

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

На правах рукописи

КОНДРАШКИНА СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

**ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2,
У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ
И РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА**

3.1.14 – ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
ТРУШКИН РУСЛАН НИКОЛАЕВИЧ

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Хроническая болезнь почек - тяжелое бремя мирового здравоохранения.....	13
1.2 Этиология, патофизиология и клиническое течение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	14
1.3 Особенности клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.....	18
1.4 Особенности клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата.....	21
1.5 Инструменты прогнозирования течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в общей популяции и их применение у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата.....	26
1.5.1 Демографические показатели.....	26
1.5.2 Ожирение.....	27
1.5.3 Коморбидность.....	29
1.5.4 Клинико-инструментальные маркеры.....	34
1.5.5 Лабораторные маркеры.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Протокол исследования и дизайн.....	43
2.2 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	45
2.3 Методы исследования.....	49
2.3.1 Ретроспективный анализ медицинской документации.....	49
2.3.2 Анализ демографических и антропометрических параметров.....	50
2.3.3 Анализ коморбидности в исследуемых группах.....	50
2.3.4 Анализ показателей, ассоциированных с хронической болезнью почек...	51
2.3.5 Анализ показателей, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	51
2.3.6 Эхокардиография.....	52
2.3.7 Анализ лабораторных показателей.....	53
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. Предикторы неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.....	55

3.1	Анализ госпитальной летальности в группе пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.....	55
3.2	Сравнительный анализ исходных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных данных пациентов, получающих программный гемодиализ в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	56
3.3	Результаты ROC-анализа для определения пороговых значений выборочных клинико-лабораторных показателей у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.....	67
3.4	Результаты однофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на программном гемодиализе.....	69
3.5	Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на программном гемодиализе.....	71
ГЛАВА 4. Предикторы неблагоприятного прогноза и течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата.....		73
4.1	Анализ госпитальной летальности в группе реципиентов почечного трансплантата.....	73
4.2	Сравнительный анализ исходных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных данных у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	74
4.3	Результаты ROC-анализа для определения пороговых значений выборочных клинико-лабораторных показателей у реципиентов почечного трансплантата.....	87
4.4	Результаты однофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата.....	89
4.5	Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата.....	91
ГЛАВА 5. Анализ двухлетней выживаемости у пациентов на программном гемодиализе и реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....		93
5.1	Анализ двухлетней выживаемости у пациентов на программном гемодиализе перенесших коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	93
5.2	Анализ двухлетней выживаемости у реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	95

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, остаётся значимой проблемой для общественного здравоохранения. Тяжелые формы коронавирусной инфекции сопровождаются развитием интерстициального повреждения легочной паренхимы, развитием острого респираторного дистресс синдрома и полиорганной недостаточности. Клиническая картина заболевания нередко характеризуется широким спектром внелёгочных проявлений за счет политропности вируса [178].

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом и реципиенты почечного трансплантата формируют группу высокого риска неблагоприятного прогноза течения COVID-19 [88]. Высокая летальность среди данных пациентов связана с исходной полиморбидностью (широкой распространенностью артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета) [17]. Уремическая интоксикация, гемодинамический стресс и иммуносупрессивная терапия определяют выраженность иммунопатологических реакций у пациентов на заместительной почечной терапии, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, избыточной вазоконстрикции, гиперкоагуляции, тромбообразованию, нарушениям иммунного статуса [42, 99, 179]. Гиперцитокинемия способствует формированию хронического воспалительного фона [42, 99]. Персистирующий дисбаланс иммунной системы объясняет высокую частоту развития цитокинового шторма и острого респираторного дистресс синдрома у пациентов на заместительной почечной терапии [37, 99, 102].

В условиях массового поступления пациентов в лечебные учреждения, на пике пандемии, возникла острая необходимость в создании точных, удобных и простых в применении шкал для определения групп лиц с неблагоприятным прогнозом заболевания. Общепопуляционные факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 не могут быть в полной мере экстраполированы на группу пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в связи с физиологическими особенностями

функционирования трансплантата, иммуносупрессии и развитием патофизиологических процессов, возникающих в результате проведения гемодиализа. Разработка моделей стратификации риска, учитывающих данные специфические особенности пациентов, получающих заместительную почечную терапию, не утрачивает актуальности.

Прогнозирование течения коронавирусной инфекции вызванной, вирусом SARS-CoV-2, при поступлении в стационар позволяет быстро проводить медицинскую сортировку пациентов и осуществлять своевременную маршрутизацию в профильные отделения, включая отделения реанимации и интенсивной терапии. В условиях неблагоприятной эпидемической обстановки оптимизация логистики пациентов может способствовать снижению нагрузки на госпитальное звено системы здравоохранения [6]. Стратификация риска наступления неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у данной категории пациентов позволит оптимизировать выбор лечебных и профилактических стратегий.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата путем определения и научного обоснования предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать течение и оценить исходы коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.
2. Охарактеризовать течение и оценить исходы коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у госпитализированных реципиентов почечного трансплантата.

3. Определить предикторы неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

4. Определить предикторы неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата.

5. Провести анализ двухлетней выживаемости у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2

6. Разработать прогностические модели выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 среди пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата.

Научная новизна

Новыми являются данные сравнительного анализа о течении и факторах риска коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на заместительной почечной терапии.

Впервые выявлены различия в прогностической значимости факторов риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на программном гемодиализе и реципиентов почечного трансплантата.

Новыми являются данные о роли сердечно-сосудистой коморбидности и структурно-функциональных характеристиках сердца при поступлении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Новыми являются данные о значимости дисфункции почечного трансплантата и тяжести COVID-ассоциированного повреждения легочной ткани при поступлении у реципиентов почки с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Впервые представлены данные долгосрочного наблюдения за пациентами, получающими лечение программным гемодиализом и реципиентами почечного

трансплантата, перенесшими коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

На основании выявленных факторов риска созданы и внедрены, оригинальные алгоритмы маршрутизации пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, находящихся на заместительной почечной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическую и практическую значимость имеют выявленные в настоящем исследовании ведущие факторы риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата; данные о различиях течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с различными методами заместительной почечной терапии; результаты долгосрочного наблюдения за пациентами на заместительной почечной терапии, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Практическое значение имеют созданные алгоритмы выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обеспечивающие проведение своевременной маршрутизации пациентов и выбор оптимальных терапевтических стратегий.

Методология и методы исследования

В основу данного исследования положено двухлетнее ретроспективное наблюдение за пациентами, получающими лечение программным гемодиализом и реципиентами почечного трансплантата, которые проходили стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в ведущем нефрологическом центре города Москвы (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»), который специализировался на лечении коронавирусной инфекции во время пандемии. Объем выборки 177 пациента.

