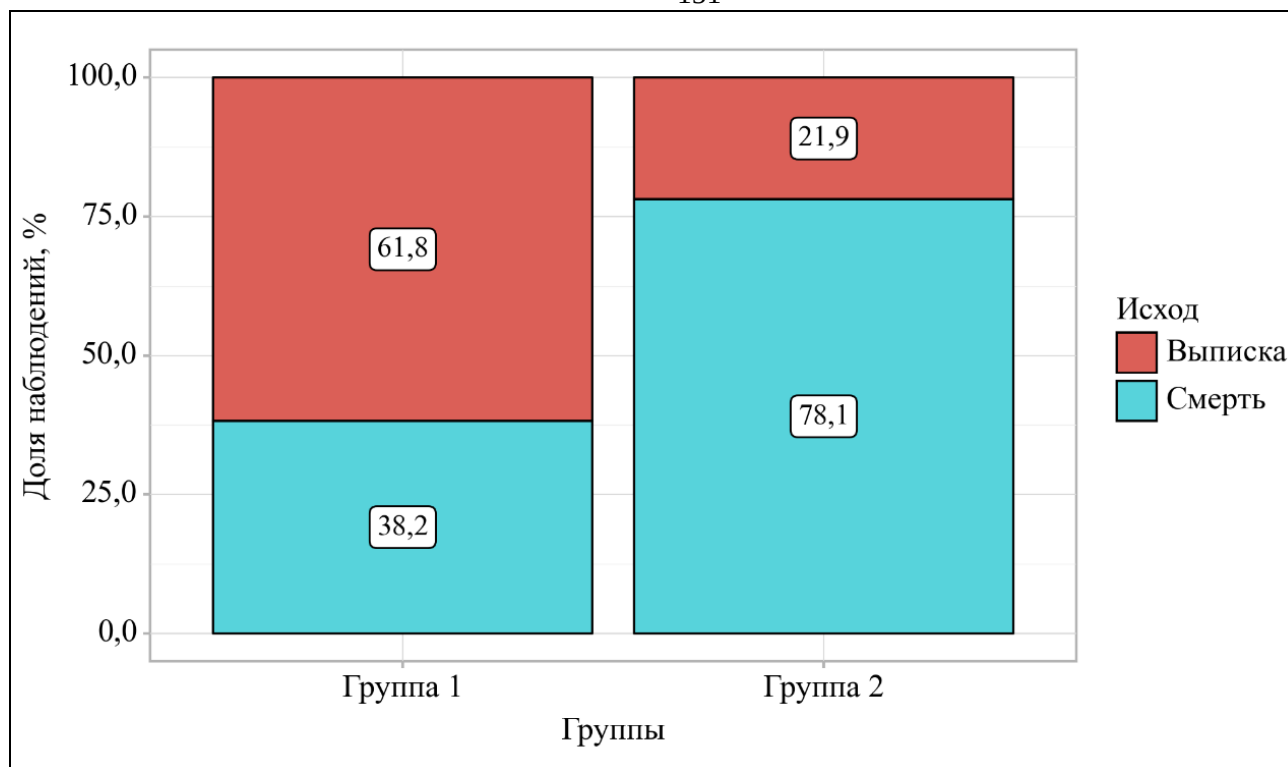
применялись высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ. Примечательно, что в контрольной группе чаще использовалась ИВЛ, чем в группе с ТПО. Это может быть связано с тем, что на ранних этапах, до внедрения ТПО, ИВЛ была более предпочтительным методом. Однако после начала применения ТПО стало заметно снижение гипоксемии, что позволило чаще использовать неинвазивные методики [Фролова Н.Ф., 2021].

Анализ клинической картины болезни показывает, что состояние пациентов из обеих групп было примерно одинаковым. Прежде всего, оно определялось тяжелой распространенной пневмонией, сопровождавшейся дыхательной недостаточностью и гипоксией, на фоне системного воспалительного ответа, вызванного коронавирусной инфекцией [Фролова Н.Ф., 2021].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождалось высоким уровнем летальности. В группе пациентов, которые получали ТПО в составе комплексной терапии COVID-19, смертельный исход наступил у 34 (38,2%) человек. В то же время во второй группе, где терапия не включала ТПО, количество смертей составило 57 (78,1%). Разница между группами была статистически значимой ( $p < 0,0001$ ) (таблица 38 и рисунок 8).

**Таблица 38 – Анализ исхода заболевания у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) терапевтический плазмообмен**

| Показатель | Категории | Группы пациентов с COVID-19 |           | p      |
|------------|-----------|-----------------------------|-----------|--------|
|            |           | Группа 1                    | Группа 2  |        |
| Исход      | Выписка   | 55 (61,8)                   | 16 (21,9) | 0,001* |
|            | Смерть    | 34 (38,2)                   | 57 (78,1) |        |



**Рисунок 8 – Анализ исхода заболевания у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) терапевтический плазмообмен**

В группе пациентов, которым лечение было дополнено ТПО, был проведен анализ изменений лабораторных показателей ЛДГ и СРБ до и после процедуры. Результаты показали, что уровень СРБ снижался более заметно, чем уровень ЛДГ — в среднем на 71,68 % от исходного значения. Это свидетельствует о высокой эффективности ТПО в комплексном лечении тяжелой коронавирусной инфекции, направленной на снижение выраженности воспалительного ответа организма. Активность ЛДГ также снижалась, но без статистически значимых различий (таблица 39).

**Таблица 39 - 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  |

Мы провели дополнительный анализ компьютерной томографии легких пациентов с пневмонией, разделив их на группы в зависимости от исхода заболевания. В первой группе тяжелое поражение легких (КТ 3-4) встречалось чаще всего в группе умерших пациентов и, вероятно, данный факт в наибольшей степени повлиял на развитие неблагоприятного исхода, как видно из таблицы 40.

**Таблица 40 – Анализ исхода заболевания в зависимости от картины компьютерной томографии легких у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) терапевтический плазмообмен**

| Стадия компьютерной томографии легких | Пациенты с COVID-19 на программном гемодиализе |            |          |           | p                                                             |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|------------|----------|-----------|---------------------------------------------------------------|
|                                       | Группа 1                                       |            | Группа 2 |           |                                                               |
|                                       | Выписка                                        | Смерть     | Выписка  | Смерть    |                                                               |
| 1                                     | 2 (3,6)                                        | 1 (2,9)    | 3 (18,8) | 6 (10,5)  | 0,008*<br><br>Группа 1<br><br>Выписка –<br><br>Смерть = 0,012 |
| 2                                     | 22 (40,0)                                      | 5 (14,7)*  | 6 (37,5) | 19 (33,3) |                                                               |
| 3                                     | 26 (47,3)                                      | 14 (41,2)* | 4 (25,0) | 21 (36,8) |                                                               |
| 4                                     | 5 (9,1)                                        | 14 (41,2)* | 3 (18,8) | 11 (19,3) |                                                               |

Таким образом, результаты исследования показывают, что применение ТПО в комплексной терапии COVID-19 у пациентов, находящихся на ЗПТ программным гемодиализом, привело к снижению уровня смертности при среднетяжелом и тяжелом течении болезни. Вероятно, это стало возможным благодаря уменьшению выраженности системного воспалительного ответа.



*Клиническое наблюдение эффективности и безопасности применения тоцилизумаба и плазмообмена при SARS-CoV-2-инфекции у пациента ассоциированной ANCA-васкулитом и длительным стажем гемодиализа*

Пациентка 65 лет. В течение 16 лет получает лечение программным ГД по поводу терминальной стадии почечной недостаточности неустановленной этиологии. Из анамнеза известно, что в 26 лет во время беременности впервые выявлены изменения в анализах мочи (минимальная протеинурия). Самостоятельные роды в срок. В 49 лет (2004 год) диспептические явления, при обследовании — протенурия, микрогематурия, повышение уровня креатинина до 322 мкмоль/л. Биопсия почки не проводилась, патогенетической терапии не получала. В течение года прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии инициирован гемодиализ. Через год выявлена HCV-инфекция, но только через 13 лет (2018 год) была проведена противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия — софусбувир, даклатасвир с достижением стойкого вирусологического ответа. Примерно с того же времени стала отмечать боли в суставах, появление сыпи на коже голеней, эпизоды низкого субфебрилитета. Была госпитализирована в ревматологическое отделение с подозрением на криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с гепатитом C, который при отсутствии гипокомплементемии по C4 (47 мг/дл, при норме до 40 мг/дл), нормальном уровне ревматоидного фактора (12 ЕД/мл) и отрицательных криоглобулинах был исключен. С учетом суставного синдрома, поражения кожи, нефритического синдрома на старте заболевания исследованы ANCA-антитела, выявлено 4-кратное повышение уровня титра антител к миелопероксидазе, что позволило заподозрить ANCA-васкулит, а именно микроскопический полиангиит. Принимая во внимание анемию, резистентную к терапии эритропоэтином, иммунологическую активность, системные проявления, было принято решение об инициации редуцированной патогенетической терапии

ритуксимабом в дозе 500 мг и преднизолоном 10 мг/сутки. На фоне проводимой терапии суставной и кожный синдромы регрессировали, уровень гемоглобина нормализовался (до 110 г/л), что позволило в последующем снизить дозу преднизолона до минимальных (0,5 таблетки в сутки).

С первых чисел мая 2020 года пациентка отметила высокую лихорадку до 39°C, кашель с прожилками крови, нарастающую одышку, в связи с чем была госпитализирована в ГКБ №52, где при поступлении по данным МСКТ выявлена двусторонняя вирусная пневмония с высокой вероятностью COVID-19 (КТ-2) с элементами геморрагического пропитывания, рисунок 9. В связи с необходимостью продолжения гемодиализа была направлена в нефрологическое отделение.

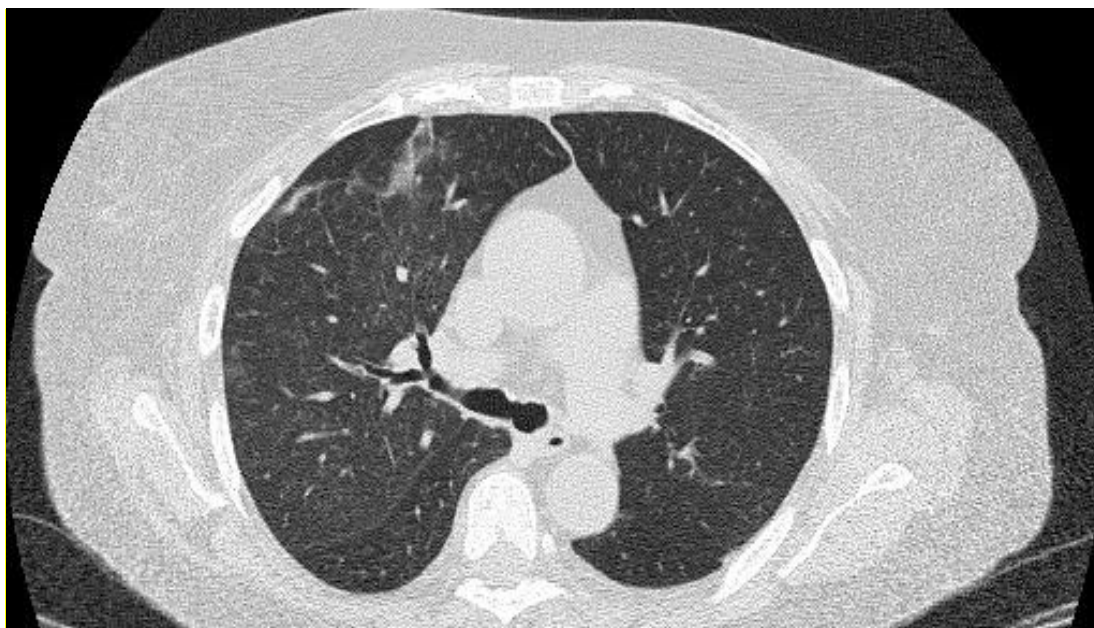


***Рисунок 9 - Мультиспиральная компьютерная томография легких при поступлении***

При поступлении состояние трактовалось как тяжелое. Лихорадка до 39°C, ЧДД достигало до 30 в мин., мокрота с прожилками крови. Аускультативно над легкими прослушивалось жесткое дыхание, хрипы отчетливо не выслушивались. Сердце физикально без особенностей. Живот мягкий безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Анурия. Лабораторно отмечалось снижение гемоглобина до 90 г/л, уровня лейкоцитов крови  $2,1 \times 10^9$ , лимфоцитов

700 кл./мкл. и тромбоцитопения до  $105 \times 10^9$ , незначительное снижение альбумина до 30,0 г/л. Уровень антител к миелопероксидазе в пределах нормы (12,0 Ед/мл), повышение уровня фибриногена до 6,28 г/л, С-реактивного белка до 85 мг/л, ПКТ — 0,4 мкг/л, Д-димера до 1350 нг/мл, ферритина 303 мкг/л и ИЛ6 до 80 пг/мл, ЛДГ 246 ЕД/л. ПЦР COVID-19 — положительный.

Принимая во внимание данные анамнеза и КТ-картины в легких, выраженное повышение маркеров системного воспалительного ответа, наличие дыхательной недостаточности, кровохарканье в отсутствие по данным серологического обследования активности ANCA-васкулита, длительность иммуносупрессивной патогенетической терапии с целью купирования кровохарканья, активности воспалительной реакции, было принято решение в составе врачебной комиссии о проведении терапевтического плазмообмена с последующим введением тоцилизумаба в дозе 400 мг. На фоне проводимой терапии интоксикационный синдром регрессировал, на следующие сутки нормализовалась температура тела, кровохарканье не рецидивировало. Маркеры системного воспалительного ответа снизились (уровень СРБ — на 70%), при контрольном исследовании КТ органов грудной клетки через 7 дней почти полностью регрессировали инфильтративные изменения в легких (рисунок 10).



*Рисунок 10 - Мультиспиральная компьютерная томография легких при выписке*

Таким образом, на примере пациентки с длительным диализным стажем (более 16 лет), иммуносупрессивным фоном с выраженной активностью системного воспалительного ответа и поражением легких, наличием дыхательной недостаточности и кровохарканьем, был впервые применен терапевтический плазмообмен в сочетании с антицитокиновой терапией.

### ***5.1.3 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19***

Инфекция SARS-CoV-2 существенно повышает риск возникновения тромботических осложнений, особенно у пациентов, получающих лечение посредством ПГД, когда для доступа используется артериовенозная фистула (АВФ). В исследовании, проведенном G. Desbuissons и его коллегами в 2022 году [Desbuissons G., 2022], было выявлено, что у 17 из 255 пациентов, находившихся на ПГД, развился тромбоз АВФ, что составляет 6,7% случаев. В другом исследовании, опубликованном M. Fisher и соавт. [Fisher M., 2020], у восьми из 114 пациентов (7%) во время госпитализации произошло новое тромботическое событие. Из них у пяти пациентов был диагностирован тромбоз АВФ, у двух — острый тромбоз глубоких вен, а у одного — острый инфаркт селезенки.

Мы также ожидали увеличение частоты тромбозов сосудистого доступа. В ходе анализа тромботических осложнений, возникших у пациентов, получавших лечение в начале пандемии COVID-19, была выделена группа из 231 человека, что составило 21,4% от общего числа. Эти пациенты находились на лечении в период с марта по май 2020 года, когда еще не было четкой информации о специфической этиотропной и патогенетической терапии COVID-19. Дозы препаратов подбирались эмпирическим путем. Поскольку у пациентов была терминальная стадия ХБП, антикоагулянтная терапия включала фракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины (НМГ). Наиболее часто применялся эноксапарин натрия в лечебных дозах.

Уровень анти-Ха активности контролировался и поддерживался в диапазоне от 0,5 до 1,0 ЕД/мл. Эффективность препарата обычно проверялась через 4 часа после третьего введения эноксапарина. Пациентам, находящимся в реанимационных отделениях, назначали нефракционированный гепарин (НФГ). Лечение проводили под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), поддерживая его в диапазоне от 40 до 60 секунд.

В течение трех месяцев тромбоз АВФ был выявлен у 9 из 231 пациентов, что составляет 3,9% от общего числа. Это относительно низкий показатель по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. Так, в январе 2020 года в хирургическом отделении сосудистого доступа ГКБ №52 были пролечены 14 пациентов с тромбозом АВФ, а в феврале 2020 года — 4 пациента. Это позволяет предположить, что ожидаемого роста числа случаев тромбозов АВФ на фоне COVID-19 не произошло. Однако стоит отметить, что из 9 пациентов с тромбозом АВФ у 8 был неблагоприятный исход.

Еще одним серьезным осложнением, которое редко наблюдалось до пандемии, но часто встречалось на начальном этапе COVID-19, стало развитие спонтанных гематом различной локализации. В зарубежных и отечественных публикациях описаны случаи возникновения спонтанных гематом у пожилых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [Каленчиц Т.И., 2023; Лестева Н.А., 2022; Abate V., 2022].

В нашем исследовании крупные гематомы, достигавшие объема 900 миллилитров, которые не были связаны с медицинскими манипуляциями, были обнаружены у девяти пациентов. Эти гематомы располагались в разных частях тела: забрюшинном пространстве, на передней грудной стенке и бедрах. Мы впервые столкнулись с такой высокой частотой возникновения гематом у пациентов, находившихся на ПГД, что стало предметом нашего особого внимания. Неблагоприятный исход, среди причин которого были и спонтанные гематомы, возник у 7 из 9 пациентов (таблица 41).

**Таблица 41 - Частота развития тромбоза артериовенозной фистулы и спонтанных гематом**

| Показатели                      | Категории  | Абс. | %    | 95% ДИ      |
|---------------------------------|------------|------|------|-------------|
| Тромбоз артериовенозной фистулы | отсутствие | 222  | 96,1 | 92,7 – 98,2 |
|                                 | наличие    | 9    | 3,9  | 1,8 – 7,3   |
| Гематома                        | отсутствие | 222  | 96,1 | 92,7 – 98,2 |
|                                 | наличие    | 9    | 3,9  | 1,8 – 7,3   |

Таким образом, оказалось, что частота тромботических осложнений и развития спонтанных гематом, не связанных с медицинскими манипуляциями, была одинаковой в группе раннего периода пандемии и составила 3,9%.

В таблице 42 представлен исход заболевания COVID-19 у пациентов в зависимости от наличия тромбоза АВФ или спонтанной гематомы.

**Таблица 42 – Исход заболевания COVID-19 у пациентов в зависимости от наличия тромбоза артериовенозной фистулы или спонтанной гематомы**

| Показатели                                | Категории  | Исход         |                 | Р       |
|-------------------------------------------|------------|---------------|-----------------|---------|
|                                           |            | Благоприятный | Неблагоприятный |         |
| Пол, абс. (%)                             | жен        | 67 (42,1%)    | 32 (44,4%)      | 0,743   |
|                                           | муж        | 92 (57,9%)    | 40 (55,6%)      |         |
| Тромбоз артериовенозной фистулы, абс. (%) | отсутствие | 158 (99,4%)   | 64 (88,9%)      | <0,001* |
|                                           | наличие    | 1 (0,6%)      | 8 (11,1%)       |         |
| Гематома, абс. (%)                        | отсутствие | 157 (98,7%)   | 65 (90,3%)      | 0,005*  |
|                                           | наличие    | 2 (1,3%)      | 7 (9,7%)        |         |

Безусловно, тромбоз АВФ не был единственной причиной смерти пациентов. Это осложнение стало лишь одним из факторов, приведших к летальному исходу. Из восьми скончавшихся пациентов у четверых были диагностированы другие тромботические осложнения, такие как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз полостей сердца. Эти осложнения стали непосредственной причиной смерти. У других четырех пациентов причиной летального исхода стал ОРДС.

Исходные клинические характеристики пациентов с тромбозом АВФ существенно отличались от показателей пациентов, не имевших этого осложнения. В частности, были выявлены достоверные различия в уровнях АЧТВ и Д-димера, что отражено в таблице 43.

**Таблица 43 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от наличия тромбоза артериовенозной фистулы**

| Показатели                                                      | Тромбоз артериовенозной фистулы |                         | p       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------|
|                                                                 | Отсутствие                      | Наличие                 |         |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, сек, Me [IQR] | 32,00 [29,50; 34,60]            | 28,50 [27,20; 28,80]    | <0,001* |
| Международное нормализованное отношение, Me [IQR]               | 1,28 [1,17; 1,39]               | 1,28 [1,23; 1,38]       | 0,658   |
| Фибриноген, г/л, M (SD)                                         | 6,51 ± 1,73                     | 6,60 ± 1,73             | 0,880   |
| Д-димер, нг/мл Me [IQR]                                         | 705,0 [408,0; 1479,0]           | 2000,0 [1129,5; 5346,5] | 0,008*  |

В отношении гематом в группе пациентов, имевших данное осложнение, исходный уровень фибриногена был ниже, чем в группе без гематом (таблица 44).