В исследовании представлены результаты сравнительного анализа демографических, клинических, инструментальных и лабораторных данных, полученных при поступлении в стационар у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата. Для выявления статистически значимых факторов риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата проведен однофакторный анализ (метод отношения шансов). Далее с использованием логистической регрессии, как одного из методов многофакторного анализа были построены прогностические модели, позволяющие оценить риск наступления летального исхода для пациентов на гемодиализе и у реципиентов почки. Для оценки прогностической ценности полученных моделей применен ROC-анализ. Для проведения анализа кумулятивной выживаемости использовался метод Каплана-Майера.

Статистический анализ осуществлен с помощью программного обеспечения «Statistica 13.3», TIBCO Software Inc.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, получающие заместительную почечную терапию, составляют группу неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.
2. Исходы коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и двухлетняя выживаемость более благоприятны у реципиентов почечного трансплантата, в сравнении с пациентами, получающими лечение гемодиализом.
3. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, структурно-функциональное состояние сердца, а также развитие кардиоваскулярных событий в ходе госпитализации определяют течение и исход коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

4. Тяжесть дисфункции почечного трансплантата и степень COVID-ассоциированного легочного поражения при поступлении играют ведущую роль в развитии неблагоприятного исхода среди реципиентов почечного трансплантата.

5. Разработанные алгоритмы выявления пациентов высокого риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволяют проводить своевременную оптимальную маршрутизацию пациентов и способствуют улучшению результатов лечения среди пациентов на программном гемодиализе и реципиентов почечного трансплантата.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включено 177 пациентов) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и современных методов статистического анализа.

Апробация работы состоялась 12 марта 2024 года на заседании совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Основные результаты доложены и обсуждены на VI Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 25-27 сентября, 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе межклубного нефрологического центра, приемного отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии для нефрологических пациентов, 1 и 2 нефрологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения

города Москвы»; отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции, определении цели и задач исследования, организации и проведении всех этапов исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и терминальной стадией почечной недостаточности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа выполнена на 135 страницах машинописного текста. Структура работы содержит введение, обзор литературных источников, описание материалов и методов исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список используемой литературы, включающий в себя 179 источников, из которых 29 российских и 150 зарубежных. Работа содержит 9 таблиц, 3 формулы и 35 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По состоянию на 17 января 2024 года зарегистрировано свыше 773 миллионов случаев заболевания COVID-19 по всему миру; подтверждено более 6,9 млн летальных исходов заболевания [175], что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории.

Согласно данным United States Renal Data System (USRDS), в 2020 г. отмечался существенный рост общей смертности среди пациентов, получающих лечение ПГД и РПТ. Этот показатель увеличился на 17,0 % у пациентов на диализе и на 34 % у РПТ. Безусловно, пандемия COVID-19, охватившая мир, внесла весомый вклад в стремительный рост смертности в данной популяции. В 10,9 % случаев причиной смерти среди РПТ стала НКИ в 2020 г., в 2021 г. отмечался еще больший прирост смертности от НКИ, которая стала основной причиной смерти в структуре летальности, оставив позади сердечно-сосудистую патологию и онкологические заболевания. Среди пациентов, получающих лечение ПГД, в 2021 г. также сохранилась тенденция к высокой COVID-19-ассоциированной смертности, однако, учитывая присущую коморбидность и возраст данных пациентов, НКИ заняла третье место в структуре летальности, уступив лидирующие позиции сердечно-сосудистой патологии и онкологическим заболеваниям [165].

Анализ показателей COVID-ассоциированной летальности свидетельствует о лучшей выживаемости РПТ, а аллотрансплантация почки (АТП) бесспорно является золотым стандартом лечения ТХПН. Преимущество АТП, как оптимальной модальности ЗПТ, сохраняется. Актуальными представляются исследования, которые позволят оценить отдаленные исходы COVID-19 у пациентов, получающих ЗПТ и ответить на вопрос, как скоро вернуться показатели смертности на допандемический уровень.

1.1 Хроническая болезнь почек - тяжелое бремя мирового здравоохранения

Хроническая болезнь почек (ХБП) признана тяжелым бременем мирового здравоохранения и находится под контролем всемирной организации объединенных наций (ООН) [8]. Согласно данным мировых регистров, более 10 % населения Земли страдает заболеванием почек [101], при этом с большой долей вероятности можно говорить о недооценке распространенности ХБП в мире [85, 101, 131]. Около 850 млн пациентов страдают ХБП разных стадий, из них 3,9 млн человек имеют терминальную почечную недостаточность (ТПН) и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [87].

В связи с увеличением продолжительности жизни и старением человеческой популяции, прогнозируется возрастание количества пациентов с ХБП в будущем. Согласно данным регистра ERA-EDTA, ХБП как причина смерти в 2017 г. переместилась на 12-е место, при том, что годом ранее занимала 13-е место в мире. Современный темп роста заболеваемости позволяет прогнозировать перемещение данного заболевания в структуре мировой летальности на 5-е место к 2040 г. [101].

В РФ у 16 % населения в возрасте до 60 лет отмечается снижение функции почек, при этом распространенность ХБП достигает 26 % у лиц, имеющих сердечно-сосудистую патологию. Лица старше 60 лет в 36 % случаев имеют сниженную почечную функцию [29].

Увеличение распространенности ХБП неизбежно сопровождается возрастанием числа пациентов, которым требуется ЗПТ. Ожидается, что к 2030 г. количество пациентов, нуждающихся в ЗПТ, увеличится до 5,4 млн человек [85]. В РФ, по данным «Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества», количество пациентов, с ТПН, получающих программный гемодиализ (ПГД) в качестве ЗПТ, на 2020 г. составило 50563 человека [2].

Лидирующей причиной смерти пациентов с ТПН являются сердечно-сосудистые осложнения, которые уносят более половины жизней еще до начала ЗПТ [118]. Вероятность развития неблагоприятного исхода вследствие сердечно-сосудистых осложнений после начала ЗПТ может возрастать в 50 раз по сравнению с общей популяцией [14, 51, 129].

Трансплантация почки является оптимальным видом ЗПТ у пациентов с ТПН, который позволяет существенно улучшить качество жизни [12]. Однако несмотря на это, продолжительность жизни у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) ниже, в сравнении с пациентами общей популяции. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности среди РПТ, с ежегодной частотой сердечно-сосудистых событий 3,5–5% [54].

Согласно данным регистра Российского трансплантологического общества в 2021 г. около 10,5% (6313) пациентов, получающих диализ, находились в списке листа ожидания пересадки почки [11]. В 2022 г. было выполнено 1562 трансплантации почки, что на 12,9 % выше по сравнению с 2021 г. [10].