**Таблица 44 - Исходные характеристики пациентов в зависимости от наличия спонтанных гематом**

| Показатели                                                       | Гематомы                    |                             | p      |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
|                                                                  | Отсутствие                  | Наличие                     |        |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, сек., Ме [IQR] | 31,80 [29,40; 34,30]        | 31,10 [28,90; 34,50]        | 0,771  |
| Международное нормализованное отношение, Ме [IQR]                | 1,28 [1,18; 1,39]           | 1,20 [1,11; 1,31]           | 0,323  |
| Фибриноген, г/л, М (SD)                                          | 6,56± 1,73                  | 5,39 ±1,36                  | 0,046* |
| Д-димер, нг/мл Ме [IQR]                                          | 742,00<br>[417,00; 1552,50] | 825,50<br>[512,25; 2120,25] | 0,633  |

При сравнении исходных характеристик коагулограммы пациентов, у которых развились тромбозы АВФ или спонтанные гематомы, не было выявлено значимых различий (таблица 45).

**Таблица 45 – Сравнение исходных характеристик пациентов в группах, имевших тромбоз артериовенозной фистулы или спонтанные гематомы**

| Показатели                                                     | Группы           |                  | p     |
|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------|
|                                                                | Гематома         | Тромбоз          |       |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, сек., М (SD) | 31,87± 6,98      | 27,80±1,85       | 0,125 |
| Международное нормализованное отношение, М (SD)                | 1,25 ±0,20       | 1,32 ±0,16       | 0,423 |
| Фибриноген, г/л, М (SD)                                        | 5,39± 1,36       | 6,60± 1,73       | 0,119 |
| Д-димер, нг/мл М (SD)                                          | 1297,12 ±1033,69 | 3204,43± 2511,51 | 0,070 |



В группе пациентов, у которых был обнаружен тромбоз АВФ, средний уровень СРБ составил  $218,61 \pm 99,63$  мг/л, а ферритина —  $592,1 \pm 210,4$  мкг/л. Эти пациенты отличались высоким индексом коморбидности, который достигал  $9 \pm 2,8$  баллов. В другой группе, где наблюдались спонтанные гематомы, индекс коморбидности в среднем составлял  $8 \pm 2,7$ , уровень СРБ —  $135,42 \pm 102,14$  мг/л, а ферритина —  $648,78 \pm 213,45$  мкг/л. Эти данные могут указывать на непредсказуемость течения COVID-19, особенно учитывая, что на ранних этапах пандемии не было адекватной патогенетической терапии.

Анализируя причины высокой частоты спонтанных гематом на ранних этапах пандемии, когда не было четкого понимания о необходимой дозировке антикоагулянтов, важно учитывать, что все пациенты в то время получали эноксапарин натрия в лечебных дозах в составе комплексной терапии COVID-19. При использовании этого препарата требуется регулярный мониторинг анти-Ха активности. Однако дополнительное применение эноксапарина натрия во время сеансов гемодиализа затрудняло проведение мониторинга. Эноксапарин натрия имеет достаточно низкую молекулярную массу, и при его использовании наблюдалась линейная зависимость между клиренсом антифактора Ха из плазмы и клиренсом креатинина. У пациентов на гемодиализе AUC (площадь под кривой «концентрация-время») была в два раза выше, чем в контрольной группе, что потенциально может увеличить риск геморрагических осложнений у больных с ХПН.

Это привело к тому, что для профилактики тромбозов у пациентов, находившихся на ПГД, начали использовать далтепарин натрия. Этот препарат отличается меньшей зависимостью клиренса от функции почек и имеет наименьшее соотношение анти-Ха: анти-Па среди низкомолекулярных гепаринов. При использовании далтепарина наблюдается быстрый рост уровня анти-Ха активности, который постепенно возвращается к исходному значению. По-видимому, профилактическое применение далтепарина у пациентов, имеющих выраженную ХПН и находившихся на ГД, связано с меньшим риском кровотечений [Козловская Н.Л., 2011].

Также следует отметить, что в ходе комплексного обследования в начале пандемии у 31 из 37 пациентов, находившихся на ПГД, была обнаружена гипергомоцистеинемия, уровень которой превышал норму на 20–50%. При норме уровня гомоцистеина в сыворотке крови до 12 мкмоль/л у 7 пациентов был выше 30 мкмоль/л, а у 23 пациентов — более 14 мкмоль/л. Известно, что уровень гомоцистеина может быть повышен у пациентов с ХБП, однако его повышение может способствовать развитию тромбозов. Учитывая эти риски, мы приняли решение включить фолиевую кислоту в комплексную терапию пациентов с COVID-19 в стандартной дозировке 15 мг/сут.

В последующие периоды пандемии частота тромбозов АВФ оставалась на уровне, который наблюдался в доковидный период, т.е. увеличения не было выявлено. В период с июня 2020 года по апрель 2023 года зафиксировано лишь три случая спонтанных гематом. Наши исследования показали, что тяжесть течения COVID-19 напрямую влияет на риск развития тромботических осложнений.

#### ***5.1.4 Применение ремдесивира у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получавших лечение гемодиализом***

В клинических исследованиях ремдесивир продемонстрировал значительное снижение времени до клинического выздоровления, определяемое как выписка из больницы, а также снижение смертности от COVID-19 в подгруппе пациентов, которым требовалась кислородная поддержка, но не высокопоточная подача кислорода или искусственная вентиляция легких [Young B., 2021].

Отсутствие зарегистрированных препаратов с противовирусным действием, одобренных к применению у пациентов с ХБП, особенно в терминальной стадии, получавших лечение гемодиализом — наиболее уязвимой категории пациентов по тяжелому течению и развитию неблагоприятного исхода, была одной из основных клинических проблем лечения пациентов с COVID-19 [Adamsick M.L.,

2020]. В организме человека ремдесивир активно метаболизируется до фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата (GS-441524), который обладает способностью прерывать репликацию вирусной РНК. Почечный клиренс является основным путем выведения активного метаболита ремдесивира. Исходя из этого, существовали опасения в отношении использования ремдесивира у пациентов с COVID-19 и ХБП, и мнение, что ремдесивир в этой популяции пациентов может даже иметь отрицательное соотношение риска и пользы. С учетом того, что GS-441524 должен выводиться с помощью гемодиализа, токсичность ремдесивира или его метаболита не является проблемой для пациентов, которые уже находятся на гемодиализе [Adamsick M.L., 2020]. Чрезвычайно высокий уровень летальности, риски инфицирования COVID-19 больных с ХБП 5Д, длительная персистенция вируса, которая увеличивала длительность нахождения пациентов в стационаре, позволили рассмотреть данный препарат как средство лечения пациентов находившихся на ПГД, заболевших COVID-19.

После одобрения Министерством здравоохранения РФ ремдесивира для лечения COVID-19, принимая во внимание превышение потенциальной пользы над риском у некоторых пациентов, после проведения врачебной комиссии, составления внутрибольничного протокола и получения согласия пациентов, препарат ремдесивир вводился без нагрузочной дозы — 100 мг за 4 часа до сеанса гемодиализа, с учетом его фармакокинетики. Среднее количество инфузий — от 3 до 6 (максимально — 7 введений у пациента с потребностью в ИВЛ). Были оценены результаты применения ремдесивира у 69 пациентов с тХБП, получавших лечение ПГД. Нами были проанализированы: исход лечения (выписка пациента из стационара или смерть), частота повышения печеночных ферментов, выраженность лимфопении, а также субъективная переносимость (по наличию нежелательных реакций в виде тошноты); учитывая отсутствие необходимости оценки СКФ у пациентов с терминальным поражением почек.

В группе из 69 пациентов с COVID-19, находившихся на ПГД, получавших ремдесивир, средний возраст составил 63 [56-70] года, из них 38 (55,1%) —

мужчины. 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.

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 продвинутое 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 составила  $16,95 \pm 8,19$ , а в группе умерших —  $19,10 \pm 14,62$ . Уровень СРБ не оценивался, с учетом сочетанного применения блокаторов рецептора ИЛ6, 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 в сравнении с контрольной группой (таблица 46).

**Таблица 46 - Частота повышения ферментов у пациентов на гемодиализе с применением ремдесивира**

| Показатель                           | Группы пациентов      |                          | Р     |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------|
|                                      | Получавшие ремдесивир | Не получавшие ремдесивир |       |
| Аланинаминотрансфераза $>100$ МЕ/л   | 10 (14,5%)            | 109 (10,3%)              | 0,276 |
| Аспартатаминотрансфераза $>100$ МЕ/л | 15 (21,7%)            | 127 (12%)                | 0,019 |

Частота повышения АСТ/АЛТ  $>100$  МЕ/л у пациентов на гемодиализе, которым был применен ремдесивир не превышала таковую у пациентов, которые не получали данную терапию.

В результате данного исследования не было отмечено уменьшения среднего койко-дня. Однако, было замечено сокращение дней позитивного ПЦР, что было крайне важно, учитывая длительность персистенции виремии у пациентов на гемодиализе и невозможность выписки из стационара с сохраняющимся положительным ПЦР-исследованием.

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

#### ***5.1.5 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 больных COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом в ГКБ №52. Конечной точкой наблюдения считали выписку пациента из стационара или летальный исход [Зубкин М.Л., 2021]. Характеристика группы представлена в таблице 47.

***Таблица 47 - Характеристика пациентов, включенных в исследование***

| <b>Параметры</b>                                     | <b>Показатели</b>       |
|------------------------------------------------------|-------------------------|
| Количество больных (м/ж)                             | 102 (67;65,7%/35;34,3%) |
| Возраст, лет                                         | $57,2 \pm 15,3$         |
| Средняя продолжительность лечения гемодиализом, мес. | 73,9 (23,0; 93,0)       |
| Срок от начала COVID-19 до госпитализации, дни       | $5,9 \pm 3,6$           |

Терапию нейтрализующими моноклональными антителами получали 69 больных (группа 1). Варианты применявшихся препаратов представлены в таблице 48. Контрольная группа включала 33 пациента (группа 2).

**Таблица 48 - Применение нейтрализующих моноклональных антител**

| Наименование препарата  | Доза препарата | Пациенты, n |
|-------------------------|----------------|-------------|
| Бамланевимаб/Этесевимаб | 700/1400 мг    | 59          |
| Сотровимаб              | 500 мг         | 5           |
| Регданвимаб             | 40 мг/кг       | 4           |
| Казирививимаб/Имдевимаб | 600/600 мг     | 1           |

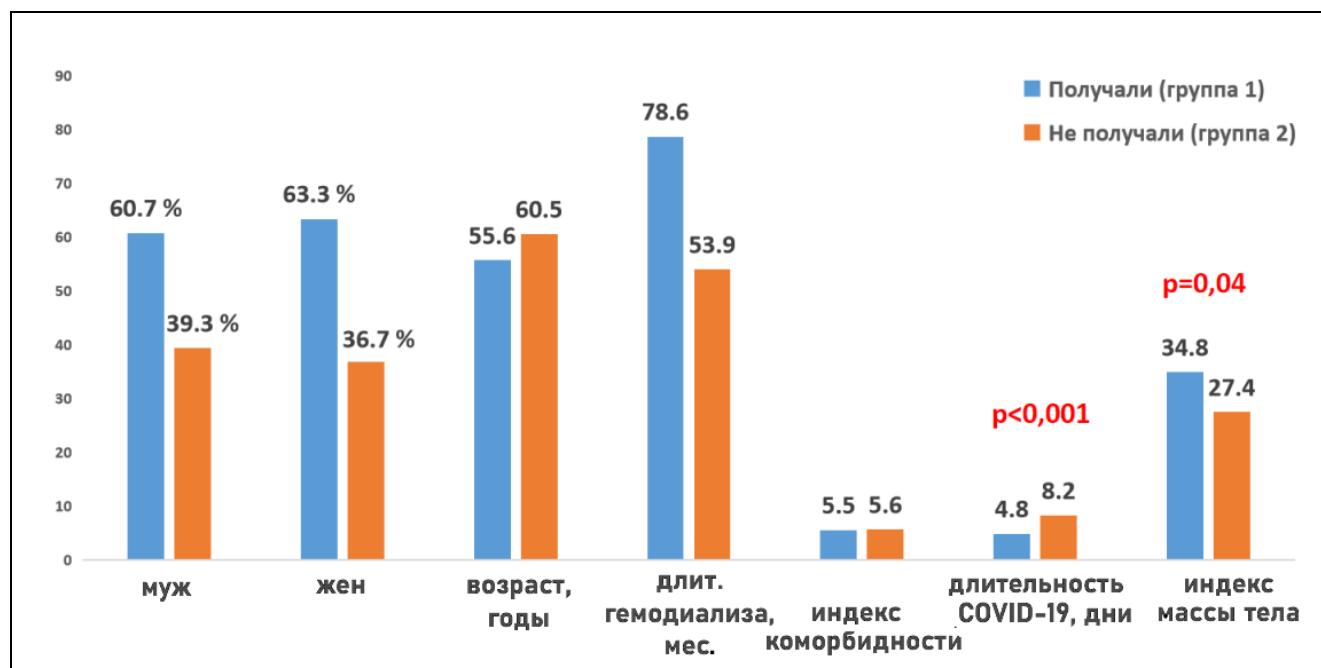
Критерии включения больных в группу 1 адаптированы в соответствии с положением разрешения на экстренное применение неутвержденных препаратов (нейтрализующие моноклональные антитела), выданным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США:

- ❖ COVID-19, подтвержденный результатом ПЦР (мазок из рото-носоглотки) при отрицательном результате исследования на антитела к вирусу;
- ❖ длительность COVID-19 не более 7 дней;
- ❖ стадия КТ не выше 2-й.

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 ИЛ6 и/или ингибиторы янус-киназ). При потребности в кислородной поддержке использовали кортикостероиды. При нарастании дыхательной недостаточности проводилась искусственная вентиляция легких (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 11).



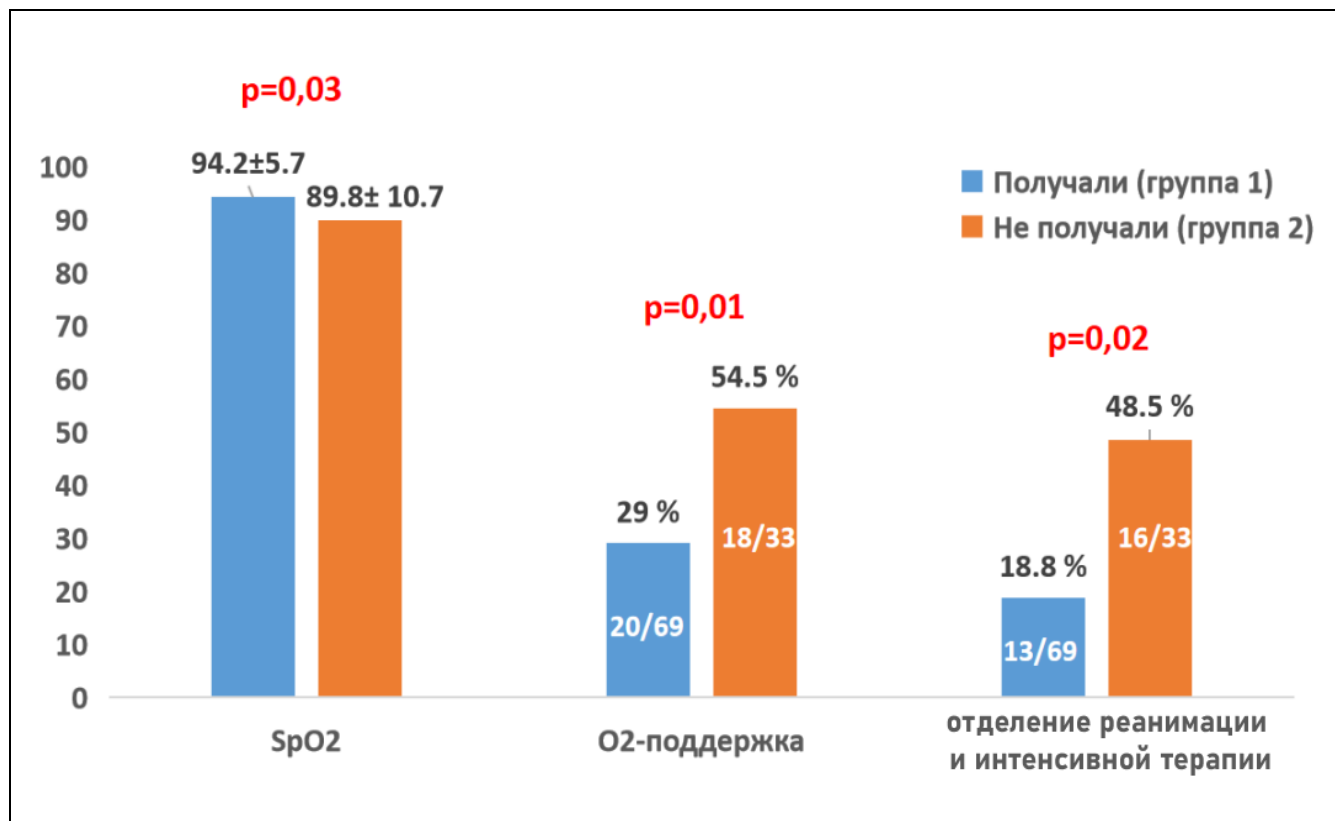
**Рисунок 11 - Характеристика групп больных с COVID-19, получавших программный гемодиализ в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител**

Группы также оказались сопоставимы по уровню исследованных лабораторных показателей, таких как гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты и тромбоциты в периферической крови, СРБ, ПКТ, ЛДГ, Д-димер; лишь величина фибриногена оказалась выше у больных группы 2 (таблица 49).

**Таблица 49 - 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 <sup>9</sup> /л  | 11,5 ± 5,8           | 13,0 ± 5,3           | >0,05       |
| Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л  | 0,63 ± 0,4           | 0,6 ± 0,4            | >0,05       |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /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            | <b>0,02</b> |
| 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       |

Анализ эффективности NmAb показал, что у пациентов после назначения препаратов статистически значимо выше оказались значения сатурации кислорода в крови; им реже требовались кислородная поддержка и лечение в условиях ОРИТ (рисунок 12).

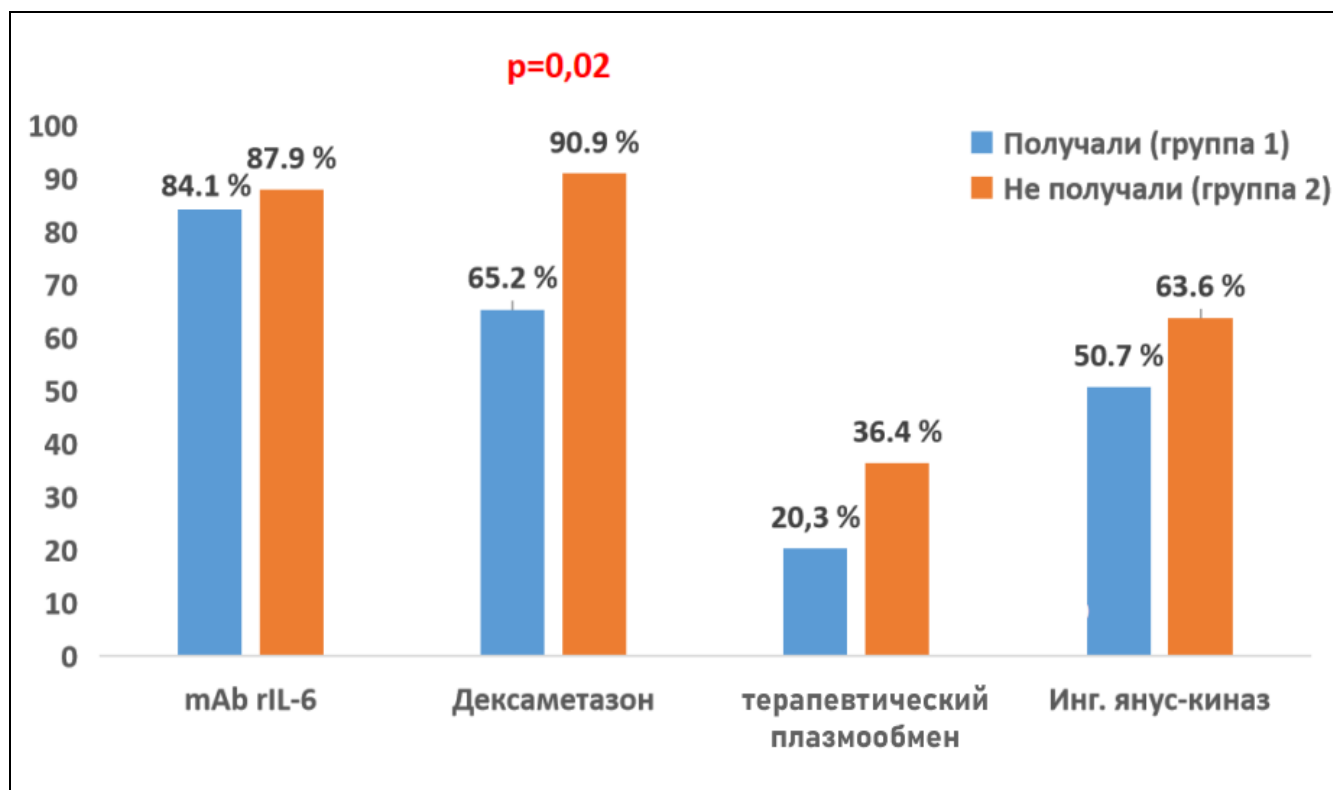


**Рисунок 12 - Эффективность применения моноклональных нейтрализующих антител**

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, то такая трансформация у пациентов без лечения завершилась летально во всех случаях.