1.2 Этиология, патофизиология и клиническое течение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

В декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике в провинции Хубэй появились случаи пневмонии неизвестной этиологии. Причиной данных пневмоний стал новый коронавирус, который в настоящее время известен, как SARS-CoV-2. Ранее среди людей не регистрировались инфекционные заболевания, вызванные данным вирусом [178]. С 2020 года заболеванию присвоено название COVID-19 [175]. В отечественной литературе в первую волну пандемии допускалось проведение параллели между терминами «новая коронавирусная инфекция» и «COVID-19» [6]. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дала новой болезни название COVID-19, а Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил вирусу название SARS-CoV-2. Клиническая картина COVID-19 сильно варьировала от

бессимптомных форм до тяжелого течения заболевания с развитием цитокинового шторма, острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и смерти.

SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК вирус, относящийся к семейству Coronaviridae [157]. Летучие мыши являются природным резервуаром вируса. Основным путем передачи инфекции считается воздушно-капельный, в меньшей степени возможна передача вируса воздушно-пылевым и контактными путями. Первичная инвазия SARS-CoV-2 происходит в клетках верхних дыхательных путей, желудка и кишечника. Для проникновения вируса внутрь клетки происходит его слияние с рецепторами ангиотензин превращающего фермента II типа (АПФ-2) или трансмембранным гликопротеином CD 147 хозяина [169]. АПФ-2 рецепторы широко представлены в различных системах организма человека: желудочно-кишечного тракта (энтероциты тонкого кишечника), сердечно-сосудистой системы (эндотелиальных клетках артерий и вен, сердца), нервной системы (головной мозг), макрофагах и других. [6]. Слияние мембран клетки и вируса проходит при участии клеточной сериновой протеазы TMPRSS2, посредством которой происходит активация S-протеина и проникновение вируса внутрь клетки. После попадания вируса внутрь клетки инициируется процесс репликации [4].

В случае оптимального иммунного ответа вирус-специфические Т-лимфоциты связываются с пораженными клетками, элиминируя их, и тем самым предотвращая генерализацию процесса. Также в процесс подключаются нейтрализующие антитела и альвеолярные макрофаги, которые аналогично Т-лимфоцитам способствуют локализации процесса и клиренсу пораженных клеток. В случае активации нормального иммунного ответа происходит минимальное повреждение легких с последующим разрешением воспалительного процесса без развития тяжёлых клинических форм инфекции [87, 160]. Подобное течение заболевания характерно для 80 % пациентов [67].

У 15 % пациентов развивается среднетяжелое течение заболевания с формированием локализованного воспаления в легких с развитием пневмонии. В

большинстве случаев данное течение заболевания, при оптимальном лечении, также носит благоприятный характер [67].

В 5 % случаев развивается патологический иммунный ответ, при котором Т-лимфоциты и макрофаги не способны элиминировать вирус из организма, в следствие чего в легочной ткани аккумулируется большой пул иммунных клеток, которые в свою очередь осуществляют массивный выброс провоспалительных цитокинов, приводя к гибели альвеоцитов. Такая критическая иммунопатологическая реакция называется «цитокиновым штормом». В случае развития цитокинового шторма воспалительная реакция не ограничена легкими, гиперцитокинемия приводит к вовлечению в процесс других систем организма с развитием полиорганной недостаточности. При этом антитела, которые продуцируются В-лимфоцитами нередко утяжеляют течение инфекционного процесса, способствуя дальнейшему повреждению тканей [1].

Механизм развития гипериммунной реакции весьма стандартен, вне зависимости от первичного триггера. Первичным звеном развития цитокинового шторма является активация альвеолярных макрофагов с последующим выбросом интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6,8, TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа), группа хемоаттрактантов. Генерализованная воспалительная реакция способствует миграции иммунных клеток через эндотелий [1, 7].

Согласно временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (НКИ) [6] справедливо тождество между понятиями COVID-19-индуцированным «цитокиновым штормом», первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и синдромом активации макрофагов. Эти понятия объединяет сходство патологического гипервоспалительного иммунного ответа, заключающегося в дисрегуляции синтеза провоспалительных цитокинов.

Такая гиперактивация иммунного ответа приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, образованию микротромбозов и гипокоагуляции, эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, запускает процесс развития тромботической микроангиопатии (ТМА), синдрома

диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности [6].

Развитие порочного круга патологических процессов, таких как гипоксия, гипервоспаление, эндотелиальная дисфункция и коагулопатия, которые неизбежно оказывают взаимоотягощающее влияние, приводит к развитию широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. Наиболее часто встречающимися ССО являются острые инфаркты миокарда (ОИМ), венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в различных сосудистых бассейнах, миокардиты, дисфункция правого желудочка на фоне ОРДС, нарушения ритма сердца [15, 56, 97, 98].

Особое место в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений НКИ занимает развитие эндотелиальной дисфункции [37]. АПФ-2-опосредованным или прямым путем, SARS-CoV-2 поражает эндотелиоцит, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов [59]. Гиперэргическое воспаление приводит к активации паракринных свойств эндотелия, что приводит к массивному выбросу провоспалительных интерлейкинов, запускающих каскад биохимических реакций, нарушающих сосудистый гомеостаз и гемостаз [72]. В результате активируются процессы вазоконстрикции и гиперкоагуляции, что играет ключевую роль в развитии тромботических осложнений [23, 59]. В условиях НКИ данный каскад патологических процессов усугубляется гипоксией, приводя к увеличению вязкости крови и стимуляции тромбообразования [72].

В настоящее время не остается без внимания и возможность непосредственного проникновения вируса в миокард с формированием как прямого, так и опосредованного аутоиммунного воспалительного поражения сердечной мышцы [16, 56, 71]. В текущей мировой литературе публикации данного плана немногочисленны в связи со сложностью корректной постановки диагноза миокардита из-за ограниченной доступности высокотехнологичных диагностических модальностей в условиях пандемии (МРТ с парамагнитным контрастированием, эндомиокардиальная биопсия), а также наличия

существенных расхождений в диагностических критериях миокардита между европейскими и китайскими экспертами [16, 56, 81, 96].

Таким образом, механизм повреждения сердечно-сосудистой системы вирусом SARS-CoV-2 является сложным, многокомпонентным и не изученным до конца в полной мере. Дальнейшее изучение тонких механизмов патогенеза COVID-19 позволит сформировать более четкое понимание проблемы, благодаря чему положительно повлиять на оптимизацию лечебного процесса.

1.3 Особенности клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

ХБП является одной из наиболее распространенных сопутствующих нозологий среди госпитализированных пациентов с НКИ. Так, по данным Y. Cheng, их количество достигает 40 % [46]. По данным Британской аналитической платформы Open SAFELY, по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) возрастает риск наступления летального исхода у пациентов с ХБП, наличие продвинутых стадий ХБП, включая пациентов с ТПН, повышает риск развития летального исхода в 3,69 раза [174]. По данным метаанализа M. Tonelli и соавт., в которое вошли более миллиона пациентов с ХБП додиализной стадии, риск смерти имел тесную связь с прогрессированием степени почечной недостаточности [162].

Общепопуляционные показатели летальности при НКИ составляют 3 %, более чем в 90 % случаев заболевание разрешается выздоровлением [67, 150]. Иная ситуация складывается среди пациентов, получающих ЗПТ. Исходная полиморбидность и превалирование возрастных пациентов определяют высокую летальность и осложненное течение заболевания в данной группе [2]. Во время первой волны НКИ, по разным данным, показатели госпитальной летальности среди пациентов, получавших ПГД находились в диапазоне 21–52 % [15, 20, 88].

В исследовании S. S. Jdiaa и соавт. было установлено, что вероятность госпитализации у пациентов на ПГД выше в 8,83–11,07 раз в сравнении с общей популяцией, а вероятный риск смерти в 21,1 раз выше, чем у пациентов на ПГД без COVID-19. В ходе исследования 20 % пациентов с COVID-19, получавших ПГД, умерло от осложнений НКИ [90]. В исследовании Е. М. Зелтыня-Абрамова и соавт., был проведен анализ факторов риска неблагоприятного течения и исхода НКИ у пациентов на ПГД с отягощенным кардиологическим статусом. Согласно полученным результатам, предикторами неблагоприятного прогноза НКИ у пациентов, получавших лечение ПГД, стали потребность в ИВЛ, сердечно-сосудистое событие за период госпитализации, индекс коморбидности (CCI) ≥ 6 баллов, ФВЛЖ $\leq 45\%$ (по данным трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ)) и мужской пол. Среди пациентов с дисфункцией правого желудочка и повышением давления в легочной артерии отмечалась тенденция к более высокой летальности, не достигшая статистически значимой разницы. Общая летальность составила более 40 % [15].

По данным М. Л. Зубкина и соавт., у пациентов на ПГД независимыми предикторами неблагоприятного прогноза являлись высокий индекс коморбидности и потребность пациентов в проведении ИВЛ. ОРДС в сочетании с кардиоваскулярными и коагуляционными осложнениями стали основными причинами летального исхода [18].

В исследовании J. E. Flythe и соавт. проводилось изучение особенностей течения тяжелых форм COVID-19 у пациентов с ХБП, в том числе среди диализпотребных пациентов. Около 50 % пациентов с ХБП умерли в течение 28 дней против 35 % среди лиц, не имевших ХБП. Особое внимание в данном исследовании было уделено изучению особенностей клинического течения НКИ у пациентов, получавших диализ. Быстрое прогрессирование заболевания, преобладание психических нарушений над дыхательной недостаточностью и лихорадкой, частое развитие инфекционных осложнений было характерно для тяжелого течения НКИ у пациентов с ХБП 5Д. Интервал от появления первых симптомов заболевания до госпитализации пациента в отделение реанимации и

интенсивной терапии (ОРИТ) был короче в сравнении с пациентами без гемодиализа: 4 [2; 5] дней по сравнению с 7 [4; 10]. Такие инфекционные осложнения, как сепсис, бактериальная пневмония и инфекционный эндокардит стали причиной смерти в 25 % случаев. При изучении влияния вида сосудистого доступа для проведения гемодиализа на наступление летального исхода, было установлено, что риск смерти в 1,94 раза у пациентов с ЦВК выше в сравнении с пациентами, имеющими АВФ. Полученные результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что ПГД является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода НКИ [66].

Согласно данным ряда исследований [15, 18, 70, 88, 103, 106, 163], основными причинами смерти среди пациентов на ПГД с НКИ являлись сердечно – сосудистые события и ОРДС. Показатели госпитальной летальности колебались в диапазоне от 25 до 52 %. Единого мнения в отношении ведущего предиктора неблагоприятного прогноза не существует. По данным S. Tortonese и соавт., коморбидность в виде артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет тяжесть и прогноз течения НКИ у пациентов, получающих лечение ПГД [163]. V. La Milia и соавт. [103] и G. Rombolà и соавт. (2020 г.) [143] ключевым фактором риска летального исхода COVID-19 у пациентов на ПГД считают только пожилой возраст. С. М. Hsuc соавт. провели анализ причин летальных исходов у пациентов с НКИ, получавших ПГД. В качестве основных причин смерти авторы выделили тяжелое легочное повреждение и сердечно-сосудистые осложнения или их комбинации. Ведущим фактором риска неблагоприятного прогноза был пожилой возраст [80]. В работе M. Goicoechea и соавт. отражен иной взгляд на данную проблему. С точки зрения авторов, основную роль в развитии неблагоприятного исхода заболевания играют уровень ЛДГ, количество лимфоцитов в периферической крови и длительность диализа. При этом возраст, СД, ожирение и коморбидность не определяли прогноз заболевания [70].

Иммунологические реакции пациентов на ПГД исходно скомпрометированы в связи с наличием ПГД-ассоциированных неблагоприятных факторов. Уремическая среда, эндотелиальная дисфункция, гипопроотеинемия, анемия, гемодинамический стресс, а также постоянный контакт с синтетическими материалами во время диализных сессий, в совокупности приводят к развитию хронического цитокин-опосредованного воспаления [14, 42, 99]. В сравнении с общей популяцией, у пациентов на ПГД риск развития внебольничных респираторных инфекций выше в 14–16 раз [15]. Дефект иммунной системы объясняет высокую частоту встречаемости тяжелых форм заболевания, развития ОРДС и цитокинового шторма у пациентов на ПГД при COVID-19 [15, 99].

1.4 Особенности клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата

Трансплантация почки является оптимальным методом ЗПТ у пациентов с необратимой ГПН. За время существования отечественной трансплантологии в РФ сформировался большой пул пациентов с трансплантированными органами. РПТ формируют группу лиц с потенциально высокими рисками инфицирования SARS-CoV-2, осложненного течения и неблагоприятного исхода НКИ, в том числе определяемыми необходимостью приема перманентной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [9].