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 13).



**Рисунок 13 - Частота применения иммуномодуляторов в группах больных, получавших и не получавших моноклональные нейтрализующие антитела**

Важно отметить, что применение NmAb практически не сопровождалось развитием нежелательных явлений.

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.

**5.1.6 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 г. 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.

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

Лечение COVID-19, которое получали пациенты в отделении гемодиализа, проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями, существовавшими на ранних этапах пандемии (версии 1, 2, 3, 4-9). Однако, только в 10-й версии были сформулированы рекомендации по лечению пациентов с ХБП.

Согласно имевшимся на тот период рекомендациям по подходам к лечению COVID-19, все пациенты получали противовирусную терапию лопинавиром (200 мг/сут.), бустированным ритонавиром (50 мг/сут.) в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сут., антибиотиками и низкомолекулярным гепарином [Фролова Н.Ф., 2021].

Варианты комбинаций антибиотиков, используемые в первую волну коронавируса:

при неотягощенном течении заболевания: пенициллины с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы + азитромицин  $\pm$  левофлоксацин;

в более тяжелых случаях: антибактериальная терапия была усилена антибиотиками других групп [Фролова Н.Ф., 2021].

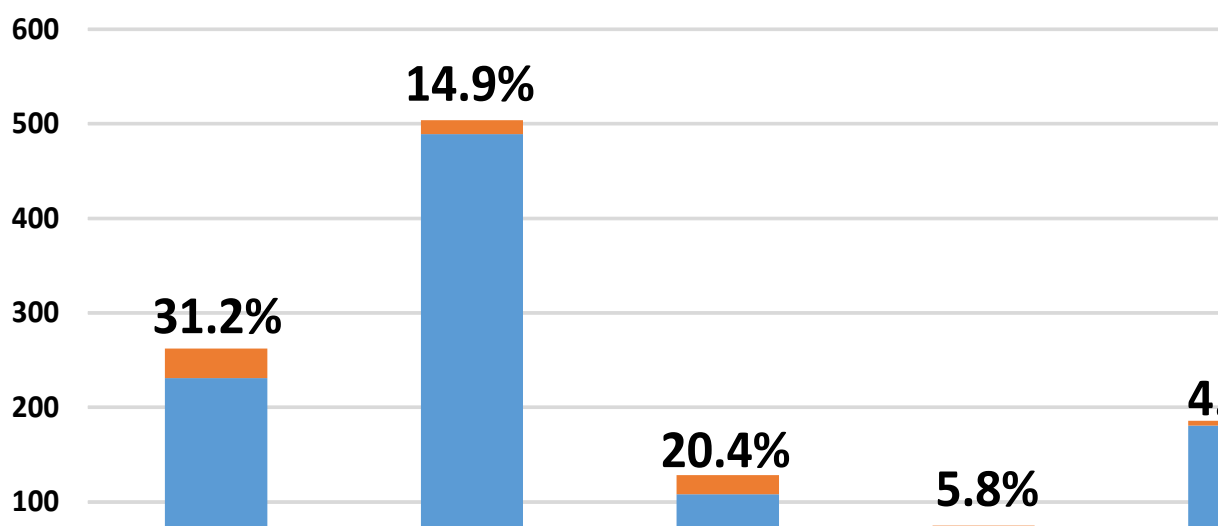
На начальном этапе лечения больных COVID-19 применялись профилактические дозы низкомолекулярного гепарина для профилактики тромботических осложнений. Дозу антикоагулянтов увеличивали и корректировали в соответствии с показателями анти-Ха и тромбоэластографии при нарастании числа тромботических осложнений, что наиболее часто происходило на фоне применения эноксапарина, что наиболее вероятно было связано с почечной элиминацией препарата и явилось поводом для применения препарата дальтепарин, имеющего почечно-печеночный путь элиминации [Фролова Н.Ф., 2021].

Иммунодепрессанты из группы ингибиторов янус-киназ (барицитиниб) и/или минимальные дозы моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) применялись у некоторых пациентов при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах COVID-19.

При наличии признаков дыхательной недостаточности пациентам оказывалась кислородная поддержка. Пациенты переводились на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при неэффективности кислородной поддержки.

Лечение ПГД осуществлялось в режиме гемодиализа и чаще с учетом интоксикационного синдрома проводилось в режиме гемодиафильтрации, с максимальным достижением эволемии, под контролем уровня нижней полой вены (1,6-1,8 см). При диагностике тяжелого течения COVID-19, которое требовало пребывания в ОРИТ, вместо ГД пациентам проводили продленную вено-венозную гемодиафильтрацию и реже — сеансы плазмообмена с введением до 2,5 литров свежзамороженной плазмы [Фролова Н.Ф., 2021].

Оценка влияния на исход COVID-19 иммуномодулирующей терапии, направленной на подавление цитокиновой активности, была изучена у 1080 ГД-пациентов. С учетом полученных на предыдущем этапе исследования данных о снижении показателей летальности на разных этапах пандемии (рисунок 14) проведен сравнительный анализ эффективности разных терапевтических подходов к лечению коронавирусной инфекции.



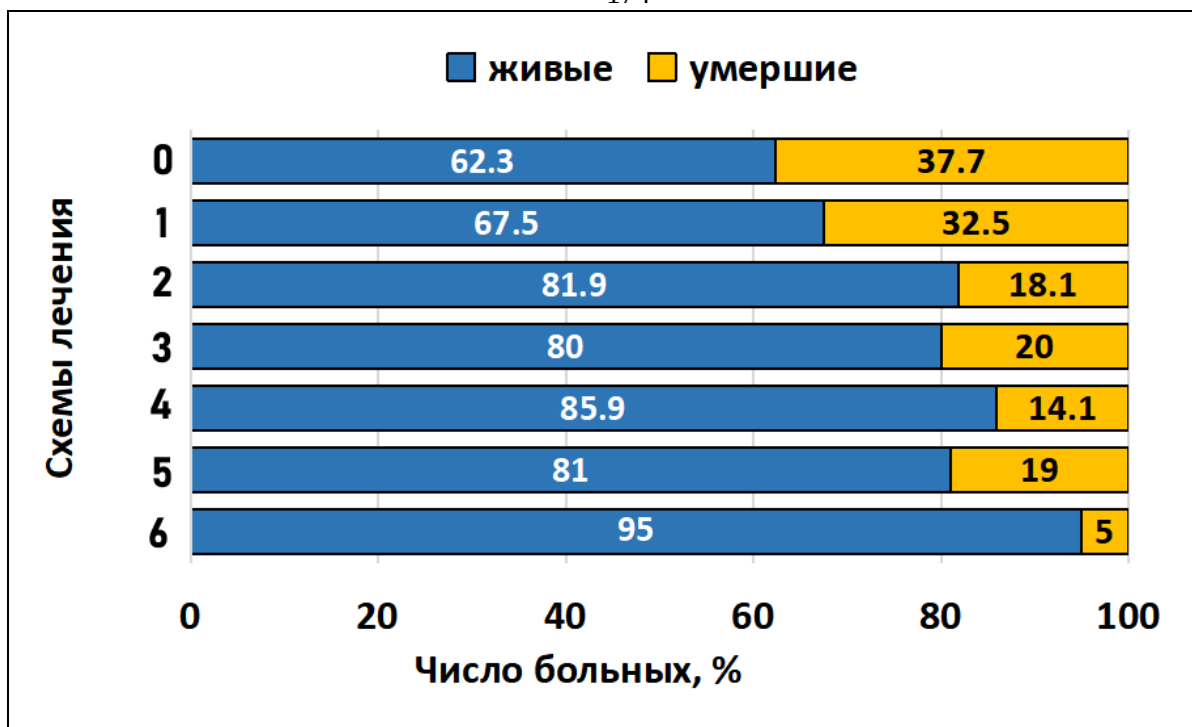
**Рисунок 14 - Сравнение частоты летальных исходов в подгруппах пациентов при разных вариантах терапии (n=1080)**

*Примечание: 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, как отмечено в главе 2, 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 50, рисунок 15).

**Таблица 50 – Влияние различных вариантов терапии COVID-19 на исход заболевания**

| Исход лечения         | Виды схем лечения |                                                                         |                                                 |                       |                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                         | Р                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | 0                 | 1                                                                       | 2                                               | 3                     | 4                                                                 | 5                                                                                               | 6                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|                       | Нет, n=77         | Генно-инженерные биологические препараты + ингибиторы янус-киназ, n=112 | Генно-инженерные биологические препараты, n=182 | Кортикостероиды, n=30 | Генно-инженерные биологические препараты + Кортикостероиды, n=341 | Генно-инженерные биологические препараты + кортикостероиды + терапевтический плазмообмен, n=100 | Вирус-нейтрализующие моноклональные антитела(+/-) генно-инженерные биологические препараты (+/-) кортикостероиды, n=238 |                                                                                                                                                                                                                   |
| Благоприятный n (%)   | 48<br>(62,3%)     | 76<br>(67,9%)                                                           | 149<br>(81,9%)                                  | 24<br>(80,0%)         | 293<br>(85,9%)                                                    | 81<br>(81,0%)                                                                                   | 226<br>(95%)                                                                                                            | $< 0,001^*$<br>$p\ 0 - 2 = 0,010$<br>$p\ 0 - 4 < 0,001$<br>$p\ 0 - 6 < 0,001$<br>$p\ 1 - 4 < 0,001$<br>$p\ 1 - 6 < 0,001$<br>$p\ 2 - 6 < 0,001$<br>$p\ 3 - 6 = 0,004$<br>$p\ 4 - 6 < 0,001$<br>$p\ 5 - 6 < 0,001$ |
| Неблагоприятный n (%) | 29<br>(37,7%)     | 36<br>(32,1%)                                                           | 33<br>(18,1%)                                   | 6<br>(20,0%)          | 48<br>(14,1%)                                                     | 19<br>(19,0%)                                                                                   | 12(5%)                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                   |



**Рисунок 15 - Эффективность разных схем лечения с применением иммуномодулирующих препаратов**

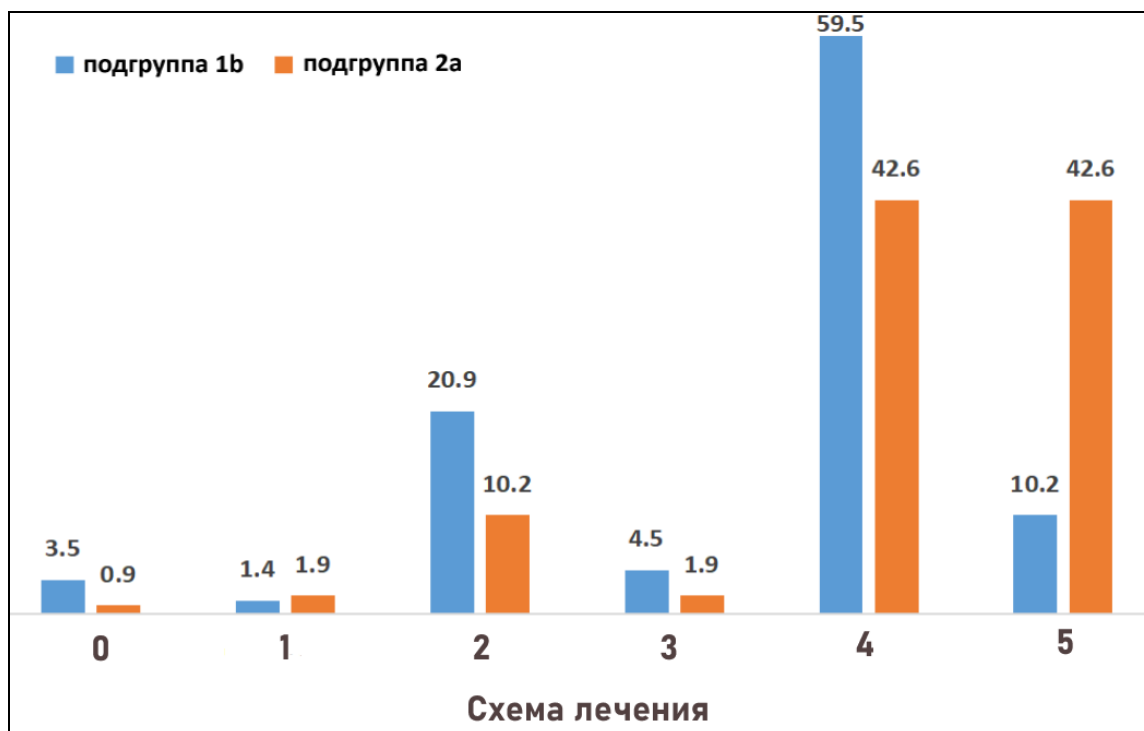
Все больные (n=1080). Схемы лечения 0 и 1 сопоставимы по результатам лечения и достоверно различаются от всех других сравниваемых вариантов терапии,  $p<0,01$ ; схема 4 против 2 ( $p<0,01$ ); схема 4 против 5 ( $p<0,01$ ); схема 6 против других видов лечения,  $p<0,01$ .

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 ИЛ6 (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 ИЛ6 (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.

На рисунке 16 представлен график частоты применения различных схем лечения COVID-19 в подгруппах пациентов 1b и 2a.



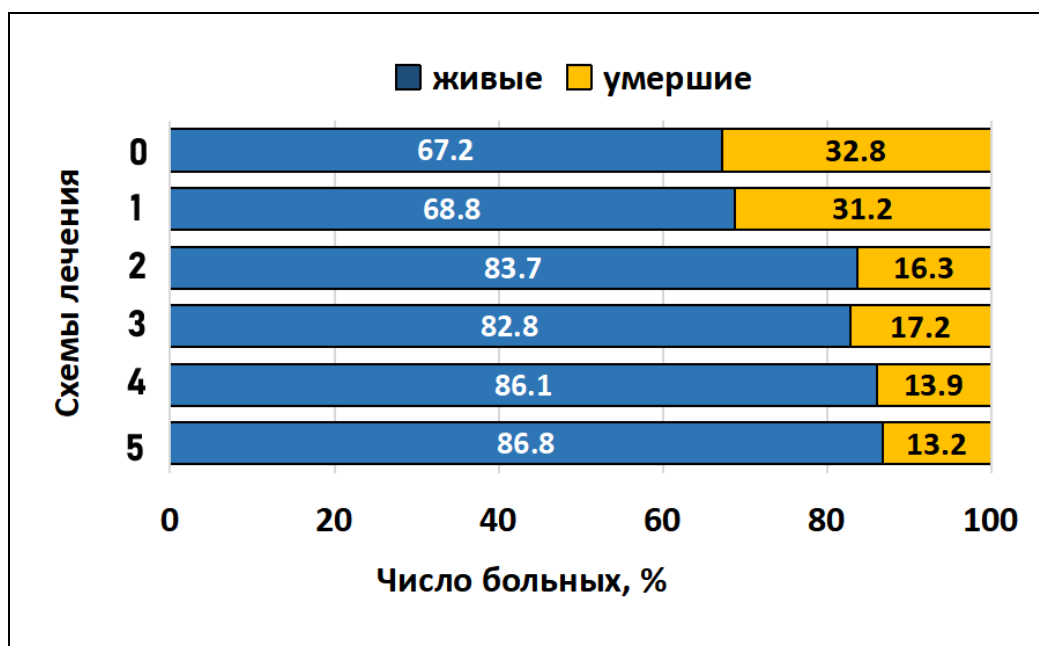
**Рисунок 16 - Частота (%) применения различных схем лечения COVID-19 в подгруппах пациентов 1b и 2a**

Была выбрана относительно однородная группа по частоте применения различных схем терапии (подгруппах 1b и 2a). Однако, следует отметить, что в подгруппе 1b чаще, чем в подгруппе 2a, назначали терапию ГИБП (20,9% против 10,2% соответственно,  $p < 0,01$ ) или ГИБП+КС (59,5% против 42,6%, соответственно,  $p < 0,001$ ), в то время как частота применения ТПО в комбинации с иммуномодуляторами была выше в подгруппе 2a (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,  $p < 0,16$ ).

Неблагоприятные исходы в подгруппе 1b и 2a 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 17).



**Рисунок 17 - Эффективность схем лечения**

*Пациенты, сопоставимые по возрасту, частоте сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета и исходной КТ1-КТ2 (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 ( $p>0,05$ ).*

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 ССЗ (56,5% (у 124 из 220), 52,5% (у 253 из 482) и 58,4% (у 59 из 101) соответственно) и СД (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 ИЛ6, сочетание



блокаторов рецептора ИЛ6 с КС или комбинация последних с ТПО, в то время как монотерапия кортикостероидами не подтвердила своих преимуществ. Последнее возможно было связано с недостаточным числом наблюдений.

Обращало на себя внимание, что наиболее результативные схемы лечения реже получали больные в раннем периоде пандемии (рисунок 18).

| Вариант лечения | Уханьский штамм<br>03.2020 – 04.2021 |             | штамм «Дельта»<br>05.2021 - 12.2021 |           | штамм «Омикрон»<br>01.2022-07.2023 |
|-----------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------|------------------------------------|
|                 | 1а (n=231)                           | 1б (n=489)  | 2а (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%)                        |

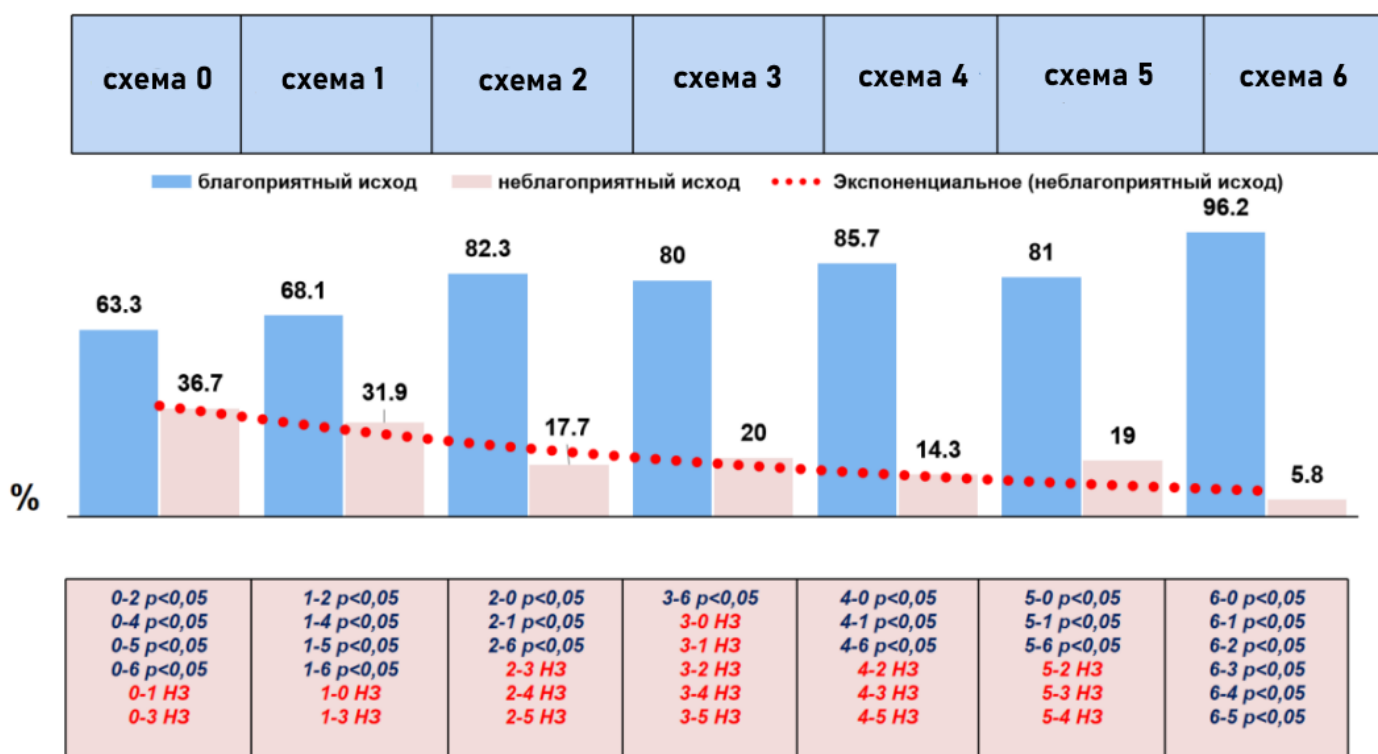
**Рисунок 18 - Эффективность применения различных схем иммуномодулирующей терапии на разных этапах пандемии**

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 ИЛ6, 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 БИЛ6 или КС, БИЛ6 в комбинации с КС, а также NmAb+/-КС +/- БИЛ6, 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 +/- БИЛ6 +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 (катетерассоциированная инфекция кровотока, активный пиелонефрит), у которых в последующем был выявлен COVID-19.