Особенности гуморального и клеточного иммунитета, обусловленные постоянным приемом ИСТ, повышают риски заражения любой интеркуррентной инфекцией. Клиническое течение инфекционных заболеваний у РПТ нередко носит более тяжелый характер по сравнению с общей популяцией. Так, в работе R. A. Vilchez и соавт. было показано, что у РПТ вирусная пневмония является частым осложнением гриппа А и В, у 83 % пациентов, включенных в исследование, течение гриппа осложнилось развитием пневмонии [168]. Вирус гриппа способен оказывать негативное влияние на функцию ПТ. По данным O. Manuel и соавт., в процессе репликации вируса гриппа происходит активация

синтеза аллореактивных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1, фактор некроза опухоли, IL-6 и IL-8, которые могут стать причиной дисфункции ПТ. Данный иммунопатогический процесс объясняет широкую распространенность развития дисфункции трансплантата среди РПТ во время заболевания гриппом [113].

Лица с трансплантированными органами чрезвычайно уязвимы в отношении других вирусных инфекций, таких как аденовирусная и герпетическая, которые в подавляющем большинстве случаев протекают в бессимптомной или легкой формах у пациентов с нормальным иммунным статусом. Цитомегаловирусная инфекция является одной из ведущих причин смерти и потери функции трансплантата у РПТ [39, 116].

В настоящее время в доступной медицинской литературе представлено достаточное количество данных, свидетельствующих о тяжелом течении НКИ у РПТ. Согласно данным ERACODA, 28-дневная госпитальная летальность в группе РПТ составила 23,6 %. Летальность среди пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ), возрастала до 45 %. РПТ старше 75 лет имели неблагоприятный прогноз течения НКИ, также, как и пациенты, перенесшие трансплантацию почки в течение предшествующего года: риск смерти в данной группе пациентов превышал таковой у пациентов, находившихся на ПГД [88].

Согласно результатам ряда ранних исследований с небольшими выборками пациентов, показатели летальности среди РПТ варьировали в пределах 25–30 % [31, 32, 62, 132]. При этом авторы отмечали стремительное развитие и прогрессирование пневмонии до тяжёлой стадии дыхательной недостаточности (ДН), что объясняло высокую частоту госпитализаций, в том числе в ОРИТ. Проведение ИВЛ потребовалось около 40 % пациентов, показатели летальности этой группы возрастали до 80 %. Также сообщалось о высокой частоте развития дисфункции трансплантата, почти у половины пациентов с НКИ отмечалась дисфункция ПТ той или иной степени [127].

В систематический обзор V. Mahalingasivam и соавт. вошли результаты исследований из 5 стран, посвященных изучению выживаемости РПТ с НКИ.

Было продемонстрировано, что наиболее уязвимыми по развитию неблагоприятного исхода НКИ были пациенты с ранней АТП (до 2 месяцев после операции), где летальность возрастала до 46 % [112]. В отечественном исследовании О. Н. Котенко и соавт., показатели госпитальной летальности коррелировали со сроком после АТП, тяжестью пневмонии и выраженностью дисфункции ПТ и составили 10,2 % [21].

Согласно данным Е. Demir и соавт., общая летальность среди 475 РПТ с НКИ составила 9,9 %. В исследование, в том числе были включены пациенты амбулаторного звена с легким течением НКИ. Госпитальная летальность по данным этих же авторов достигала 23,5 %. Независимыми факторами риска неблагоприятного прогноза были посттрансплантационный СД и ранние сроки после АТП, а основными причинами летального исхода – развитие цитокинового шторма, ОРДС и полиорганная недостаточность [53].

Т. Dogas и соавт. рассматривают повышение уровней D-димера и лабораторных маркеров тромботической микроангиопатии в качестве основных предикторов неблагоприятного прогноза течения НКИ у РПТ. Почти у половины пациентов отмечалась дисфункция трансплантата или ухудшение его функции, в том числе в течение последующих 6 месяцев наблюдения после выписки из стационара. Госпитальная летальность в данном исследовании составила 18 % [55].

По данным исследования TANGO, в которое было включено 144 РПТ, факторами риска неблагоприятного исхода стали пожилой возраст, повышение уровней прокальцитонина, интерлейкина-6 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) во время госпитализации. Госпитальная летальность составила 32 %. У пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, данный показатель возрастал до 50 %. Наиболее частой нозологией, ставшей причиной ТПН, был СД в общей группе наблюдения. У половины госпитализированных пациентов отмечалась дисфункция ПТ. Подгруппа умерших пациентов отличалась более пожилым возрастом (средний возраст пациентов, у которых отметили летальный исход, составил 66 лет). 16 % РПТ заболели НКИ в течение первого года после трансплантации, ранние сроки

после трансплантации почки не стали значимым фактором риска неблагоприятного течения НКИ [49].

В российское исследование «РОККОР-трансплант» был включен 251 реципиент различных органов (почки, сердце, печень). Из них 220 пациентов – РПТ с разными сроками после АТП (наиболее ранний срок после трансплантации – 14 дней). Согласно результатам исследования, факторами риска неблагоприятного течения НКИ стали сопутствующая патология (ССЗ, легочные заболевания, СД) и исходно низкие показатели сатурации кислородом (SpO₂). Тяжелая дисфункция ПТ, требующая проведения гемодиализа, также была определена как значимый фактор риска неблагоприятного исхода НКИ. Ранний срок после АТП не являлся фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19. Для большинства пациентов, вошедших в исследование, было характерно среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Свыше 90 % пациентов нуждались в госпитализации, при этом более 45 % имели 3–4 ст поражения легких по данным КТ. Более 12 % пациентов проводилась ИВЛ. Особое внимание в данном исследовании было уделено изучению функции трансплантированного органа на фоне НКИ. Около 35 % РПТ имели снижение рСКФ различной степени. 16,8 % РПТ потребовалось проведение ГД. По мере выздоровления, у большинства РПТ отмечалось восстановление функции трансплантата. Только у 3 пациентов из 220 сохранялась стойкая дисфункция ПТ, потребовавшая продолжения лечения гемодиализом. Показатели летальности среди РПТ в данном исследовании составили 13,5 % [9].

В метаанализе М. С. Новиковой и соавт., в которое включили 13 отечественных и зарубежных исследований с общим числом РПТ более трех тысяч и выполненной АТП более года назад, смертность составила 19,8 % [26].

Данные обширного метаанализа D. Kremer и соавт. с включением 5559 пациентов с трансплантированной почкой и COVID-19 подтвердили наличие высокого риска неблагоприятного прогноза НКИ у пациентов изучаемой когорты: летальность составила 23 %, частота встречаемости острого почечного повреждения (ОПП) в ходе госпитализации достигла 50 %. Согласно результатам

метаанализа, риск летального исхода НКИ у РПТ был в 4–10 раз выше в сравнении с общей популяцией [102]. В. G. Abu Jawdeh и соавт. также сообщают о развитии в 50 % случаев ОПП у РПТ, госпитализированных по поводу COVID-19 [30].