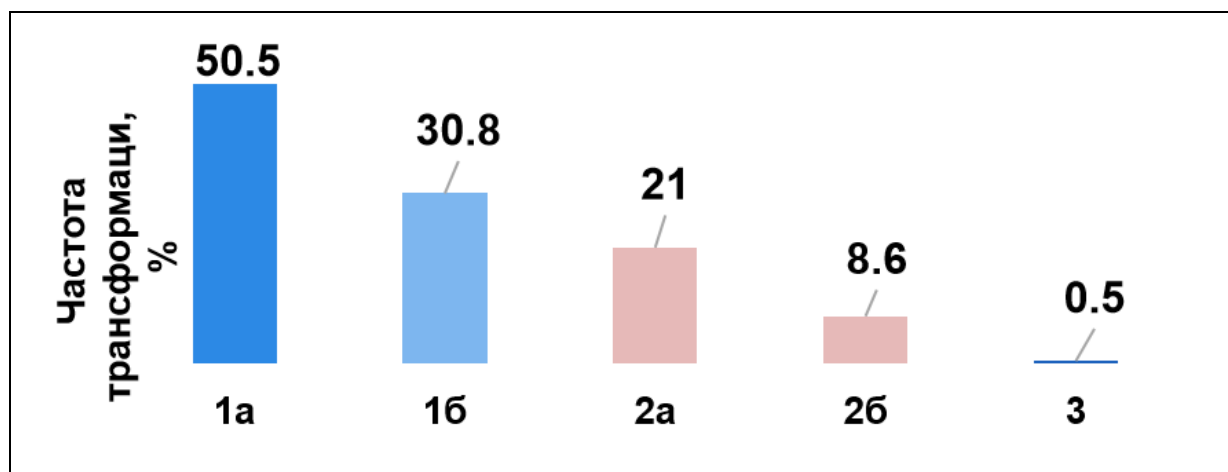
На рисунке 19 представлена эффективность различных схем иммуномодулирующей терапии.



**Рисунок 19 - Эффективность различных схем иммуномодулирующей терапии у пациентов, получающих лечение гемодиализом**

Эффективными оказались схемы терапии с использованием БИЛ6 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 плазмообменом 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 20).



**Рисунок 20 - 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 с 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%.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с терминальной стадией ХБП, получавшие ЗПТ методами диализа, находились в группе повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 и неблагоприятного прогноза заболевания [Quintaliani G., 2020, Scarpioni R., 2020, Alberici F., 2020, Jager K.J., 2021]. Одним из ключевых факторов, способствующих высокому уровню заболеваемости COVID-19 среди пациентов, получавших лечение ПГД, является невозможность соблюдения мер изоляции и дистанцирования при значительном скоплении пациентов. Горизонтальный путь передачи инфекции может быть особенно опасен из-за частого посещения диализных центров и во время транспортировки. С другой стороны, высокий уровень инфицирования может быть вызван тесным контактом с медицинским персоналом, который может оказаться вирусоносителем с бессимптомным течением или с отсутствием клинических признаков болезни в течение инкубационного периода вирусной инфекции [Зубкин М.Л., 2021].

Учитывая все вышесказанное, в системе здравоохранения были предприняты меры, направленные на своевременное выявление и предотвращение распространения заболевания, а также на обеспечение безопасности как медицинского персонала, так и пациентов. В результате была изменена маршрутизация пациентов, получавших лечение ПГД. В частности, были выделены и перепрофилированы многопрофильные стационары, имеющие диализные и нефрологические отделения для разделения потоков пациентов. Также было рекомендовано обязательное размещение инфицированных пациентов в профильных отделениях с последующим проведением диализа в наблюдательном отделении, учитывая длительную персистенцию вируса в крови. Кроме того, был реализован ряд других организационных мер.

Диализные пациенты характеризовались не только высокой частотой инфицирования, но и тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции. Согласно данным регистра Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), за весенне-осенний период 2020 года частота неблагоприятного исхода у диализных больных с COVID-19 составила 23,8% (у 1331 из 5596 пациентов). При этом в разных регионах мира этот показатель колебался в широком диапазоне от 16% до 40% [Grasselli G., 2020; Scarpioni R., 2020; Goicoechea M., 2020] и значительно превышал уровень летальности у населения в целом (от 0,3-1,4 до 8-10%) [Guan W.J., 2020; Grasselli G., 2020; Yi Y., 2020; Madjid M., 2020]. По данным крупных популяционных исследований, вероятность неблагоприятного исхода у диализных больных оказалась в 4 раза выше, чем в общей популяции в группах, сопоставимых по возрасту и сопутствующей патологии. Такие заболевания, как АГ, СД, ССЗ и ожирение, нередко сопровождающие тХБП, наряду с пожилым возрастом и низким социально-экономическим статусом, по общему признанию, отягощают течение COVID-19 [Williamson E.J., 2020; Semenzato L., 2021].

В настоящем исследовании в период первой волны пандемии показатель летальности был сопоставим с международными данными и составил 31,2%. Неблагоприятный исход заболевания ассоциировался с возрастом старше 60 лет, высоким индексом коморбидности, степенью тяжести пневмонии (КТ 3-4) к моменту госпитализации, трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4, низким уровнем сатурации и потребностью в ИВЛ, что также сопоставимо с результатами, представленными в зарубежных публикациях [Xiong M.F., 2020; Ng H., 2020; Fisher M., 2020; Valeri A.M., 2020; Savino M., 2020]. Как и в сообщениях других авторов [Ng H., 2020; Fisher M., 2020; Valeri A.M., 2020], показатель летальности коррелировал с выраженностью анемии, лимфопении, тромбоцитопении, лейкоцитоза и гипоальбуминемии. Данным литературы не противоречат и более высокие уровни СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера и прокальцитонина, определявшиеся у больных с неблагоприятным исходом по сравнению с группой выздоровевших. Полученные нами результаты сопоставимы с данными

Европейской почечной ассоциации [Abrahams A.C, 2023). В отношении влияния длительности диализной терапии на исход COVID-19 и его связи с избыточной массой тела мнения исследователей расходятся [Corbett R.W., 2020; Manganaro M., 2020, Garg S., 2020; Creput C., 2020; Scheen A.J., 2020]. В нашем наблюдении, как и в работах Goicoechea M. и соавт., Savino M. и соавт. [Goicoechea M., 2020; Savino M., 2020], продолжительность лечения гемодиализом в группе умерших была выше, чем у выживших пациентов, в то время как величина ИМТ в сравниваемых группах не различалась.

С первых месяцев пандемии международным медицинским сообществом были инициированы исследования по оценке эффективности различных терапевтических подходов к ведению больных с COVID-19. Однако, в эти исследования не включали пациентов, получавших заместительную почечную терапию, в том числе и методом гемодиализа. В частности, это касалось исследований по применению новых противовирусных препаратов [Major R., 2020; Sidebottom D.B., 2021], а также кортикостероидов и генно-инженерных биологических препаратов. Таким образом, лечебная тактика в отношении этой когорты больных представляла собой экстраполяцию данных, полученных в общей популяции, с поправкой на поддерживающую диализную терапию. В условиях чрезвычайной ситуации пандемии по мере накопления информации об особенностях течения заболевания и клинического опыта подходы к лечению SARS-CoV-2- инфекции прошли многоэтапную трансформацию, которая была отражена в международных публикациях и в версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ. В нашем исследовании мы обобщили результаты применения разных терапевтических схем при COVID-19 у больных с тХБП, получавших лечение гемодиализом. В частности, в качестве противовирусного препарата им назначали препарат ремдесивир, который, с учетом особенностей фармакокинетики, вводили без нагрузочной дозы за 4 часа до начала процедуры диализа. Такая тактика позволила избежать серьезных

нежелательных явлений и отмены препарата, что также представлено данными международной литературы [Strohbehn I.A., 2021].

Вопрос о лечении COVID-19 блокаторами рецептора ИЛ6 больных с почечной недостаточностью на ранних этапах пандемии в литературе специально не обсуждался. Как правило, были представлены лишь только единичные случаи применения тоцилизумаба у больных на ГД и после трансплантации почки [Alberici F., 2020; Trujillo H., 2020]. В связи с отсутствием на определенных этапах пандемии официальных рекомендаций по применению этих препаратов в популяции диализных больных с COVID-19 (до 10-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ) блокаторы рецепторов ИЛ6 назначали на основании заключения врачебной комиссии.

В проведенном нами исследовании, в отличие от международных данных, преобладали пациенты со среднетяжелым течением заболевания (75,6% случаев), при котором поражение легких соответствовало КТ-2 и лишь у 17,8% пациентов достигало КТ 3–4. В большинстве опубликованных зарубежных исследований эффективность ингибиторов ИЛ6 оценивалась, как правило, у больных с тяжелым и/или крайне тяжелым течением заболевания, преимущественно нуждавшихся в интенсивной терапии и в ИВЛ [Guaraldi G., 2020; Somers E.C., 2020; Biran N., 2020; Gupta S., 2021; Gordon A.C., 2021].

Анализ результатов показал, что введение тоцилизумаба в первые 3 суток госпитализации у пациентов с умеренным поражением легких (КТ 1–2) достоверно снижало частоту неблагоприятных исходов в сравнении с больными, которым препарат назначали в более поздние сроки. В то же время у пациентов с тяжелой пневмонией (КТ 3–4) подобной корреляции выявить не удалось. Наряду с тоцилизумабом мы применяли отечественный блокатор рецептора ИЛ6 — левилимаб, который в нашем предыдущем не рандомизированном по этическим соображениям исследовании



продemonстрировал сопоставимую эффективность при лечении COVID-19 у пациентов с додиализной ХБП [Фролова Н.Ф., 2023].

Однако нашим данным противоречат результаты Salvarani и соавт., которые оценили эффективность тоцилизумаба в общей популяции больных, не нуждавшихся в интенсивной терапии. Выполненное авторами рандомизированное исследование, включавшее 126 больных с COVID-19-пневмонией из 24 госпиталей Италии, не выявило положительного влияния упреждающей тактики введения тоцилизумаба на прогрессирование инфекционного процесса по сравнению со стандартным подходом [Salvarani С., 2021].

В патогенетической терапии активно применялись блокаторы ИЛ6 и его рецепторов, а также КС и ТПО. Были проанализированы результаты применения ТПО при лечении тяжелой формы COVID-19 у больных, находившихся на лечении гемодиализом. При этом выяснилось, что ТПО способствует существенному снижению летальности этой категории больных в сравнении с таковой среди таких же пациентов со схожей тяжестью заболевания, которым проводилась только противовирусная, антибактериальная и иммуномодулирующая терапия [Фролова Н.Ф., 2022]. Эти данные полностью согласуются с данными литературы, демонстрирующими эффект ТПО в лечении тяжелых форм COVID-19 в общей популяции по результатам как единичных наблюдений, так и когортных исследований [Adeli S.H., 2020; Altmayer V., 2021; Morath C., 2020; Fernandez J., 2020; Hua T., 2021; Keith P., 2020; Zhang L., 2020; Ma J., 2020, Фролова Н.Ф., 2022].

Исходя из публикаций зарубежных коллег, эффективность ТПО в лечении COVID-19 и снижение летальности больных в тяжелом или критическом состоянии до 21-28% и даже до нулевого уровня отмечена при его применении. В то же время, в наших наблюдениях уровень летальности как в контрольной, так и пролеченной группах с ТПО, был значительно выше. Фактически, у наблюдавшихся нами больных с тяжелым течением COVID-19 с выраженной гипоксемией, требовавшей в половине случаев неинвазивной или

инвазивной ИВЛ, если они лечились только противовирусными, антибактериальными и иммуномодулирующими препаратами, летальность была крайне высокой и достигала 74,1%. И только в условиях ТПО, который мы сочетали с применением антагонистов ИЛ6 и кортикостероидами, было достигнуто ее снижение до 38,2%. Причина столь высокой летальности, отличающей наши данные от публикаций в литературе, вероятнее всего связана с тем, что, в отличие от других авторов, изучавших эффективность ТПО у больных в критическом состоянии в общей популяции, мы применили этот лечебный подход у больных с тХБП, в условиях лечения гемодиализом. Исследований, посвященных этому вопросу, в доступной литературе на момент проведенного исследования обнаружено не было. В связи с этим представляется весьма вероятным, что высокий уровень летальности в наших наблюдениях может быть обусловлен наблюдаемой у наших пациентов хронической уремией со свойственными ей нарушениями иммунной регуляции и сдвигами параметров гомеостаза, что способствует усилению риска смерти этих больных при возникновении у них тяжелых форм COVID-19. Косвенным подтверждением этого предположения являются данные о более тяжелом течении COVID-19 и повышенном в сравнении с общей популяцией уровне летальности при этом заболевании у пациентов, получавших ПГД. [Henry B.M., 2020; Томилина Н.А., 2021; Ким И.Г., 2021; Фролова Н.Ф., 2021; Фролова Н.Ф., 2022; Goicoechea M., 2020; Alberici F., 2020].

Принимая во внимание, что пациенты с COVID-19 получали НМГ, увеличения частоты тромбозов АВФ в сравнении с доковидным периодом не отмечено при анализе первой волны пандемии, так же как и в исследованиях Desbuissons G. et al. [Desbuissons G., 2022]. Однако наличие тромбоза сосудистого доступа чаще наблюдалось у пациентов с неблагоприятным исходом. В то же время отмечалось увеличение частоты спонтанных гематом, не связанных с медицинским вмешательством, что исходно можно было объяснить применением НМГ с высокой степенью биоаккумуляции и требовало пересмотра протоколов антикоагулянтной терапии.

Мутации SARS-CoV-2 и быстро меняющиеся подходы к лечению заболевания в значительной мере определяли характер его течения и исходы на разных этапах пандемии. В нашем наблюдении в первые месяцы пандемии частота неблагоприятных исходов, как отмечалось выше, превышала 31%. Вместе с тем, в течение последующего периода наблюдения на фоне изменений лечебной тактики, в условиях продолжавшего доминировать на территории г. Москвы уханьского штамма, летальность снизилась до 14,9% и достоверно не отличалась от этого показателя у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» (до внедрения в клиническую практику нейтрализующих моноклональных антител — NmAb).

Основной причиной смерти во всех случаях был ОРДС, который в целом констатировался у 82,5% умерших, что согласуется с результатами других наблюдений [Alberici F., 2020; Grasselli G., 2020].

Доля септических осложнений, развивавшихся более, чем в половине случаев на фоне ОРДС, составила 16,4%, причем их частота не зависела от применения иммуномодулирующей терапии, что также не противоречит данным литературы [Abelenda-Alonso G., 2021; Tomazini B.M., 2020].

Как уже было отмечено ранее, лечение COVID-19 на начальном этапе пандемии было неадекватным из-за отсутствия какого-либо клинического опыта ведения таких больных. Моноклональные антитела к рецепторам ИЛ6 начинали вводить с осторожностью в небольших дозировках. В более поздние сроки эти препараты стали применять у подавляющего большинства пациентов и в адекватных дозах, комбинируя более чем в половине случаев с кортикостероидами. При этом следует еще раз подчеркнуть, что в данном наблюдении, как и в предшествующих наших исследованиях, иммуномодуляторы применяли в основном на ранних стадиях воспалительной активности, что, по-видимому, сыграло решающую роль в снижении летальности [Фролова Н.Ф., 2021].

Несмотря на общепринятые представления о более тяжелом течении COVID-19 в случаях инфицирования штаммом «Дельта» по сравнению с первичным возбудителем, частота неблагоприятных исходов у пациентов позднего уханьского и раннего «Дельта» штаммов (подгруппы 1б и 2а), получавших идентичную терапию, оказалась сопоставимой. Широкое применение иммуномодулирующих препаратов, особенно в комбинации с терапевтическим плазмообменом у тяжелых больных (с КТ 3-4) подгруппы 2а, позволило снизить частоту летальных исходов, а у пациентов с более легким течением болезни — предотвратить распространение легочного поражения с трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4. В этом аспекте особого внимания заслуживает относительно новая группа препаратов — NmAb, рекомендованных для применения в ранние сроки COVID-19 у пациентов с нетяжелым течением. В нашем наблюдении использование NmAb изолированно либо в сочетании с другими с иммуномодулирующими препаратами у пациентов, инфицированных поздним штаммом «Дельта» (подгруппа 2б), снизило летальность до 5,8%. Прогрессирование легочного процесса по данным КТ было отмечено лишь у 8,6% больных, при этом ни у одного из пациентов с исходной стадией КТ0 не наблюдалось отрицательной динамики. Кроме того, мы оценили эффективность комбинированного NmAb (тиксагевимаб+цилгавимаб) пролонгированного действия, применяемого для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов повышенного риска. В течение 6 месяцев заболевание было выявлено только у одного больного (3,1%), получавшего лечение гемодиализом, которое протекало без клинических проявлений и потребовало госпитализации.

Известно, что вакцинация при вирусных инфекциях является основным видом профилактики, однако следует отметить крайне низкую приверженность пациентов на ЗПТ к вакцинопрофилактике, несмотря на интенсивную пропаганду и доступность. Особенности исследуемой когорты пациентов в период заболевания SARS-CoV-2-инфекции не позволяли проведение массовой вакцинации в целях профилактики COVID-19 у диализной группы больных.

Оптимизированная стратегия вакцинации и действия по повышению уровня принятия вакцины, несомненно, имеют больше шансов на успех, наряду с постоянным вниманием к мерам по предотвращению воздушно-капельной инфекции. Пациенты с недостаточным иммунным ответом на вакцинацию могут быть кандидатами для первичной профилактики.

Таким образом, в условиях исключения пациентов, получавших лечение гемодиализом из клинических исследований, отсутствие разработанных эффективных и безопасных схем лечения у больных, получавших лечение гемодиализом, вызывало необходимость внедрения в клиническую практику терапии, применявшейся в общей популяции. Предметом нашего исследования стали уязвимые группы пациентов, в которую входят пациенты с SARS-CoV-2-инфекцией, получавшие лечение ПГД, при лечении которых использовались передовые методы лечения (NmAb), кардинальным образом изменившие течение и исход заболевания, снизив летальность до уровня, сопоставимого с доковидным периодом. В результате проведения комплекса эпидемиологических мероприятий, включающих в себя изменение маршрутизации диализных пациентов с COVID-19 с выделением в г. Москве центров гемодиализов в ковидных госпиталях многопрофильных стационаров и проведение лечебно-профилактических мероприятий, наблюдалось снижение летальности.