В исследование D. Vajrai и соавт. были включены 452 пациента с ПТ и подтвержденным COVID-19. В данном наблюдении приводятся показатели госпитальной летальности на уровне 13 %. Авторы предположили, что сравнительно невысокие цифры летальности связаны с молодым возрастом пациентов, формирующих группу наблюдения, и умеренной коморбидностью. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись АГ и СД. У 56 % пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания, у 36 % лиц зафиксирован объем пораженной легочной ткани свыше 50 % по данным КТ, 18 % из них проводили НИВЛ или ИВЛ. Авторы приводят данные о частой встречаемости дисфункции трансплантата на фоне НКИ: свыше 80 % пациентов имели признаки дисфункции ПТ, 15 % пациентов потребовалось проведение гемодиализа. По мере выздоровления, у подавляющего большинства пациентов функция ПТ восстановилась, всего 1 пациент продолжил получать лечение гемодиализом. Факторами риска, определяющими неблагоприятный прогноз COVID-19, стали: протеинурия $\geq 0,5$ г/л при поступлении, наличие эпизодов отторжения трансплантата в анамнезе, снижение рСКФ при поступлении в сравнении с привычными показателями [36].

Таким образом, РПТ более подвержены риску инфицирования SARS-CoV-2 и имеют более серьезный прогноз течения заболевания в сравнении с общей популяцией. Уремическая среда и прием иммуносупрессивных препаратов поддерживают провоспалительную среду, в условиях которой изменяется соотношение CD4+ Т-хелперных клеток в пользу провоспалительных подгрупп и уменьшения количества лимфоидных клеток, тем самым генерируя развитие гиперактивного иммунного ответа на вирусную инфекцию. ИСТ, применяемая в качестве профилактики отторжения трансплантата у РПТ, может критически снижать уровень CD3, CD4, CD8, тем самым значительно повышая риски

развития осложненного течения НКИ. Наиболее массивная ИСТ, применяемая в раннем периоде после АТП, формирует выраженный иммуносупрессивный статус, что повышает риски заражения и тяжелого течения COVID-19 именно в этот период. Склонность иммунной системы к гипервоспалительной реакции при инфицировании SARS-CoV-2 объясняет высокую распространённость развития ОРДС и цитокинового шторма у РПТ [31, 37, 102].

1.5 Инструменты для прогнозирования течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в общей популяции и их экстраполирование на пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата

1.1.1 Демографические показатели

В исследовании M. Van Gerwen и соавт. проведен ретроспективный анализ, в котором на основе исходных клинико-демографических данных определена группа пациентов с высоким риском неблагоприятного течения НКИ. 3703 госпитализированных пациента в Нью-Йорке были включены в исследование. Согласно полученным данным, лица старше 60 лет имели высокие риски госпитализации, превышающие общепопуляционные в 5,47 раз. Риск необходимости проведения ИВЛ увеличивался в 3,26 раз, риск летального исхода COVID-19 – в 13 раз. Мужской пол был умеренно ассоциирован с увеличением риска госпитализации, необходимостью проведения ИВЛ и риском летального исхода [167].

Данные регистра ERACODA позволяют сделать вывод о тесной связи неблагоприятного исхода НКИ с возрастом пациентов, получающих ПГД и РПТ. Показатели летальности резко возрастали по мере увеличения возраста пациентов. Однофакторный и многофакторный анализ, проведенные в ходе данного исследования, определили возраст как ведущий фактор риска смерти. Сочетание таких факторов, как возраст и сопутствующая патология, значимо увеличивали

риск наступления неблагоприятного исхода. У диализных пациентов старше 75 лет, с показателем CCI ≥ 5 баллов, 28-дневная летальность возрастает до 44 % [88]. Исследование M. Alfishawy и соавт. демонстрирует, что смертность РПТ также возрастала с увеличением возраста [33]. В большинстве крупных репрезентативных исследованиях значимой взаимосвязи между мужским полом и риском развития неблагоприятного исхода выявлено не было [9, 53, 88, 102].

По данным исследования D. Kremer и соавт., уровень смертности повышался с увеличением возраста РПТ: самая низкая госпитальная летальность зарегистрирована у пациентов моложе 50 лет: летальность в данной возрастной группе составила – 17 %, (95% ДИ: 9–30 %), у пациентов в возрасте от 50 до 60 лет отмечались более высокие показатели летальности – 24 % (95 % ДИ: 21–28 %), а пациенты 60 лет и старше имели самые высокие показатели летальности – 27 % (95 % ДИ: 21–34 %). Кроме того, отмечалась тенденция к преобладанию дисфункции трансплантата среди пациентов старше 60 лет, не достигшая статистически значимой разницы в группах исхода [102]. В Шведском исследовании J. M. Softeland и соавт. включившим 230 РПТ с НКИ, показатели летальности были выше у мужчин и увеличивались пропорционально возрасту: чем больше возраст, тем выше летальность [155].

1.5.2 Ожирение

В настоящее время ожирение является глобальной неинфекционной эпидемией. По данным World Obesity Federation количество людей на Земле с ожирением неуклонно растет, к 2030 г. около 14 % мужчин и 20 % женщин будут иметь ожирение той или иной степени. Ожидается, что среди взрослого населения около 18 % человек будут страдать ожирением II степени, 6 % – III степени и 2 % – морбидным ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/ м²) [176]. Около 80 % пациентов с СД 2 типа имеют избыточный вес [84]. Эти данные представляют большой интерес в свете широкой распространенности СД 2 типа среди пациентов с ХБП.

Респираторные инфекции у пациентов с ожирением нередко имеют осложненное течение, лица с ИМТ ≥ 40 кг/м² относятся к группе высокого риска [135]. В исследовании J. K. Louie и соавт. приводятся данные о влиянии ожирения на тяжесть течения гриппа H1N1в 2009 году [111]. Ряд последующих исследований подтверждает связь патологического ожирения с тяжестью течения респираторных инфекций. По данным J. S. Moser и соавт., у пациентов с ожирением и гриппом H1N1 был высокий риск смерти (ОШ: 8,96, $p < 0,001$), у пациентов с морбидным ожирением риск смерти возрастал еще больше (ОШ: 35,13, $p < 0,001$) [122].

Результаты проведенного ретроспективного исследования M. Kalligeros и соавт., позволяют сделать вывод о широкой распространенности ожирения среди пациентов, которым потребовалась госпитализация по поводу COVID-19. Морбидное ожирение повышало риск перевода пациентов в ОРИТ, а наличие сочетанной сердечно-сосудистой патологии и ожирения имело тесную связь с риском необходимости проведения ИВЛ. Риск неблагоприятного прогноза в 7,6 раз был выше у пациентов с морбидным ожирением [92].

По данным J. Seiglie и соавт., ожирение увеличивало в 2 раза риски перевода пациента в ОРИТ и потребность в проведении ИВЛ, однако не влияло на летальный исход [147]. В исследовании M. Van Gerwen и соавт. также отмечалась связь между ожирением, потребностью нахождения пациентов в ОРИТ и проведением ИВЛ [167]. Согласно данным метаанализа, проведенного A.Y. Soeroto с соавт., в котором было проанализировано 16 исследований, риск развития осложнений НКИ у пациентов с ожирением увеличивался в 2,22 раза [153]. Данные Российского Федерального регистра СД сообщают об увеличении риска смерти в 1,5 раза у лиц с ожирением и СД [204].

Метаанализы A.Y. Soeroto и соавт. и E. Korakas и соавт. посвящены исследованию патофизиологических механизмов, играющих основную роль в развитие тяжелого течения COVID-19 у лиц с ожирением [100,153]. Наличие жировой ткани в избыточном количестве приводит к нарушению метаболизма и иммунного статуса. За счет избыточной продукции адипоцитами цитокинов и

хемоаттрактантного белка-1 происходит активация макрофагов, что приводит к дальнейшей персистирующей гиперцитокинемии и формированию провоспалительной среды с перманентным синтезом цитокинов. Данные процессы приводят к возникновению дефектного иммунитета, характеризующегося преобладанием провоспалительных подгрупп Т-хелперных клеток. В итоге хроническая воспалительная среда обуславливает развитие дефектной (гипервоспалительной) реакции на вирусную инфекцию. Как известно, проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку происходит посредством связывания с рецепторами АПФ-2. Жировая ткань имеет высокую экспрессию рецепторов АПФ-2, что закономерно приводит к повышению риска инфицирования COVID-19 и высокой вероятности вовлечения в процесс органов с избыточным отложением жировой ткани (печень, легкие, мышцы, сердце). Таким образом, пациенты с ожирением и НКИ имеют существенную предрасположенность к развитию ОРДС, цитокинового шторма, присоединения микст-инфекции и тромботических осложнений. Оказание приемов медицинской помощи у пациентов с морбидным ожирением, таких как интубация и prone-позиция, являются крайне затруднительными, что также утяжеляет прогноз заболевания [92, 100, 135, 153].

1.5.3 Коморбидность

Высокая коморбидность у пациентов с НКИ, стала одной из детерминант, определяющих тяжелое клиническое течение и неблагоприятный прогноз COVID-19. Большое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется вопросам сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее влиянию на течение и исходы НКИ.

Результаты изучения распространенности коморбидной патологии и ее связь с летальным исходом у пациентов с НКИ изложены в метаанализе А. К. Singh и соавт. Сроки проведения данного исследования соответствуют пику пандемии (январь 2019 – апрель 2020 гг.). В ходе работы были проанализированы 18

исследований с общим количеством включенных пациентов более 14,5 тысяч. Были определены наиболее часто встречающиеся нозологии у госпитализированных пациентов с COVID-19: 22,9 % пациентов страдали АГ, у 11,9 % был предшествующий COVID-19 СД, у 9,7 % пациентов были ССЗ, 3,1 % пациентов имели ХОБЛ, 2,4 % – ХБП, 3,0 % – цереброваскулярную болезнь, 3,9 % страдали онкологическими заболеваниями. Согласно проведенному анализу, наличие АГ увеличивало риск тяжелого течения НКИ в 1,66 раз по сравнению с пациентами без АГ, наличие СД – в 2,11 раз, ССЗ – в 2,55 раз, ХБП – в 3,86 раза, ХОБЛ – в 2,62 раза, онкологического заболевания – в 2,48 раз. По данным более позднего когортного исследования M. van Gerwen и соавт., наличие двух и более хронических заболеваний приводит к увеличению риска летального исхода в 1,9 раз [167]. По результатам исследования, проведенного С. А. Бойцовым и соавт., с включением 402 пациентов с НКИ, АГ встречалась у 74,4 % пациентов, ожирение – у 41,6 %, ИБС в анамнезе – у 12,9 %, фибрилляция предсердий (ФП) – у 18,9 %, СД2 – у 13,0 %, ХБП – у 9,7 %, онкологические заболевания – у 9,2 % [5]. Высокое распространение АГ, ожирения и СД было выявлено по результатам исследования S. Richardson и соавт.: 56,6 %, 41,7 % и 33,8 %, соответственно [142]. По данным Британской аналитической платформы Open SAFELY, мужской пол, пожилой возраст (> 65 лет), наличие ССЗ, СД, заболеваний почек, текущих онкологических заболеваний и бронхиальной астмы, требующей применения оральных кортикостероидов, является факторами риска летального исхода COVID-19 в общей популяции пациентов с НКИ [174].

По данным M. van Gerwen и соавт., наличие у госпитализированных пациентов с НКИ застойной сердечной недостаточности увеличивало риск неблагоприятного исхода НКИ в 1,47 раз [167]. В отечественном исследовании С. А. Бойцова и соавт. наличие ИМ/нестабильной стенокардии в период госпитализации было определено как независимый предиктор летального исхода (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p=0,023$) [5]. По данным крупного метаанализа R. Pranata и соавт., посвященного изучению влияния АГ на летальность у пациентов с НКИ, наличие АГ ассоциировано с неблагоприятным исходом, тяжелым

течением заболевания, высокой частотой развития ОРДС и попаданием в ОРИТ. В целом, по мнению авторов, риск летального исхода у пациента с АГ превышает таковой у пациентов без АГ в 2,11 раз [134].

Пациенты с продвинутыми стадиями ХБП имеют высокий уровень коморбидности. На фоне интеркуррентной инфекции у пациентов с ХБП нередко отмечается прогрессирование коморбидных состояний, утяжеляющее прогноз заболевания [109, 162]. В случае развития любой интеркуррентной инфекции или COVID-19 неизбежно происходит обострение сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистой, что определяется широкой распространенностью данной патологии среди пациентов с заболеваниями почек. Так, риск развития ССЗ у пациентов, находящихся на ПГД, в 10–20 раз превышает данный показатель в общей популяции [35], лидирующей причиной смертности среди пациентов с ТПН остаются ССЗ [11].

В обширном метаанализе К. Matsushita с соавт., с включением более двух миллионов человек, изучалась связь смертности, в том числе от ССЗ, с рСКФ и уровнем альбуминурии. Авторы пришли к выводу, что снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурия ≥ 100 мг/г независимо друг от друга значимо повышают риски общей смертности и риска смерти от ССЗ. Риск смерти у пациентов увеличивался в зависимости от степени снижения рСКФ и выраженности альбуминурии. Так показатели рСКФ в диапазоне от 60 мл/мин/1,73 м² до 45 мл/мин/1,73 м² повышали риск смерти в 1,18 раз (95% ДИ: 1,05–1,32), при рСКФ от 45 мл/мин/1,73 м² до 15 мл/мин/1,73 м² риск смерти возрастал в 1,57 раз (95% ДИ: 1,39–1,78), а при рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² – в 3,14 раз (95% ДИ: 2,39–4,13). Уровень альбуминурия ≥ 100 мг/г увеличивал риск смерти в 2 раза [117].