## 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 лечение гемодиализом. Мероприятия включали в себя изменение маршрутизации пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в выделенные центры гемодиализа многопрофильных ковидных госпиталей, а также активное использование телемедицинских технологий для минимизации контактов с потенциальными носителями инфекции. Отсутствие разработанных эффективных и безопасных схем лечения COVID-19 в диализной популяции, связанное с ее исключением из проводимых в условиях пандемии клинических исследований, диктовало необходимость внедрения в практику ведения этой категории больных тех же терапевтических подходов, которые были рекомендованы для населения в целом, однако требовали коррекции с учетом особенностей диализной терапии. Оценка результатов применения различных схем фармакологической терапии с использованием моноклональных антител, особенно NmAb, позволила кардинальным образом изменить течение и исход заболевания, а введение пролонгированных NmAb для доконтактной профилактики — снизить частоту инфицирования SARS-CoV-2 в этой уязвимой когорте больных.

В экстремальных условиях пандемии COVID-19 в результате организации поэтапной медицинской помощи и проведения вышеописанных лечебно-профилактических мероприятий было достигнуто снижение частоты неблагоприятных исходов у пациентов на гемодиализе до уровня, сопоставимого с доковидным периодом.

На основании результатов проведенных исследований для курации пациентов с COVID-19, получающих лечение гемодиализом, могут быть предложены следующие мероприятия:

1. С целью разделения потоков больных и минимизации горизонтального инфицирования необходимо выделение диализных отделений в стационарах, предпочтительно инфекционного профиля.

2. Раннее применение противовирусной терапии.

3. В случае течения болезни с выраженными признаками системного воспалительного ответа — ранняя госпитализация и назначение блокаторов рецептора ИЛ6.

4. Применение ТПО в комплексной терапии COVID-19 при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

5. Применение специфических NmAb в соответствии с верифицированным вирусом.

6. Включение в схемы терапии антикоагулянтов (НФГ и НМГ) с низкой биоаккумуляционной способностью для предупреждения тромбозов и минимизации кровотечений.

7. При присоединении бактериальной инфекции — проведение антибактериальной терапии.

8. С учетом иммунодефицита, свойственного больным на гемодиализе, целесообразна вакцинопрофилактика с применением нестандартных бустерных протоколов.

9. В целях доконтактной профилактики в качестве замены вакцинации стандартными вакцинами применять пролонгированные NmAb.

Подобный подход может быть рекомендован и при возникновении угрозы распространения других тяжелых респираторных инфекций.

Установлено, что вируснейтрализующие моноклональные антитела могут быть эффективным средством послеконтактной профилактики у пациентов с высоким риском заражения или на ранней стадии инфекции. Кандидатами для первичной профилактики могут быть пациенты с устойчиво низким иммунным ответом на вакцинацию.

Как показали результаты проведенного нами исследования, инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с ТПН, находящихся на поддерживающем диализе, связана с худшими клиническими исходами, более выраженным воспалительным и тромботическим профилем, более тяжелыми изменениями в легких при рентгенологическом исследовании, длительной госпитализацией и более высоким уровнем летальности. Мутации SARS-CoV-2 и быстро меняющиеся подходы к лечению в значительной мере определяли характер течения заболевания и исходы на разных этапах пандемии. По мере накопления клинического опыта мы оценили эффективность и безопасность методов медикаментозной профилактики и новых терапевтических подходов в лечении COVID-19 у пациентов на ЗПТ методами диализа, выявили наиболее эффективные схемы фармакологической терапии с учетом клинического портрета пациентов. Кроме того, показана эффективность организации поэтапной помощи пациентам на ЗПТ, сочетания методов профилактики, лечения и телемедицинских технологий в условиях пандемии COVID-19.

Вероятно, с учетом наших данных, расширение клинических исследований среди пациентов, находящихся на диализе, с течением времени может дополнительно прояснить долгосрочные последствия COVID-19 для этой группы пациентов.

Обнадешивает тот факт, что на местном, национальном и международном уровнях 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 ТПН. Распространенность долгосрочных физических и нейропсихологических последствий перенесенной инфекции, эффективность естественного и вакцинного иммунитета против новых штаммов вируса и отдаленные последствия пандемии для населения — 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 применяемая 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 ИЛ6 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 ИЛ6 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 ИЛ6, 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- АВФ** — артериовенозная фистула
- АД** — артериальное давление
- АЛТ** — аланинаминотрансфераза
- АСТ** — аспартатаминотрансфераза
- АПФ-2** — рецептор ангиотензинпревращающего фермента
- АФС** — антифосфолипидный синдром
- БРА** — блокаторы рецепторов ангиотензина II
- БИЛ6** — блокаторы рецепторов интерлейкина 6
- ВНА** — вирус-нейтрализующие моноклональные антитела
- ВПО** — высокопоточная оксигенация
- ВСВЛ** — внесосудистая вода в легких
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭО** — венозные тромбоэмболические осложнения
- ГГТ** — гамма-глутамилтрансфераза
- ГИБТ** — генно-инженерная биологическая терапия
- ГНАС** - гипертонический нефроартериолосклероз
- ГХ** — гидроксихлорохин
- ГДФ** — гемодиализация
- ГД** — гемодиализ
- ГЧП** — государственно-частное партнерство
- ДИ** — доверительный интервал
- ЗПТ** — заместительная почечная терапия
- ИМТ** — индекс массы тела
- ИВЛ** — искусственная вентиляция легких
- ИБП** — иммунобиологические препараты
- ИК** — индекс коморбидности
- ИЛ6** — интерлейкин-6
- ИФА** — иммуноферментный анализ
- иЯК** — ингибиторы янус-киназ
- КС** — кортикостероиды
- КТ** — компьютерная томография

**ЛДГ** — лактатдегидрогеназа

**ЛП** — ложноположительный результат

**ЛО** — ложноотрицательный результат

**МАНК** — методы амплификации нуклеиновых кислот

**МГНПЦиПТП** — Московский городской Научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки

**МКБ** - мочекаменная болезнь

**МО** — медицинские организации

**НМГ** — низкомолекулярный гепарин

**НФГ** — нефракционированный гепарин

**ОДН** — острая дыхательная недостаточность

**ОПП** — острое почечное повреждение

**ОРДС** — острый респираторный дистресс-синдром

**ОРИТ** — отделение реанимации и интенсивной терапии

**ОЦП** — объем циркулирующей плазмы

**ПАПД** — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

**ПЦР** — полимеразная цепная реакция

**ПВТ** — противовирусная терапия

**ПГД** — программный гемодиализ

**ПКТ** — прокальцитонин

**РААС** — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

**СЗП** — свежезамороженная плазма

**СРБ** — С-реактивный белок

**СКВ** - системная красная волчанка

**ССЗ** — сердечно-сосудистые заболевания

**СД** — сахарный диабет

**СВР** — системная воспалительная реакция

**ТП** — трансплантация почки

**ТМА** — синдром тромботической микроангиопатии

**ТИН** - тубулоинтерстициальный нефрит

**ТПО** — терапевтический плазмообмен

**ТЭЛА** — тромбоэмболия легочной артерии

**ТПН** — терминальная почечная недостаточность

**тХБП** — терминальная стадия хронической болезни почек  
**ТЭГВ** — тромбоэмболия глубоких вен  
**ТГВ** — тромбоз глубоких вен  
**ЦВБ** — цереброваскулярная болезнь  
**ХОБЛ** — хроническая обструктивная болезнь легких  
**ХГН** — хронический гломерулонефрит  
**ХПН** — хроническая почечная недостаточность  
**фВ** — фактор Виллебранда  
**ЦД** — центр диализа  
**ЧДД** — частота дыхательных движений  
**ЩФ** — щелочная фосфатаза  
**COVID-19** — коронавирусная инфекция  
**CVVHDF** — вено-венозная гемодиализация  
**ERA-EDTA** — Европейская ассоциация диализа и трансплантации  
**FDA** — Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США  
**GS-441524** — активный метаболит нуклеозидтрифосфата  
**НИТ** — индуцированная гепарином тромбоцитопения  
**IVIG** — внутривенный иммуноглобулин  
**JAК** — ингибитор янус-киназ  
**LAMP** — изотермальная амплификация  
**MERS-CoV** — ближневосточный респираторный синдром  
**ML** — методики машинного обучения  
**NEWS-2** — National Early Warning Score 2  
**NmAb** — нейтрализующие моноклональные антитела  
**OR** — соотношение шансов  
**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** — Индекс оксигенации  
**RBD** — рецептор-связывающий домен  
**SARS-CoV-2** — вирус COVID-19  
**SpO<sub>2</sub>** — уровень насыщения гемоглобина кислородом  
**SOFA** — Sequential Organ Failure Assessment  
**t-SNE** — t-распределение  
**HB** — гемоглобин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. COVID-19 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек: анализ работы одного диализного центра / Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким, А.И. Ушакова и соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - 10(1): 14-23. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>.
2. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом / Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким, А.И. Ушакова и соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 14–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>.
3. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом: анализ результатов первого года пандемии / М.Л. Зубкин, Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким и соавт. // Терапевтический архив. - 2021. - №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-u-bolnyh-poluchayuschih-lechenie-programmnym-gemodializom-analiz-rezultatov-pervogo-goda-pandemii>.
4. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы / Н.А. Томилина, Н.Ф. Фролова, Л.Ю. Артюхина и соавт. // Нефрология и диализ. - 2021. - 23(2): 147-159.
5. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов и соавт. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2022. - 99(4): 381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.
6. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом / Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким, А.И. Ушакова, С.С. Усатюк и соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. - 10. - №1 (36). - С. 14-23.
7. SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата / И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина, Н.Ф. Фролова и др. // Нефрология и диализ. - 2021. - Т. 23. - № 2. С. 174–184.



8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 14 версия. Министерство здравоохранения Российской Федерации 27.12.2021. Москва [Электронный ресурс] - chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID19\_V14\_27-12-2021.pdf (Дата обращения: 29.12.2021).

9. Временные методические рекомендации. “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. 9 версия. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва 26.10.2020 [Электронный ресурс] - <https://base.garant.ru/74810808/> (Дата обращения: 15.11.2020).

10. Каленчиц, Т.И. Спонтанные гематомы мягких тканей как осложнение приема антикоагулянтов: клинические случаи / Т.И. Каленчиц, С.Л. Кабак // «Кардиология в Беларуси». - 2023. - том 15. - № 3. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.3.012>

11. Козловская, Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога / Н.Л. Козловская // Клиническая нефрология. - 2011. - № 1. - С. 15-22.

12. Конкурирующее течение коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и системной красной волчанки с полиорганными осложнениями / Н.Ф. Фролова, Н.В. Терентьева, Р.Т. Исхаков и соавт. // Терапия. - 2023. - 9(3): 83–91.

13. Методические рекомендации № МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30 марта 2020 г.) [Электронный ресурс].

14. 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 соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11. - № 1. С. 77–84.

15. Методические рекомендации «Применение неинвазивной вентиляции легких» [Электронный ресурс] / 2020. – URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgklcfindmkaj/https://faronline.ru/api/static/cms-files/53189cb3-1fb2-469a-ad9c-e44a537158e2/niv2020.pdf> (дата обращения: 12.06.2023).

16. Опыт применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью / Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Лосс К.Э. и соавт. // Нефрология и диализ. - 2022. - 24(2):279-291. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291.

17. Особенности упреждающей противовоспалительной терапии левилимабом при COVID-19 / В.Н. Городин, Д.Л. Мойсова, С.В. Зотов и соавт. // Инфекционные болезни. - 2021. - т. 19. - №3. - с. 14–23.

18. Оценка гуморального ответа на вакцинацию Гам-Ковид-Вак (Sputnik V) против COVID-19 у пациентов на амбулаторном гемодиализе и перитонеальном диализе / Е.В. Шутов, С.А. Большаков, Г.В. Котлярова и соавт. // [Электронный ресурс]: DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.3.8-14>.

19. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 / Е.С. Столяревич, Н.Ф. Фролова, Л.Ю. Артюхина, В.В. Варясин // Нефрология и диализ. - 2020. - Т. 22 (Спецвыпуск). - с.46-55.

20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №198н [Электронный ресурс] - URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_348101/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101/) (Дата обращения: 17.08.2021).

21. Применение ингибитора рецептора интерлейкина-6 левилимаба в лечении COVID-19 у больных хронической почечной недостаточностью / Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Усатюк С.С. и соавт. // Клиническая медицина. - 2023. - DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2023.1.21-29>.

22. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике / Е.В. Тавлуева, И.Г.

Иванов, К.А. Лыткина, и соавт. // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - 30 (3):1-7.

23. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - 25(3): 3801.

24. Рекомендации для оценки тяжести поражения легких по данным КТ органов грудной клетки использовались критерии CTCAE v5.0 [Электронный ресурс]. – URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (дата обращения: 12.06.2020).

25. Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение) / Н.А. Лестева, Г.Ю. Рыбаков, И.Н. Данилов и др. // Общая реаниматология. - 2022. -18(1):23-30.

26. Телепатронаж пациентов, получающих лечение амбулаторным перитонеальным диализом, с использованием платформы дистанционного мониторинга и реабилитации пациентов «Теленефроцентр» / В.А. Бердинский, О.Н. Котенко, И.Г. Каргальская и соавт. // Клиническая нефрология. - 2023. - 2:00–00. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2023.2.00-00>

27. Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом / М.Л. Зубкин, В.Ю. Шило, Л.И.Новикова и соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10. - № 3. С. 23-32.

28. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research / T. Muka, M. Glisic, J. Milic [et al.] // Eur J Epidemiol. - 2020. - 35: 49–60.

29. A living WHO guideline on drugs for covid-19 / F.Lamontagne, A.Agarwal, B. Rochwerg [et al.] // BMJ. - 2020. - 370:m3379.

30. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? / M.K. Singh, A. Mobeen, A. Chandra

[et al.] // Comput Biol Med. - 2021. - 130:104219. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104219>.

31. A Moderate Decrease in ADAMTS13 Activity Correlates with the Severity of STEC-HUS / K.M. Emirova, O.M. Orlova, E.M. Chichuga [et al.] // Biomolecules. - 2023. - 13(11). DOI: 10.3390/biom13111671

32. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19 / M.A. Puskarich, N.W. Cummins, N.E. Ingraham [et al.] // EClinicalMedicine. - 2021. -37:100957.

33. A phase II safety and efficacy study on prognosis of moderate pneumonia in coronavirus disease 2019 patients with regular intravenous immunoglobulin therapy / R.S. Raman, V.B. Barge, D.A. Kumar [et al.] // J Infect Dis. - 2021. - 223(9):1538–1543. doi: 10.1093/infdis/jiab098.

34. A population-based cohort study of obesity, ethnicity and COVID-19 mortality in 12.6 million adults in England / T. Yates, A. Summerfield, C. Razieh [et al.] // Nat Commun. - 2022. - 13:624. 10.1038/s41467-022-28248-1.

35. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection / F. Alberici, E. Delbarba, C. Manenti [et al.] // Kidney International. - 2020. - 98: 27-34 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

36. A retrospective cohort study predicting and validating impact of the COVID-19 pandemic in individuals with chronic kidney disease / A. Dashtban, M.A. Mizani, S. Denaxas [et al.] // Kidney Int. -2022. - 102(3):652-60. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.015>.

37. A review of COVID-19 in relation to metabolic syndrome: obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia / E. Makhoul, J.L. Aklinski, J. Miller [et al.] // Cureus. - 2022. - 14(7): e27438. doi:10.7759/cureus.27438.

38. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action / N. Zeng, Y.M. Zhao, W. Yan [et al.] // Mol Psychiatry. - 2023. - 28(1):423- 433.

39. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models / E. Christodoulou, J. Ma, G. S. Collins [et al.] // In Journal of Clinical Epidemiology. - 2019. - Vol. 110. - pp. 12–22.
40. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19 / J.D. Lundgren, B. Grund, C.E. Barkauskas [et al.]. // N Engl J Med. - 2021. - 384:905–914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
41. Acute kidney injury in patients hospitalised with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK study: a prospective, multicentre cohort study / M. K. Sullivan [et al.] // Nephrol. Dial. Transpl. - 2021.
42. Acute respiratory distress syndrome / V.M. Ranien, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson [et al.] // The Berlin definition. JAMA. - 2012. - 307. - N23: 2526–2533 doi: 10.1001/jama.2012.5669.
43. Age dependent pathogenic characteristics of SARS-CoV-2 infection in ferrets / Y. Kim, K.M. Yu, J.Y. Koh [et al.] // Nat Commun. - 2022. - 13:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27717-3>.
44. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics / N.G. Davies, P. Klepac, Y. Liu [et al.] // Nat Med. - 2020. - 26:1205–1211.
45. Al-Benna, S. Association of high level gene expression of AIP2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients / S. Al-Benna // Obes Med. - 2020. - 19:100283. doi:10.1016/j.obmed.2020.100283
46. Alberici, F. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy / F. Alberici // Kidney Int. Rep. - 2020. - 5: 580–585.
47. An Effective Rescue Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection / J. Fernandez, J. Gratacos-Gines, P. Olivas [et al.]. // Critical Care Medicine. - 2020. - 48 (12): e1350–e1355. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613.

48. Anand, S. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study / S. Anand // *Lancet*. - 2020. - 396: 1335–1344.

49. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature*. - 2003. - 426:450–454.

50. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies / A. Baum, B.O. Fulton, E. Wloga [et al.] // *Science*. - 2020. - 369 (6506): 1014-1018. DOI: 10.1126/science.abd0831.

51. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk: a cohort study of 2 million hypertensive patients / L. Semenzato, J. Botton, J. Drouin [et al.] // *Hypertension*. - 2021. - 77:833–842.

52. Antiplatelet therapy for patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials / X. Zong, X. Wang, Y. Liu [et al.] // *Front Med*. - 2022. -9:965790.

53. Arena, R. The global path forward – healthy living for pandemic event protection (HL – PIVOT) / R. Arena, C.J. Lavie // *Prog Cardiovasc Dis*. - 2021. - 64:96–101. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.008.

54. Arena, R. Use of the healthy living medicine platform to minimize COVID-19 vaccination: dispelling this myth before it takes hold / R. Arena // *Am J Med*. - 2023. - 136:403–4. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.12.035.

55. Arteriovenous fistulas thrombosis in hemodialysis patients with COVID-19 / G. Desbuissons, A. Michon, P. Attias [et al.] // *J Vasc Access*. - 2022. - 23(3):412-415.

56. Arulanandam, B. Obesity and COVID-19 mortality are correlated / B. Arulanandam, H. Beladi, A. Chakrabarti // *Sci. Rep*. - 2023. - 13:5895. doi: 10.1038/s41598-023-33093-3.

57. Assessment of outcomes among patients with venous thromboembolism with and without chronic kidney disease / Goto S, Haas S, Ageno W. [et al.] // *JAMA Netw Open*. - 2020. - 3: e2022886. 10.1001/jamanetworkopen.2020.22886.

58. Association between chronic kidney disease or acute kidney injury and clinical outcomes in COVID-19 patients / S.H. Kang, S.W. Kim [et al.] // J Korean Med Sci. - 2020. -35:e434. 10.3346/jkms.2020.35.e434.

59. Association between diabetes severity and risks of COVID-19 infection and outcomes / J.S. Floyd, R.L. Walker, J.L. Kuntz [et al.] // J Gen Intern Med. - 2023. - 38(6):1484-1492.

60. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with covid-19 / S. Gupta, W. Wang, S.S. Hayek [et al.] // JAMA Intern Med. - 2021. - 181 (1): 41–51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.

61. Association Between Hypertension and Diabetes Control and COVID-19 Severity: National Patient-Centered Clinical Research Network / S.L. Jackson, R.C. Woodruff, K. Nagavedu [et al.] // J Am Heart Assoc. - 2023. -12(21):e030240. doi: 10.1161/JAHA.122.030240.

62. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Baral, V. Tsampasian, M. Debski [et al.] // JAMA Netw Open. - 2021. - 4:e213594.

63. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and COVID-19 hospitalization and death: a 1.4 million patient nationwide registry analysis / G. Savarese, L. Benson, Sundström [et al.]. // Eur. J. Heart Fail. - 2021: 23. - 476–485.

64. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection / H.C. Maltezou, V. Raftopoulos, R. Vorou [et al.] // J Infect Dis. - 2021. - 223(7):1132–1138. doi:10.1093/infdis/jiaa804.

65. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X.Cheng [et al.] // Cell Metab. - 2020. - 31(6):1068-1077.e1063.

66. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19 / P. Zhang, L. Zhu, J. Cai [et al.] // *Circ Res.* - 2020. - 126:1671–81.

67. Association of kidney disease with outcomes in covid-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry / A. Rao, S. Ranka, C. Ayers [et al.] // *J Am Heart Assoc.* - 2021. - 10:e020910. 10.1161/JAHA.121.020910.

68. Association of obesity with COVID-19 severity and mortality: an updated systemic review, meta-analysis, and meta-regression / R. Singh, S.S. Rathore, H. Khan [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2022. - 13. 10.3389/fendo.2022.780872.

69. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study / E. Ge, Y. Li, S. Wu [et al.] // *PLoS One.* - 2021. - 16(10):e0258154. doi: 10.1371/journal.pone.0258154.

70. Associations between body mass index and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / N. Wiebe, A. Lloyd, E.T. Crumley [et al.] // *Obes Rev.* - 2023. -24:e13588. 10.1111/obr.13588.

71. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA.* - 2020. - 323(16): 1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.

72. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature / M. Watanabe, R. Tozzi, R. Risi [et al.] // *Obes. Rev.* - 2020. - 21:e13024. doi: 10.1111/obr.13024.

73. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV / Y. Jiang, G. Zhao, N. Song [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* - 2018. - 7: 77.



74. Bowe, B. Kidney outcomes in long COVID / B. Bowe, Y. Xie, E. Xu, Z. Al-Aly // J. Am. Soc. Nephrol. - 2021. - 32: 2851–2862.

75. Cai, Z. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / Z. Cai, Y. Yang, J. Zhang // BMC Public Health. - 2021. - 21:1505 <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11546-6>

76. Calinski, T. A dendrite method for cluster analysis / T. Calinski, J. Harabasz // Communications in Statistics – 1974. — Vol. 3(1). — P. 1–27.

77. Callaway, E. COVID's future: mini-waves rather than seasonal surges / E. Callaway // Nature. - 2023. - 617(7960):229-30.

78. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 / M.R. Mehra, S.S. Desai, S. Kuy [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - doi:10.1056/NEJMoa2007621.

79. Cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and COVID-19: a multi-regional data-linkage study / E.J. Lambourg, P.J. Gallacher, R.W. Hunter [et al.] // Eur Respir J. - 2022. - 60:2103168. 10.1183/13993003.03168-2021.

80. Characterizing key attributes of COVID-19 transmission dynamics in China's original outbreak: model-based estimations / H.H. Ayoub, H. Chemaitelly, G.R. Mumtaz [et al.] // Glob Epidemiol. - 2020. - 2:100042. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100042>].

81. Chen, L.Y.C. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept / L.Y.C. Chen, T.T.T. Quach // Lancet Microbe. - 2021. - 2:e49–50. 10.1016/S2666-5247(20)30223-8.

82. Chooi, Y.C. The epidemiology of obesity / Y.C. Chooi, C. Ding, F. Magkos // Metabolism. - 2019. - 92:6–10. 10.1016/j.metabol.2018.09.005

83. Chowdary, P. COVID-19 coagulopathy - what should we treat? / P. Chowdary // Exp Physiol. - 2022. - 107:749–58.

84. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people / L.Semenzato, J.Botton, J.Drouin [et al.].

// Lancet Reg Health Eur. - 2021. - 8:100158.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>.

85. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx / M. Fisher, M. Yunes, M.H. Mokrzycki [et al.] // Kidney360. - 2020. - 1 (8) 755-762.

86. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak / J. Portolés, M. Marques, P.L. Sánchez [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2020. - 35(8):1353–1361.

87. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D.Wang, B. H, C.Hu , F. Zhu [et al.] // JAMA. - 2020. - 323:1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

88. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 / M.K. Kim, B. Lee, Y.Y. Choi [et al.] // J Korean Med Sci. - 2022. -37(3):e31.

89. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan. / M.F. Xiong, H. Tang, L. Liu [et al.] // China J Am Soc Nephrol. - 2020. - 31(7): 1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.

90. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - 58:711–712.

91. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retro-spective cohort study / F. Zhou, T.Yu, R. Du [et al.] // Lancet. - 2020. - 395(10229):1054-1062.

92. Clinical effectiveness of molnupiravir in patients with COVID-19 undergoing haemodialysis / Y.C. Chang, Y.C. Chen, C.C. Huang [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2023. - Volume 62. - Issue 1. - 106834. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106834

93. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study / Z. Shao, Y. Feng, L. Zhong [et al.] // Clin Trans Immunol. - 2020: doi: 10.1002/cti2.1192.

94. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients / K. Liu, Y. Chen, R. Lin, K. Han // *J. Infect.* - 2020. - 80:e14–e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.

95. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* - 2020. - 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

96. Clinical Outcomes of Sotrovimab Treatment in 10 High-Risk Patients with Mild COVID-19: A Case Series / K. Takeda, H. Kasai, S. Sakao [et al.] // *Am J Case Rep.* - 2022. - 8:23:e936832. doi: 10.12659/AJCR.936832.

97. Clinical, immunological, and virological SARS-CoV-2 phenotypes in obese and nonobese military health system beneficiaries / N.J. Epsi, S.A. Richard, E.D. Laing [et al.] // *J Infect Dis.* - 2021. - 224(9):1462–1472. doi:10.1093/infdis/jiab396.

98. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients / J.J. Zhang, Y.Y. Cao, G. Tan [et al.] // *Allergy.* - 2021. - 76:533-550.

99. Coelho, M. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ / M. Coelho, T. Oliveira, R. Fernandes // *Arch. Med. Sci.* - 2013. - 9:191–200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.

100. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model / B. Rockx, T. Kuiken, S. Herfst [et al.] // *Science.* - 2020. - 368:1012–1015 ;

101. Comparing SARS-CoV-2 with SARSCoV and Influenza pandemics / E. Petersen, M. Koopmans, U. Go [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2020. - 20(9):E238-E44.

102. Computed tomography highlights increased visceral adiposity associated with critical illness in COVID-19 / S. Battisti, C. Pedone, N. Napoli [et al.] // *Diabetes Care.* - 2020. - 43(10):e129- e130.

103. Connors, J.M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J.M. Connors, J.H. Levy // *Blood.* - 2020. - 135: 2033–40.

104. Considerable escape of SARS-CoV-2 to antibody neutralization / D. Planas, N. Saunders, P. Maes [et al.] // *Nature.* - 2022. - 602(7898):671–675.

105. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial / J.B. Cohen, T.C. Hanff, P. William [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2021. - 9:275–84.

106. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial / P.Begin, J.Callum, E.Jamula [et al.] // *Nat Med.* - 2021. - 27(11):2012.

107. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial / P.W. Horby, M.J. Landray, R.C. Grp [et al.] // *Lancet.* - 2021. -397(10289):2049–2059. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00897-7.

108. Copur, S. Should we continue to use renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with COVID-19? / S. Copur, A. Kanbay, M. Kanbay // *Clin Kidney J.* - 2022. - 15:852–4. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac001>.

109. Coronavirus (COVID-19) up-date: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA news release, November 21, 2020 [Электронный ресурс].

110. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation / M. Böhm, N. Frey, E. Giannitsis, K. Sliwa, A.M. Zeiher // *Clin Res Cardiol.* - 2020. - 109:1446–1459. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01656-3>

111. Corticosteroids for COVID-19 Practice guideline / B. Rochwerg, R.A. Siemieniuk, T. Agoritsas [et al.] // *BMJ.* - 2020. -Vol. 370. - P. m3379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.

112. Corvera, S. Angiogenesis in adipose tissue and obesity / S. Corvera, J. Solivan-Rivera, Z. Yang Loureiro // *Angiogenesis.* - 2022. - 25(4):439-453.

113. COVID and the Kidney: An Update / S. Bell, G.B. Perkins, U. Anandh, P.T. Coates // *Semin Nephrol.* - 2023. - 43(5):151471. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151471. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38199827.

114. COVID-19 2022 update: transition of the pandemic to the endemic phase / M. Biancolella, V.L. Colona, R. Mehrian-Shai [et al.] // *Hum Genomics*. - 2022. - 16(1):19. doi: 10.1186/s40246-022-00392-1.
115. COVID-19 and antiphospholipid antibodies / A. Butt, D. Erkan, A.I. Lee [et al.] // *Best Pract Res Clin Haematol*. - 2022. - 35:101402.
116. COVID-19 and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / L.D. Vecchio, O. Balafa, E. Dounousi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. - 2024. - 39: 177–189.
117. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza / R.Scarpioni, A.Manini, T.Valsania [et al.] // *G Ital Nefrol*. - 2020. - 37(2):1-5.
118. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making / F. Perrotta, G. Corbi, G. Mazzeo [et al.] // *Aging Clin Exp Res*. - 2020. - 32:1599. <https://doi.org/10.1007/S40520-020-01631-Y>.
119. COVID-19 effect on patients with noncommunicable diseases: a narrative review / A.R. Al-Qudimat, M.B. Al Darwish, M. Elaarag [et al.] // *Health Sci Rep*. - 2023. -6(1):e995. doi: 10.1002/hsr2.995.
120. COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. 2021. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape / W.T.Harvey, A.M.Carabelli, B.Jackson [et al.]. // *Nat Rev Microbiol*. - 19:409–424.
121. Covid-19 in end-stage renal disease patients with renal replacement therapies: a systematic review and meta-analysis / T. Nopsopon, J. Kittrakulrat, K. Takkavatakarn [et al.] // *PLOS Negl. Trop. Dis*. - 2021. - 15: e0009156.
122. COVID-19 in hemodialysis patients. A report of 5 cases / R. Wang, C. Liao, H. He [et al.] // *Am J Kidney Dis*. - 2020. - 76(1):141–143.
123. COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence [et al.] // *Kidney Med*. - 2020. - 2(6): 716-723.

124. COVID-19 in patients undergoing long-term dialysis in Ontario / L. Taji, D. Thomas, M.J. Oliver [et al.] // CMAJ. - 2021. - 193:E278–E284. doi: 10.1503/cmaj.202601.

125. COVID-19 infection among us dialysis patients: risk factors and outcomes from a national dialysis provider / C.M. Hsu, D.E. Weiner, G. Aweh [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2021. - 77:748–56.

126. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G.Grasselli, A.Zangrillo, A.Zanella [et al.] // JAMA. - 2020. - 323(16):1574-81.

127. COVID-19 outbreak in a large hemodialysis center in Lombardy / La V. Milia [et al.] // Kidney Int. Rep. - 2020. - 5. - 1095–1099.

128. Covid-19 Registro ERA-EDTA [Электронный ресурс]: 2020). - Available online: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19>.

129. COVID-19 severity is predicted by earlier evidence of accelerated aging / C.L.Kuo, L.C. Pilling, J.C. Atkins [et al.] // medRxiv. - 2020. - <https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20147777>.

130. COVID-19 Severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the Pandemic's Impact in type 1 and type 2 diabetes / J.M. Gregory, J.C. Slaughter, S.H. Duffus [et al.] // Diabetes Care. - 2021. - 44(2):526-532.

131. COVID-19 Vaccine Hesitancy in Patients on Dialysis in Italy and France / S. Blanchi, M. Torreggiani, A. Chatrenet [et al.]. // Kidney Int Rep. - 2021. - 8. - 6(11): 2763–2774. doi: 10.1016/j.ekir.2021.08.030.

132. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain / M. Goicoechea, A. S. Luis Camara, N. Macías [et al.] // Kidney Int. - 2020. - 98(1):27-34.

133. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants / V.G. Akimkin, A.Yu. Popova, K.F. Khafizov [et al.] // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. - 2022. - 99(4):381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.

134. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Y.Yi, P.N.P.Lagniton, S.Ye [et al.] // *Int J Biol Sci.* - 2020. - 16(10):1753-66.

135. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study / J.J. Manson, C. Crooks, M. Naja, A. Ledlie [et al.] // *Lancet Rheumatol.* - 2020. - 2:e594-602. doi:10.1016/S2665-9913(20)30275-7.

136. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration / L.B. Hilbrands, R. Duivenvoorden, P. Vart [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2020. - 35:1973-1983.

137. Cytokines involved in COVID-19 patients with diabetes: A systematic review / T.P. George, S.S. Joy, M. Rafiullah, K. Siddiqui // *Curr Diabetes Rev.* - 2023. - 19(3):e180122200321.

138. Davies, D. L. A Cluster Separation Measure / D. L. Davies, D. W. Bouldin // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* — 1979. — PAMI-1(2). — P. 224–227.

139. D-dimer to rule out pulmonary embolism in renal insufficiency / G. Lindner, G.C. Funk, C.A Pfortmueller [et al.] // *Am J Med.* - 2014. -127: 343–7.

140. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies / B.G. Pijls, S. Jolani, A. Atherley [et al.] // *BMJ.* - 2021. - 11:e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.

141. Describing the population experiencing COVID-19 vaccine breakthrough following second vaccination in England: a cohort study from OpenSAFELY / A. Green, H.Curtis, W.Hulme [et al.]. // [Электронный ресурс]. - 2021: <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21265380>.

142. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 / P.Horby, W.S.Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N Engl J Med.* - 2021. -384:693–704. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

143. Dialysis circuit clotting in critically ill patients with COVID-19 infection / B.Z.E. Khoo, R.S. Lim, Y.P. See, S.C. Yeo // *BMC Nephrol.* -2021. - 22: 141.

144. Discontinuation versus continuation of reninangiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial / A. Bauer, M. Schreinlechner, N. Sappeler [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2021. - 9:863–72.

145. Distinguishable immunologic characteristics of COVID-19 patients with comorbid type 2 diabetes compared with nondiabetic individuals / R. Zhao, Y. Sun, Y. Zhang [et al.] // *Mediators Inflamm.* - 2020. - 2020:6914878.

146. Does ACE2 mediate the detrimental effect of exposures related to COVID-19 risk: A Mendelian randomization investigation / S.L. Au Yeung, T.H.T. Wong, B. He, S. Luo, K.O. Kwok // *J Med Virol.* - 2023. - 95(1): e28205.

147. Does universal testing for COVID-19 work for everyone? / G. Dumyati, S. Gaur, D.A. Nace, R. L. P. Jump [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* - 2020. - 21: 1525–1532.

148. Drivers of adaptive evolution during chronic SARS-CoV-2 infections / S. Harari, M. Tahor, N. Rutsinsky [et al.] // *Nat Med.* - 2022. - 28(7):1501–1508. doi: 10.1038/s41591-022-01882-4.

149. Dynamic SARS-CoV-2-specific immunity in critically ill patients with hypertension / Q. Zeng, Y.Z. Li, S.Y. Dong [et al.] // *Front Immunol.* - 2020. - 11:596684.

150. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis / V.A. Gushchin, A.A. Pochtovyi, D.D. Kustova [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2022. - 23: 14670. [https:// doi.org/10.3390/ijms232314670](https://doi.org/10.3390/ijms232314670)

151. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with Covid-19 / F.K. Korley, V. Durkalski-Mauldin, S.D. Yeatts [et al.] // *N Engl J Med.* - 2021. - 385(21):1951–1960. doi: 10.1056/NEJMoa2103784.

152. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults / R. Libster, G.P. Marc, D. Wappner [et al.] // *N Engl J Med.* - 2021. - 384(7):610–618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.



153. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - 382:1199–1207.

154. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab / A. Gupta, Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez [et al.]. // N Engl J Med. - 2021. - 385:1941–1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934.

155. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M.W. Munch, S.N. Myatra, B.K.T. Vijayaraghavan [et al.] // JAMA. - 2021. - 326(18): 1807–1817.

156. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019 / Q.-L.Zeng, Z.-J.Yu, J.-J.Gou, [et al.] // J Infect Dis. - 2020. - 222(1): 38–43.

157. Effect of COVID-19 on glycemic control, insulin resistance, and pH in elderly patients with type 2 diabetes / S. Alshammari, A.S. AlMasoudi , A.H. AlBuhayri [et al.] // Cureus. - 2023. - 15(2):e35390.

158. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the Codex randomized clinical trial / B.M.Tomazini, I.S. Maia, A.B. Cavalcanti [et al.] // JAMA. - 2020. -324:1307. doi: 10.1001/jama.2020.17021.

159. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial / R. D. Lopes [et al.] // JAMA. - 2021: 325. - 254–264.

160. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial / C. Salvarani, G. Dolci, M. Massari [et al.] // JAMA Intern. Med. - 2021. - Vol. 181. - N 1. - P. 24–31.

161. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis / M. Iwamoto, S.Honma, Y. Asano [et al.] // Rheumatol Int. - 2011. - 31: 559–560.

162. Effective treatment with Tocilizumab in a COVID-19 patient on maintenance hemodialysis: A case report / N. Nourie, M.A. Chamaa, S. Mouawad, M.M. Kotait [et al.] // CEN Case Reports. - 2021. - 10(3):364-369. doi: 10.1007/s13730-021-00577-y.

163. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial / M. Sholzberg, G.H. Tang, H. Rahhal [et al.] // BMJ. - 2021. - 375:n2400.

164. Effectiveness of neutralizing antibody cocktail in hemodialysis patients: a case series of 20 patients treated with or without REGN-COV2 / S. Arikawa, K. Fukuoka, K. Nakamoto [et al.] // Clin Exp Nephrol. - 2022. - 26(5): 476-485. doi: 10.1007/s10157-021-02151-3.

165. Effects of age, sex, serostatus, and underlying comorbidities on humoral response post-SARS-Cov-2 Pfizer-Biontech mRNA vaccination: a systematic review / K.I. Notarte, A.T. Ver, J.V. Velasco [et al.] // Crit Rev Clin Lab Sci. - 2022. - 59:373–90. 10.1080/10408363.2022.2038539.

166. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study / J. Martínez-Sanz, A. Muriel, R. Ron [et al.] // Clin Microbiol Infect. - 2021. - 27(2): 238-43. [https://doi.org/ 10.1016/j.cmi.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021).

167. Efficacy and safety of COVID-19 convalescent plasma in hospitalized patients a randomized clinical trial / M.B. Ortigoza, H. Yoon, K.S. Goldfeld [et al.] // Jama Intern Med. - 2022. - 182(2):115–126.

168. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines / C. Grana, L. Ghosn, T. Evrenoglou [et al.]. // Cochrane Database Syst Rev. - 2022. -12: CD015477, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015477>.

169. Efficacy and Safety of Remdesivir in COVID-19 Positive Dialysis Patients / B. Batool, H. Tajamul, J. Mu'taman [et al.] // Antibiotics (Basel). - 2022. - 25;11(2):156. doi: 10.3390/antibiotics11020156.

170. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients

with COVID-19: the HEP-COVID Randomized Clinical Trial / A.C. Spyropoulos, M. Goldin, D. Giannis [et al.] // JAMA Intern Med. - 2021. - 181: 1612–20.

171. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients / L. Zhang, H. Zhai, S. Ma [et al.]. // Br J Haematol. - 2020. - 190(4): e181–e183. doi: 10.1111/bjh.16890.

172. Epidemiological, clinical, and immunological features of a cluster of COVID-19-contracted hemodialysis patients / Y. Ma [et al.] // Kidney Int. Rep. - 2020. - 5: 1333–1341.

173. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center / R.W. Corbett, S. Blakey, D. Nitsch [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2020. - 31:1815–1823. doi: 10.1681/ASN.2020040534.

174. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D.Q. Huang, B. Zou [et al.] // J Med Virol. - 2021. - 93:1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.

175. ERACODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and haemodialysis patients: a comparative, prospective registry-based study / E. Goffin, A. Candellier, P. Vart [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2021. - 36: 2094–105. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab200>.

176. ERACODA Collaborators. The Clinical Frailty Scale as a triage tool for ICU admission of dialysis patients with COVID-19: an ERACODA analysis / P. Bouwmans, L. Brandts, L.B. Hilbrands [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2022. - 37:2264–74. [10.1093/ndt/gfac246](https://doi.org/10.1093/ndt/gfac246)

177. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity, L.C. Okell, I. Dorigatti [et al.] // Lancet Infect Dis. - 2020. - 20:669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

178. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan / J.T. Wu, K. Leung, M. Bushman [et al.] // Nat Med. - 2020. - 26(4):506–510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.

179. Factors associated with COVID-19-related death using / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // Nature. - 2020. - 584:430–436.

180. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // *BMJ*. - 2020. - 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.

181. Fauci, A.S. Covid-19—navigating the uncharted / A.S. Fauci, H.C. Lane, R.R. Redfeld // *N Engl J Med*. - 2020. - 382:1268–1269. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>.

182. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 / C.S. Whyte, G.B. Morrow, J.L. Mitchell [et al.] // *J Thromb Haemost*. - 2020. -18:1548–55. 10.1111/jth.14872.

183. First case of COVID19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights / J.H. Zeng, Y.X. Liu, J. Yuan [et al.] // *Infection*. - 2020. - 48:773–777. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>

184. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis / M.A. McAdams-DeMarco, A. Law, M.L. Salter [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc*. - 2013. - 61: 896–901.

185. Gandhi, R.T. Mild or Moderate COVID-19 / R.T. Gandhi, J.B. Lynch, C. Del Rio // *N. Engl. J. Med*. - 2020. - 383:1757–1766. doi: 10.1056/NEJMc2009249.

186. Gerber, G.F. How to recognize and manage COVID-19- associated coagulopathy / G.F. Gerber, S. Chaturvedi // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. - 2021: 614–620.

187. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>Th</sup> edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2019. -157:107843.

188. Global diabetes prevalence in COVID-19 patients and contribution to COVID-19- related severity and mortality: A systematic review and meta-analysis / R. Li, M. Shen, Q. Yang [et al.] // *Diabetes Care*. - 2023. - 46(4):890- 897.

189. Global trends in emerging infectious diseases / K.E. Jones [et al.] // *Nature*. - 2008. - 451: 990–993.

190. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / K.L. Ong, L.K. Stafford, S.A. McLaughlin [et al.] // *Lancet*. - 2023. - 402:203–34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

191. Hartmann-Boyce J. An Update to the Overview of Reviews: Risks of and From SARS-COV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes / J. Hartmann-Boyce, K. Karen Rees, I. Onakpoya [et al.] // *Diabetes Care*. - 2023. - 46(12):e215–e216.

192. Henry, B.M. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / B.M. Henry, G. Lippi // *Int Urol Nephrol*. - 2020. - 52(6): 1193-1194.

193. High prevalence of asymptomatic COVID-19 infection in hemodialysis patients detected using serologic screening / C. Clarke [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. - 2020. - 31: 1969–1975.

194. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial / L. Bouadma, A. Mekontso-Dessap, C. Burdet [et al.] // *JAMA Intern Med*. -2022. - 182(9): 906–916.

195. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections / P.V. Juthani, A. Gupta, K.A. Borges [et al.] // *Lancet Infect Dis*. - 2021. - 21 (11):1485–1486. doi:10.1016/S1473-3099(21)00558-2.

196. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. - 2020. - 69:458–464.

197. Hou, Y.C. The efficacy of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease and kidney transplantation patients: a narrative review / Y.C. Hou, K.C. Lu, K.L. Kuo // *Vaccines*. - 2021. doi: 10.3390/vaccines9080885.

198. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single

Italian centre / M. Rottoli, P. Bernante, A. Belvedere [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2020. - 183:389–397. doi: 10.1530/EJE-20-0541.

199. How we mitigated and contained the COVID-19 outbreak in a hemodialysis center: Lessons and experience / K. Su, Y. Ma, Y. Wang [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* - 2020. - 41:1240–1242. doi: 10.1017/ice.2020.161.

200. Hua, T. Therapeutic plasma exchange therapy support for critical COVID-19: A case report / T. Hua, M. Li // *Ther Apher Dial.* - 2021. - 25: 533-535. doi: 10.1111/1744-9987.13586.

201. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in haemodialysis patients and a matched cohort / T. Zhao, T. Nishi-uchi, M. Tsubokura [et al.]. // *BMJ.* - 2022. DOI:10.1136/bmjopen-2022-065741.

202. Humoral response to third dose of SARS-CoV-2 vaccines in the CKD spectrum / B. Quiroga [et al.]. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2022. -17:872–876. doi: 10.2215/CJN.01770222.

203. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. Pranata, M.A. Lim, I. Huang [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2020. - 21:1470320320926899.

204. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study / M.G.-R. José, C. Sebastián, G. Rodríguez, R.-V. Emilia [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* - 2021. - 147(1):72-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.

205. ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome / S.T. Gal-Oz, B. Maier, H. Yoshida [et al.] // *Nat Commun.* - 10:4295. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12348-6>

206. Immunogenicity rates after SARS-CoV-2 vaccination in people with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis / J.J. Chen, T.H. Lee, Y.C. Tian [et al.]. // *JAMA Netw.* - 2021. – Open 4:e2131749.

207. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID) / G. Abelenda-Alonso, A. Rombauts, C. Gudiol [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2021; 27. - 1685-1692. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.041>

208. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis / S. Bae, S.R. Kim, M.N. Kim [et al.] // *Heart*. - 2021. - 107:373–380. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>

209. Impact of first-wave COReNaVirus disease 2019 infection in patients on haemoDIALysis in Alsace: the observational COVIDIAL study / N. Keller, F. Chantrel, T. Krummel [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. - 2020. - 35:1338-1411.

210. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry / A. Uribarri, I.J. Nuñez-Gil, A. Aparisi [et al.] // *J Nephrol*. - 2020. - 33:737–745.

211. Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients / C.Y. Chen, S.C. Shao, Y.T. Chen [et al.] // *Healthcare*. - 2021. - 9(1). - 47. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010047>

212. Incidence and outcome of SARS-CoV-2 infection on solid organ transplantation recipients: a nationwide population-based study / S. Trapani [et al.] // *Am. J. Transpl.* - 2021. - 21: 2509–2521.

213. Incidence and outcomes of COVID-19 in people with CKD: a systematic review and meta-analysis / E.Y.M. Chung, S.C. Palmer, P. Natale [et al.] // *Am J Kidney Dis*. - 2021. - 78(6):804-15. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.003>

214. Incidence of new-onset in-hospital and persistent diabetes in COVID-19 patients: comparison with influenza / J.Y. Lu, J. Wilson, W. Hou [et al.] // *EBioMedicine*. - 2023. - 90:104487.

215. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / D. Jiménez, A. García-Sánchez, P. Rali [et al.] // *Chest*. - 2021. - 159:1182–96.

216. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study / J. De Meester, D. De Bacquer, M. Naesens [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. - 2021. - 32:385-396.

217. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 / M. Taquet, Q. Dercon, S. Luciano [et al.] // *PLoS Med*. - 2021. - 18(9):e1003773.

218. Increased expression of key SARS-CoV-2 entry points in multiple tissues in individuals with NAFLD / A.S. Meijnikman, S. Bruin, A.K. Groen, M. Nieuwdorp [et al.] // *J Hepatol*. - 2021. - 74(3): 748-749.

219. Increased prevalence of heparin induced thrombocytopenia in COVID-19 patients / P.S. Preti, M. Russo, L. Caneva [et al.] // *Thromb Res*. - 2021. - 203:33–5.

220. Infection prevention measures for patients undergoing hemodialysis during the COVID-19 pandemic in Japan: a nationwide questionnaire survey / Y. Sugawara [et al.] // *Ren. Replace. Ther*. - 2021. - 7: 27.

221. Inflammasome activation-induced hypercoagulopathy: impact on cardiovascular dysfunction triggered in COVID-19 patients / L. Gedefaw, S. Ullah, P.H.M. Leung [et al.] // *Cells*. - 2021. - 10:916. 10.3390/cells10040916.

222. Inflammation and vascular dysfunction: the negative synergistic combination of diabetes and COVID-19 / A.M. Bolla, C. Loretelli, L. Montefusco [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. - 2022. - 38(7): e3565.

223. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T.V. Rohm, D.T. Meier, J.M. Olefsky, M.Y. Donath // *Immunity*. - 2022. - 55(1): 31-55.

224. Influence of treatment with neutralizing monoclonal antibodies on the SARS-CoV-2 nasopharyngeal load and quasispecies / C. Vellas, A. Del Bello, A. Debarb [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. - 2022. - 28:139.e5–139.e8.



225. Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality / M. Flook, C. Jackson, E. Vasileiou [et al.] // BMC Infect Dis. - 2021. - 21:342. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05992-1>.

226. Inhibitors of the ReninAngiotensin-Aldosterone System and Covid-19 / J.A. Jarcho, J.R. Ingelfinger, M.B. Hamel [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - doi:10.1056/NEJMe2012924.

227. Initial effects of COVID-19 on patients with ESKD / E.D. Weinhandl, J.B. Wetmore, Y. Peng [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2021. - 32:1444–53.

228. Insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 characterize hyperglycemia in acute COVID-19 / M. Reiterer, M. Rajan, N. Gomez-Banoy [et al.] // Cell Metab. - 2021. - 33(11):2174- 2188.e2175.

229. Intensity and frequency of extreme novel epidemics / M. Marani, G. G. Katul, W. K. Pan, A. J. Parolari // Proc. Natl Acad. Sci. USA. - 2021. - 118:e2105482118.

230. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 / A. C. Gordon, P.R. Mouncey, F. Al-Beidh [et al.] // N Engl J Med. - 2021. - 384 (16): 1491–502. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.

231. Interpretable clinical phenotypes among patients hospitalized with COVID-19 using cluster analysis / E. Yamga, L. Mullie, M. Durand [et al.] // Front. Digit. Health. - 2023. - 5:1142822. doi: 10.3389/fdgth.2023.1142822.

232. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in hospitalised adult COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / R.Marcec, V.M. Dodig, I. Radanovic, R. Likic // Rev Med Virol. - 2022: doi: 10.1002/rmv.2397.

233. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo- controlled, phase atrial / A. Mazeraud, M. Jamme, R.L. Mancusi [et al.] // Lancet Respir Med. - 2022. -10(2):158–166. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00440-9.

234. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? / S. Caillard, N. Chavarot, H. Francois [et al.] // *Am. J. Transplant.* - 2021. - 21 (3): 1295–1303.

235. Is Obesity a Potential Risk factor for Poor Prognosis of COVID-19? / M. Agca, E. Tuncay, E. Yildirim [et al.] // *Infect. Chemother.* - 2021. - 53:319–331. doi: 10.3947/ic.2021.0026.

236. Is remdesivir important in clinical practice as a treatment of COVID-19? A study based on meta-analysis data / Ł. Szarpak, T. Dzieciatkowski, M.J. Jaguszewski [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* - 2021. - 29:131(1):96-97. doi: 10.20452/pamw.15686.

237. ISARIC-COVID-19 dataset: a prospective, standardized, global dataset of patients hospitalized with COVID-19 / E. Garcia-Gallo, L. Merson, K. Kennon [et al.] // *Sci Data.* - 2022. - 9:454.

238. ISPD: Strategies regarding COVID-19 in PD patients Adapted from Peking University First Hospital. - [Электронный ресурс]: [https://ispd.org/wp-content/uploads/ISPD-PD-management-in-COVID-19\\_ENG.pdf](https://ispd.org/wp-content/uploads/ISPD-PD-management-in-COVID-19_ENG.pdf)

239. Jackson, S.P. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms / S.P. Jackson, R. Darbousset, S.M. Schoenwaelder // *Blood.* - 2019. -133:906–18.

240. Jeyachandran Dhanapriya<sup>1</sup> and Ramanathan Sakthirajan / A. Dhanapalan, A. Venkatesh, D. Thanigachalam [et al.] // *Kidney Int Rep.* - 2021. - 6: 586–593; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.003>.

241. Karoui, K.E. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment / K. E. Karoui, A. S. De Vriese // *Kidney Int.* - 2022. - 101(5):883–894. doi: 10.1016/j.kint.2022.01.022.

242. Kaufman, L. Finding Groups in Data // L. Kaufman, P. J. Rousseeuw // — Wiley, 1990. <https://doi.org/10.1002/9780470316801>.

243. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / C. Yichun , L. Ran , K. Wang [et al.] // *Kidney Int.* - 2020. - 97(5): 829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

244. Kliger, A.S. Mitigating risk of COVID-19 in dialysis facilities / A.S. Kliger, J. Silberzweig // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2020. -15:707–9.

245. Kompaniyets L.Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19 / L. Kompaniyets, A.F. Pennington, A.B. Goodman [et al.] // Prev. Chronic Dis. - 2021. - 18:E66. doi: 10.5888/pcd18.210123.

246. Li, C. Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis / C. Li, жN.Islam, J.Pablo Gutierrez // BMJ Global Health - ж2023. - 8(12): e012581. doi: 10.1136/bmjgh-2023-012581.

247. Lippi, G. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) / G. Lippi, B.M. Henry // Respir Med. - 2020. - 167:105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.

248. Lippi, G. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks / G. Lippi, F. Mullier, E.J. Favaloro // Clin Chem Lab Med. - 2023. - 61:841-50.

249. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // Nat Rev Microbiol. - 2023. - 21(3):133-146.

250. Long COVID: Post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Lüscher, S. Neubauer // Eur. Heart J. - 2022. - 43:1157–1172.

251. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial / A.M. Higgins, L.R. Berry, E. Lorenzi [et al.] // JAMA. - 2023. - 329(1):39–51.

252. Long-term complications of COVID-19 / A.D. Desai, M. Lavelle, B.C. Boursiquot, E.Y. Wan // Am J Physiol - Cell Physiol. - 2022. - 322: C1. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00375.2021>.

253. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients / C. Couchoud, F. Bayer, C. Ayav [et al.] // Kidney Int. - 2020. - 98:1519–1529. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.042.

254. Lowenstein, C.J. Severe COVID-19 is a microvascular disease / C.J. Lowenstein, S.D. Solomon // *Circulation*. - 2020. - 142:1609–11.
255. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li // *Lancet*. - 2020. - 395:556–574.
256. Major, R. The exclusion of patients with CKD in prospectively registered interventional trials for COVID-19—a rapid review of international registry data / R. Major, H. Selvakandan, Y.M. Makkeyah // *J Am Soc Nephrol*. - 2020. - 31:2250–2252.
257. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy / F. Alberici, E. Delbarba, C. Manenti [et al.] // *Kidney Int. - Rep.* 2020. - Vol. 5 (N 5). - p. 580–585.
258. Manganaro, M. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy / M. Manganaro, S. Baldovino // *J. Nephrol.* - 2020. - 33(3):393–395. doi: 10.1007/s40620-020-00732-1.
259. Mapping one million COVID-19 deaths and unhealthy lifestyle behaviors in the United States: recognizing the syndemic pattern and taking action / R. Arena, N.P. Pronk, D. Laddu [et al.]. // *Am J Med.* - 2022. - 135:1288–95. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.06.006.
260. May, M. Tomorrow's biggest microbial threats / M. May // *Nat. Med.* - 2021. - 27, 358–359.
261. Mehrabi, F. Post-discharge thromboembolic events in COVID-19 patients: a review on the necessity for prophylaxis / F. Mehrabi, M. Farshbafnadi, N. Rezaei // *Clin Appl Thromb Hemost.* - 2023. - 29:107602962211484. 10.1177/10760296221148477.
262. Methodological challenges when carrying out research on CKD and AKI using routine electronic health records / H. I. McDonald [et al.] // *Kidney Int.* - 2016. - 90. - 943–949.

263. Mills, K.T. The global epidemiology of hypertension / K.T. Mills, A. Stefanescu, J. He // *Nat Rev Nephrol.* - 2020. - 16:223–37. 10.1038/s41581-019-0244-2.

264. Modelling COVID-19 transmission in a hemodialysis centre using simulation generated contacts matrices / M. Tofighi, A. Asgary, A.A. Merchant [et al.] // *PLoS ONE.* - 2021. - 16:e0259970. doi: 10.1371/journal.pone.0259970.

265. Molecular Characterization of AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants / L. Tiffany Roe, T. Brady, N. Schuko [et al.]. // *Microbiol Spectr.* - 2023. - 6:11(2):e0033323.

266. Mortality and renal long-term outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney failure, continuous renal replacement therapy and invasive mechanical ventilation / R. Melero, A. Mijaylova, P. Rodríguez-Benítez [et al.] // *Med Clin (Barc).* - 2022 - 159(11):529-535.

267. Müllner, D. Modern hierarchical, agglomerative clustering algorithms / D. Müllner // 2011. — [Электронный ресурс] : <https://doi.org/10.48550/arXiv.1109.2378>.

268. Natural history of coronavirus disease 2019: risk factors for hospitalizations and deaths among >26 million US medicare beneficiaries / H.S. Izurieta, D.J. Graham, Y. Jiao [et al.] // *J Infect Dis.* - 2021. - 223:945–56. 10.1093/infdis/jiaa767.

269. National Early Warning Score 2 — URL: <http://www.scymed.com/en/smnxpw/pwfhc210.htm> (Дата обращения: 05.03.2020).

270. Ng, J.J. The incidence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit: a meta-analysis and meta-regression of observational studies / J.J. Ng, Z.C. Liang, A.M.T.L. Choong // *J Intensive Care.* - 2021. - 9:20.

271. Norlander, A.E. The immunology of hypertension / A.E. Norlander, M.S. Madhur, D.G. Harrison // *J Exp Med.* - 2018. - 215:21–33.

272. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, K. Patel [et al.] // J Med Virol. - 2021. - 93(2):1188–1193. doi:10.1002/jmv.26555.

273. Obesity aggravates COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis / J. Yang, C. Tian, Y. Chen [et al.] // J Med Virol. - 2021. - 93 (5):2662–2674. doi:10.1002/jmv.26677.

274. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T.N. Poly, M.M. Islam, H.C. Yang [et al.] // Front Med. -2021. - 8:620044. doi:10.3389/fmed.2021.620044

275. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide / F. Sanchis-Gomar, C.J. Lavie, M.R. Mehra [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. - 2020. - 95:1445–53. 10.1016/j.mayocp.2020.05.006.

276. Obesity as a Risk Factor for Complications and Mortality in Individuals with SARS-CoV-2 / M.P. de Paula Silva-Lalucci, D.C. de Souza Marques, P. Valdés-Badilla [et al.] // Systematic Review Nutrients. - 2024. - 16(4):543. doi: 10.3390/nu16040543.

277. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality / N.B. Tadayon, D.G. Rayner, K. Shokraee [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2023. - 5. 10.1002 /14651858.CD015201.

278. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, Y. Lu, Y.M. Huang [et al.] // Metabolism. - 2020. - 113:154378. doi:10.1016/j.metabol.2020.154378

279. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / M. Foldi, N. Farkas, S. Kiss [et al.] // Obes Rev. - 2020. - 21(10):e13095. doi:10.1111/obr.13095.

280. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity / F. Gao, K.I. Zheng, X.B. Wang [et al.] // Diabetes Care. - 2020. - 43:e72–e74. doi: 10.2337/dc20-0682.

281. Obesity or increased body mass index and the risk of severe outcomes in patients with COVID-19: a protocol for systematic review and meta-analysis / Y.

Yang, L. Wang, J. Liu [et al.] // *Medicine*. - 2022. - 101(1):e28499. doi:10.1097/MD.00000000000028499.

282. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19 / J.H. Ng, J.S. Hirsch, R. Wanchoo // *Kidney Int*. - 2020. - 98:1530-1539.

283. Papadopoulos, V. Why does COVID19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? / V. Papadopoulos, L. Li, M. Samplaski // *Andrology*. - 2021. - 9:65–72.

284. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19 / J.H. Ng, V. Bijol, M.A. Sparks [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis*. - 2020. - Vol. 27. - N 5. - P. 365–376. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.09.003>.

285. Perico, L. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi // *Nephron*. - 2020. - 144(5):213–221.

286. Pharmacologic modulation of ACE2 expression / M.J. Soler, C. Barrios, R. Oliva [et al.] // *Curr Hypertens Res*. - 2008. - 10:410–4. <https://doi.org/10.1007/s11906-008-0076-0>.

287. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patient / C. Morath, M.A. Weigand, M. Zeier [et al.]. // *Critical Care*. - 2020. - 24: 481. doi: 10.1186/s13054-020-03171-3.

288. Post-acute COVID-19 symptom risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis / N.Yuan, Z.H. Lv, C.R. Sun [et al.] // *Front Public Health*. -2023. - 11:1112383

289. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 / J. Ma, P. Xia, Y. Zhou [et al.]. // *Clin Immunol*. - 2020. - 214: 108408. doi:10.1016/j.clim.2020.108408.

290. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S.D. Solomon, O. Vardeny // *JAMA Cardiol*. - 2020. - 5(7):831-40.

291. Predicting and validating risk of pre-pandemic and excess mortality in individuals with chronic kidney disease / M. Dashtban [et al.] // *Preprint at Lancet*. -

2021. [Электронный ресурс]: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3970707](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3970707)

292. Predictors and mortality risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Agarwal, A. Hajra, S. Chakraborty [et al.] // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* - 2022. - 16: 175394472211050. 10.1177/17539447221105013.

293. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. / A.M. Valeri, S.Y. Robbins-Juarez, J.S. Stevens [et al.] // *JASN.* - 2020. - 31:1409-1415.

294. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* - 2020. - 323: 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

295. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-Cov-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis.* - 2020. - 94:91–5. 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

296. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh [et al.] // *Arch Acad Emerg Med.* - 2020. -8(1):e35.

297. Programm Python3.12. – Visual Studio Code (версия 1.88.1).

298. Proportion of asymptomatic infection and nonsevere disease caused by SARS-CoV-2 variant: a systematic review and analysis / W.Yu, Y.Guo, S.Zhang[et al.] // *J Med Virol.* - 2022.

299. Protocol for a 30-day randomised, parallel-group, non-inferiority, controlled trial investigating the effects of discontinuing reninangiotensin system inhibitors in patients with and without COVID-19: the RASCOVID-19 trial / V. Kliim-Hansen, L.S. Gasbjerg, A.M. Ellegaard [et al.] // *BMJ Open.* - 2022. - 12:e062895.

300. Protocol for the Controlled evaluation of Angiotensin Receptor blockers for COVID-19 respiratory disease (CLARITY): a randomised controlled trial / C. Hockham, S. Kotwal, A. Wilcox [et al.] // *Trials.* - 2021. - 22:573.



301. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of covid-19 / M.J.Levin, A.Ustianowski, S.De Wit [et al.]. // *N Engl J Med.* - 2022. - 386:2188–200. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>.

302. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-COVID Italy multicenter study / P. Ameri, R.M. Inciardi, M. Di Pasquale [et al.] // *Clin Res Cardiol.* - 2021. - 110:1020–8. [10.1007/s00392-020-01766-y](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01766-y)

303. Raveendran, A.V. Post COVID-19 syndrome (“long COVID”) and diabetes: challenges in diagnosis and management / A.V. Raveendran, A. Misra // *Diabetes Metab Syndr.* - 2021. - 15(5):102235.

304. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19 / D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton [et al.]. // *N Engl J Med.* - 2021. - 385:e81. doi: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163).

305. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters / A. Baum, D. Ajithdoss, R. Copin [et al.] // *Science.* - 2020. - 370 (6520): 1110-1115. doi:[10.1126/science.abe2402](https://doi.org/10.1126/science.abe2402).

306. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 / D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, Th. Norton [et al.] // *N Engl J Med.* - 2021. - 384:238-251. doi:[10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002).

307. Remdesivir administration for Japanese COVID-19 patients undergoing maintenance hemodialysis: a retrospective observation with six case reports / I. Jun, K. Moritsugu, T. Tomoyuki [et al.] // *Renal Replacement Therapy.* - 2022. - 8:14, doi: [https:// doi.org/10.1186/s41100-022-00404-9](https://doi.org/10.1186/s41100-022-00404-9).

308. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd [et al.] // *N Engl J Med.* - 2020. - 5;383(19):1813-1826. doi: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764).

309. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // *The Lancet.* - 2020.- 395(10236). - 1569–1578. doi:[10.1016/s0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31022-9).

310. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19 / M.L. Adamsick, R.G. Gandhi, M.R. Bidell [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2020. - ASN. 2020050589. doi:10.1681/asn.2020050589

311. Remdesivir in Patients With Estimated GFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> or on Renal Replacement Therapy Estiverne. Christopher Estiverne / I.A. Strohbehn, Z. Mithani, R. Bhattacharyya [et al.] // Kidney International Reports. - Volume 6. - Issue 3. - 835 - 838.

312. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis / D. R. Morales [et al.]. // Lancet Digit. Health. - 2021: 3. - e98–e114.

313. Renin-angiotensin system blockers and the risk of COVID-19-related mortality in patients with kidney failure / M.J.Soler, M.Noordzij, D.Abramowicz [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. - 2021. -16:1061–1072.

314. Renin-angiotensin system inhibitor is associated with the reduced risk of all-cause mortality in COVID-19 among patients with/without hypertension / H.Y. Wang, S. Peng, Z. Ye [et al.] // Front Med. - 2022. - 16:102–10.

315. Renin-angiotensin system pathway therapeutics associated with improved outcomes in males hospitalized with COVID-19 / G.L.Y. Rocheleau, T. Lee, Y. Mohammed [et al.] // Crit Care Med. - 2022. - 50:1306–17.

316. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 / H.R. Reynolds, S. Adhikari, C. Pulgarin [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - doi:10.1056/NEJMoa2008975.

317. Renin-angiotensinsystem inhibitors are associated with lower in-hospital mortality in COVID-19 patients aged 80 and older / F. Spannella, F. Giulietti, C. Di Pentima [et al.] // Front Cardiovasc Med. - 2022. -9:916509.

318. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe / K.J. Jager, A. Kramer, N.C. Chesnaye // Kidney Int. - 2020. - 98:1540-1548.

319. Reviving the mutual impact of SARS-CoV-2 and obesity on patients: From morbidity to mortality / T.Behl, S. Kumar, S. Singh [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* - 2022. - 151:113178. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113178.

320. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality / Z. Jin-jin, D. Xiang, L. Guang-hui, G. Ya-dong // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* - 2023. - 64:90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.

321. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) / L. Kim, S. Garg, A. O'Halloran [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2021. - 72 (9):e206–e14. doi:10.1093/cid/ciaa1012

322. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the oxford royal college of general practitioners research and surveillance centre primary care network: a cross-sectional study / S. de Lusignan, J. Dorward, Correa A. [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2020. - 20(9):1034–1042. doi:10.1016/S1473- 3099(20)30371-6.

323. Risk factors for SARS-CoV2 related mortality and hospitalization before vaccination: a meta-analysis / H.N. Marmor, M. Pike, Z.A. Zhao [et al.] // *PLOS Glob Public Health.* - 2022. - 2:e0001187. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001187>.

324. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort / G. Lano, A. Braconnier, S. Bataille [et al.] // *Clin Kidney J.* - 2020. - 13: 878-888.

325. Risk of bias and certainty of evidence on the association between obesity and mortality in patients with SARS-COV-2: an umbrella review of meta-analyses / F.M. Silva, J.Lima, P.P.Teixeira [et al.] // *Clin Nutr ESPEN* 2023;53:13–25. 10.1016/j.clnesp.2022.08.014.

326. Risk of new-onset diabetes Mellitus as a post-COVID-19 condition and possible mechanisms: A scoping review / P. Chourasia, L. Goyal, D. Kansal [et al.] // *J Clin Med.* - 2023. -12(3):1159.

327. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis / M. Zuin, S. Barco, G. Giannakoulas [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. - 2023. - 55:490–8.

328. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study / J.Hippisley-Cox, C.A.C. Coupland, N. Mehta [et al.]. // *BMJ*. - 2021. - 374. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2244>.

329. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: / M. Peng, J. He, Y. Xue [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2021. - 78(5): e648–e655. doi: 10.1097/FJC.0000000000001116.

330. Rucker, A.J. Salt, hypertension, and immunity / A.J. Rucker, N.P. Rudemiller, S.D. Crowley // *Annu Rev Physiol*. - 2018. - 80:283–307.

331. Safety and effectiveness of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19 and severe renal impairment: experience at a large medical center / H.-Y. Chang, C.-C. Hsu, L.-F. Hu. [et al.] // *Ann Med*. - 2024. - 56(1):2361843.

332. Safety of casirivimab/imdevimab administration in a SARS-CoV-2 positive maintenance dialysis patient in Japan / K. Terakawa, D. Katagiri, K. Shimada, L. Sato [et al.] // *CEN Case Rep*. - 2022. - 11(3):328-332. doi: 10.1007/s13730-021-00671-1.

333. Safety of Intradialytic Bamlanivimab/Etesevimab Administration in Two COVID-19 Dialysis Outpatients / L. Gasperoni, C. Abenavoli, G. Donati, A. Scrivo [et al.] // *Blood Purif*. - 2022. - 51(10):875-878. doi: 10.1159/000521637.

334. Sankaran, P. G. Kullback–Leibler divergence: A quantile approach / P. G. Sankaran, S. M. Sunoj, N. U. Nair // *Statistics & Probability Letters*. — 2016. — Vol. 111. — P. 72–79.

335. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19 / P. Chen, A.Nirula, B. Heller [et al.]. // *N Engl J Med*. - 2021. - 384:229–237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.

336. SARS-CoV-2 seropositivity in renal transplant patients administered intravenous immunoglobulin / B.Z. Sim, B.L. Sim, M.J. Tunbridge [et al.] // *Transpl Infect Dis.* - 2023. - 25(3):e14016.

337. SARS-CoV-2 vaccine acceptability in patients on hemodialysis: a nationwide survey / P. Garcia, M.E. Montez-Rath, H. Moore [et al.]. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2021. - 32:1575–81.

338. Sastry, S. COVID-19 and thrombosis: the role of hemodynamics / S. Sastry, F. Cuomo, J. Muthusamy // *Thromb Res.* - 2022. - 212:51–7. 10.1016/j.thromres.2022.02.016.

339. Scheen, A.J. Obesity and risk of severe COVID-19 / A.J. Scheen // *Rev Med Suisse.* - 2020. - 16(695):1115-9.

340. Scikit-learn: Machine Learning in Python / F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort [et al.] // *Journal of Machine Learning Research.* — 2011. — №12. — P. 2825–2830.

341. Severe COVID-19 associated hyperglycemia is caused by beta cell dysfunction: a prospective cohort study / J. Gojda, K. Koudelkova, A. Ouradova [et al.] // *Nutr Diabetes.* - 2023. - 13(1):11.

342. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections / M.E. Falagas, E.G. Mourtzoukou, K.Z. Vardakas // *Respir Med.* - 2007. - 101:1845–1863. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.011>.

343. Shariq, O.A. Obesity-related hypertension: A review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery / O.A. Shariq, T.J. McKenzie // *Gland Surg.* - 2020. - 9:80–93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03.

344. Short and mid-term SARS-CoV-2 antibody response after inactivated COVID-19 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients / H. Dheir, A. Tocoglu, H. Toptan [et al.]. // *J Med Virol.* - 2022. -94(7):3176–3183.

345. Siddiqi, H.K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal / H.K. Siddiqi, M.R. Mehra // *J. Heart Lung Transplant.* - 2020. - 39:405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

346. Sidebottom, D.B. Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2 / D.B. Sidebottom, D.D. Smith, D. Gill // *BMJ*. - 2021. -375:n2611.

347. Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARS-CoV-2: A UK Renal Registry data analysis / M. Savino, A. Casula, S. Santhakumaran [et al.] // *PLOS ONE*. - 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241263>.

348. Soeroto, A.Y. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: a systematic review and meta-analysis / A.Y. Soeroto, N.N. Soetedjo // *Diabetes Metab Syndr*. - 2020. - 14(6):1897–1904. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.029.

349. Spontaneous Muscle Hematoma in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review with Description of an Additional Case Series / V. Abate, A. Casoria, D. Rendina [et al.] // *Semin Thromb Hemost*. - 2022. - 48(1):100-108. doi: 10.1055/s-0041-1732370.

350. Stangou, M.J. Editorial: Immunosenescence and Immunoexhaustion in Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation / M.J. Stangou, A. Fylaktou, M.I. Ivanova-Shivarova, I. Theodorou // *Front. Med*. - 2022. - 9: 772.

351. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19 / M.P. O'Brien, E. Forleo-Neto, B.J. Musser [et al.]. // *N Engl J Med*. - 2021.385:1184–1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682.

352. Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia / T. Abe, T. Izumo, A. Ueda [et al.] // *CEN Case Rep*. - 2021. - 10(1):42-45. doi: 10.1007/s13730-020-00512-7

353. Sun, K. Extracellular matrix (ECM) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives / K. Sun, Li X., P.E. Scherer // *Compr Physiol*. - 2023. - 13(1):4387-4407.

354. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study / K. Kikuchi, M. Nangaku, M. Ryuzaki [et al.] // *Ren Replace Ther*. - 2021. - 7:59.

355. Tan, L.Y. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword / L.Y. Tan, T.V. Komarasamy, V. Balasubramaniam // *Front. Immunol.* - 2021. - 12:3981. doi: 10.3389/fimmu.2021.742941.

356. Tanne, J.H. Obesity: avoid using BMI alone when evaluating patients, say US doctors' leaders / J.H. Tanne // *BMJ.* - 2023. - 381:p1400. 10.1136/bmj.p1400.

357. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial / M. Duarte, F. Pelorosso, L.N. Nicolosi [et al.] // *EClinicalMedicine.* - 2021. - 37:100962.

358. The association between BMI and metabolically unhealthy status with COVID-19 mortality: Based on 3019 inpatients from Wuhan, China / J. Zeng, X. Liu, S. Wang [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2021. - 31:3219–3226. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.030.

359. The Characteristics of Pandemic Pathogens / A. Amesh, M. Watson, E. Toner [et al.] // [Электронный ресурс]: [https:// centerforhealthsecurity.org/sites/default/files/ 2022-12/180510-pandemic-pathogens-report.pdf](https://centerforhealthsecurity.org/sites/default/files/2022-12/180510-pandemic-pathogens-report.pdf).

360. The diagnostic performance of renal function-adjusted D-dimer testing in individuals suspected of having venous thromboembolism / V.T. Cate, M. Nagler, M. Panova-Noeva c // *Haematologica.* - 2019. -104: e424–7.

361. The exclusion of patients with CKD in prospectively registered interventional trials for COVID19—a rapid review of international registry data / R. Major, H. Selvaskandan, Y.M. Makkeyah [et al.]. // *J Am Soc Nephrol.* - 2020. - 31:2250–2252.

362. The frail world of haemodialysis patients in the COVID-19 pandemic era: A systematic scoping review / G. Alfano, A. Ferrari, R. Magistroni [et al.] // *J. Nephrol.* - 2021. - 34:1387–1403. doi: 10.1007/s40620-021-01136-5.

363. The impact of obesity on COVID-19 complications: A retrospective cohort study / M. Nakeshbandi, R. Maini, P. Daniel [et al.] // *Int. J. Obes.* - 2020. - 44:1832–1837. doi: 10.1038/s41366-020-0648-x.

364. The keys to control a COVID-19 outbreak in a haemodialysis unit / A. Rincon, F. Moreso, A. Lopez-Herradon [et al.] // Clin. Kidney J. - 2020. - 13:542–549. doi: 10.1093/ckj/sfaa119.

365. The management of dialysis access thrombosis during the COVID-19 pandemic / C. Seet, B. Lindsey, R. Sivaprakasam [et al.] // J Vasc Access. - 2021. <https://doi.org/10.1177/11297298211045578>.

366. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implications / Q. Ning, D. Wu, X. Wang [et al.] // Signal Transduct Target Ther. - 2022. - 7:57. 10.1038/s41392-022-00907-1.

367. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis / T. Raeisi, H. Mozaffari, N. Sepehri [et al.] // Eat Weight Disord. - 2022. - 27(3):893-911. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>.

368. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys / S. Naicker, C.W. Yang, S.J. Hwang [et al.] // Kidney Int. - 2020. - 97:824–8. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.

369. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus / L. Ying, A. Albert, W-S. Annelies, R.Joacim // Journal of Travel Medicine. - 2020. - 27(2): taaa021, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.

370. The requirement of CD8+ T cells to initiate and augment acute cardiac inflammatory response to high blood pressure / F. Ma, J. Feng, C. Zhang [et al.] // J Immunol. - 2014. -192:3365–3373.

371. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections / R. Wang, H. Xiao, R. Guo, Y. Li [et al.] // Emerg Microbes Infect. - 2015: 4: e28.

372. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure/ P. Keith, M. Day, C. Choe [et al.]. // SAGE Open Med Case Rep. - 2020. - 8: 2050313X20933473. doi: 10.1177/2050313X20933473.



373. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial / N. Gharebaghi, R. Nejadrahim, S.J. Mousavi [et al.] // *Bmc Infect Dis.* - 2020: doi: 10.1186/s12879-020-05507-4.

374. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic / W. Msemburi [et al.] // *Nature.* - 2023. - 613: 130–137.

375. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19 / P.R. Lawler, E.C. Goligher, J.S. Berger [et al.] // *N Engl J Med.* - 2021. - 385:790–802.

376. Therapeutic Plasma Exchange and COVID-19: A Rapid Review / A.Sarfraz, S.S. Makkar, Z. Sarfraz [et al.] // [Электронный ресурс]: 2020. - doi.org/%2010.24966/CIIT-8844/1000041.

377. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series / S.H. Adeli, A. Asghari, R. Tabarraii [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* - 2020. - 130(5): 455-458.

378. Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient / V. Altmayer, S. Saheb, B. Rohaut [et al.] // *J Clin Apher.* - 2021. - 36:179-182.

379. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / R.D. Lopes, P.G.M. de Barros E Silva, R.H.M. Furtado [et al.] // *Lancet North Am Ed.* - 2021. - 397:2253–63.

380. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review / W.J. Jenner, R. Kanji, S. Mirsadraee [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* - 2021. - 51:595–607.

381. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / C. Kyriakopoulos, G. Ntritsos, A. Gogali [et al.] // *Respirology.* - 2021. - 26(11):1027-1040, doi:10.1111/resp.14152.

382. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicenter observational study / N. Biran, A. Ip, J. Ahn [et al.] // *Lancet Rheumatol.* - 2020. - 2 (10): e603–12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).

383. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 / E.C. Somers, G.A. Eschenauer, J.P. Troost [et al.] // Clin Infect Dis. - 2020. - C11954. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>.

384. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study / G. Guaraldi, M. Meschiari, A. Cozzi-Lepri [et al.] // Lancet Rheumatol. - 2020. - 2 (8): e474–484.

385. Tocilizumab use in Kidney Transplant Patients with COVID-19. / H. Trujillo, F. Caravaca-Fontán, Á. Sevillano [et al.] // Clinical Transplantation. - 2020. - Vol. 34. (N 11). E14072.

386. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia / P.O. Guimarães, D. Quirk, R.H. Furtado [et al.] // N Engl J Med. - 2021. - 385(5): 406–415.

387. Use of remdesivir in patients with Covid-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance / D. Aiswarya, V. Arumugam, T. Dineshkumar [et al.] // Kidney Int Rep. - 2021. - 6:586–93. doi:10.1016/j.ekir.2020.12.003.

388. van der Maaten, L. Visualizing Data using t-SNE / L. van der Maaten, G. Hinton // Journal of Machine Learning Research. — 2008. — Vol. 9(86). — P. 2579–2605.

389. Venous thromboembolic disease in COVID-19. Pathophysiology, therapy and prophylaxis / M. Dybovska, D. Wyrostkiewicz, L. Opoka [et al.] // Int J Mol Sci. - 2022. - 23:10372.

390. Venous thromboembolism is linked to severity of disease in COVID-19 patients: a systematic literature review and exploratory meta-analysis / R. Srivastava, R. Parveen, P. Mishra [et al.] // Int J Clin Prac. - 2021. - 75:e14910.

391. Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis / R. Pranata, M.A. Lim, I. Huang [et al.] // Clin Nutr ESPEN. - 2021. - 43:163–168.

392. Wang, H. Maintenance hemodialysis and COVID-19: Saving lives with caution, care, and courage / H. Wang // Kidney Med. - 2020. - 2:365–366. doi: 10.1016/j.xkme.2020.03.003.

393. Watkins, J. Preventing a COVID-19 pandemic / J. Watkins // BMJ. - 2020. - 368:m810. doi:10.1136/bmj.m810.
394. Wolf, D. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review / D. Wolf, S. Nee, N.S. Hickey, M. Marschollek // Infection. - 2021. - 49:15–28.
395. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. - 2020. - 323:1239– 1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
396. Xie, Y. Risk of death in patients hospitalized for COVID-19 vs seasonal influenza in fall-winter 2022-2023 / Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly // JAMA. - 2023. - 329(19):1697-9.
397. Xu, A.Y. Patients with prediabetes are at greater risk of developing diabetes 5 months postacute SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study / A.Y. Xu, S.H. Wang, T.Q. Duong // BMJ Open Diabetes Res Care. - 2023. - 11(3): e003257.
398. Yang, Y. Obesity and COVID-19 Pandemics: Epidemiology, Mechanisms, and Management / Y. Yang, Y. Song, D. Hou // Diabetes Metab. Syndr. Obes. - 2023. - 16:4147–4156. doi: 10.2147/DMSO.S441762.
399. Ye, Y. China's rolling COVID waves could hit every six months - infecting millions / Y. Ye // Nature. - 2023. - 618(7965):442-3.
400. Zhu, N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang // N Engl J Med. - 2020. – Vol. 382. – № 8. – P. 72.