Одной из наиболее часто встречающейся нозологии у пациентов с тяжелым течением НКИ является АГ. Свыше 30 % людей в мире страдают АГ, среди пациентов с ХБП данный показатель возрастает до 80–90 %, с наибольшим количеством в группе пациентов на ПГД [124]. Ряд особенностей, присущих пациентам на ПГД, таких как гиперактивация симпатической нервной системы и

ренин-ангиотензиновой системы, персистирующая задержка натрия, перегрузка объемом, повышение сосудистого сопротивления создают серьезные сложности контроля артериального давления. Не более чем в 40 % случаев удается достичь оптимальных показателей артериального давления в диализной популяции пациентов. На фоне персистирующей трудноконтролируемой артериальной гипертензии неизбежно происходит актуализация сердечно-сосудистой коморбидности [13].

После трансплантации почки, в патогенезе развития ССЗ у РПТ помимо традиционных ФР, существенную роль играют специфические для данной группы ФР: наличие дисфункции трансплантата, применение иммуносупрессивных схем в состав которых входят глюкокортикостероиды и циклоспорин, хроническое воспаление [139]. Считается, что не менее 70 % РПТ страдают АГ, что свою очередь ускоряет прогрессирование ССЗ и патологически влияет на функцию ПТ. ИСТ может запускать патофизиологические процессы, поддерживающие высокий уровень АД. Циклоспорин, который часто входит в состав стандартных иммуносупрессивных схем, вызывает спазм афферентной артериолы, тем самым приводя к повышению сосудистого сопротивления артерий трансплантата, увеличению системного давления и развитию дисфункции трансплантата [64]. АГ оказывает существенное влияние на функцию ПТ, течение сопутствующих ССЗ и выживаемость РПТ в целом. Согласно данным В. L. Kasiske и соавт., повышение АД систолического на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска смерти РПТ на 18 % [95].

Ремоделирование миокарда, которое происходит под влиянием многочисленных негативных метаболических факторов, объясняет широкую распространённость ХСН среди РПТ. Около 16 % всех госпитализаций у РПТ связаны с ХСН, при этом риск смерти значимо возрастает у пациентов со сниженной ФВЛЖ: так наличие ФВЛЖ $\leq 30\%$ повышает риск смерти в 2,9 в сравнении с пациентами, имеющими нормальную ФВЛЖ. Кроме того, для РПТ характерно снижение продольной систолической деформации миокарда ЛЖ при нормальных показателях ФВЛЖ [139].

Остается не ясным, как влияет присущая большинству РПТ с НКИ дисфункция ПТ на течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В данном контексте интересны исследования, проведенные в доковидный период. Так, по данным В. L. Kasiske и соавт., наличие двух или более эпизодов острого отторжения в течение первого года после АТП увеличивает риск ИБС на 62 % [94]. Результаты исследования PORT также продемонстрировали, что острое отторжение связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у РПТ [86]. D.E. Weiner и соавт. провели post-hoc анализ исследования FAVORIT для выявления влияния снижения рСКФ у РПТ на риск развития ССЗ. Было выявлено, что в группе реципиентов с исходной рСКФ менее 45 мл/мин/1,73м² увеличение рСКФ на каждые 5 мл/мин/1,73м² снижают как риск развития ССЗ (HR = 0,85 (0,80, 0,90)], так и риск смерти [HR = 0,85 (0,79, 0,90) [171].

При массовом поступлении коморбидных пациентов в стационары с НКИ потребовалась разработка удобных и простых в использовании алгоритмов стратификации риска. С этой целью активно применялся индекс коморбидности Charlson (CCI), который изначально использовался в качестве инструмента для определения долгосрочного прогноза и выживаемости [43]. Расчет CCI осуществляется с помощью калькулятора, с присвоением баллов каждой имеющейся нозологии и последующим суммированием полученных значений, с поправкой полученного результата с учетом возраста. У пациентов старше сорока лет на каждое десятилетие жизни прибавляется 1 балл [43]. Данный калькулятор валидирован для применения у пациентов с ХБП [78]. Возможность экстраполяции CCI на пациентов с COVID-19 изучалась в исследовании R. A. Tuty Kuswardhani и соавт., в результате которого CCI был рекомендован в качестве эффективного критерия оценки и прогнозирования течения НКИ. В соответствии с полученными данными, прибавление 1 балла по шкале CCI увеличивало риск наступления смерти на 16 % [164].

1.5.4 Клинико-инструментальные маркеры

Определение группы риска тяжёлого течения НКИ является ключевой практической задачей в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19, позволяющей на ранних сроках заболевания обеспечить адекватную маршрутизацию пациента и оптимизировать нагрузку на медицинские учреждения.

В качестве основной визуализирующей методики, способной определить характер и объем поражения легких у пациентов с НКИ, рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) [6]. Анализ результатов КТ ОГК при поступлении помогает прогнозировать внутрибольничную смертность, риск поступления в ОРИТ и тяжелое течение заболевания [104, 114].

Тяжесть поражения легких на КТ коррелирует с тяжестью заболевания, в связи с чем представляется рациональным проводить количественную оценку объема патологической легочной ткани. Суть подхода заключается в определении процента патологической ткани в каждой из пяти долей легких. Общий балл по КТ является суммой индивидуальных показателей вовлечения в патологический процесс доли и может варьировать от 0 (отсутствие вовлечения) до 25 (максимальное вовлечение), когда все пять долей вовлечены более, чем на 75%. Процент поражения легких рассчитывается путем умножения общего балла на 4. «Эмпирическая» визуальная шкала (площадь уплотненной ткани обоих легких): КТ 0, КТ 1 ($\leq 25\%$), КТ 2 (25-50 %), КТ 3 (50–75 %), КТ 4 ($\geq 75\%$) [6]. Считается, что КТ-признаки воспалительных поражений могут отсутствовать у 18 % пациентов с легким и у 3 % пациентов со средним/тяжелым течением НКИ [22]. Многочисленные исследования подтвердили связь тяжести поражения легких с неблагоприятным прогнозом течения НКИ. По данным анализа, проведенного в исследовании J.A. Nuković и соавт., установлена достоверная связь тяжелого поражения с неблагоприятным прогнозом [130]. В исследовании Á. Nava-Muñoz уровень лабораторных показателей статистически значимо зависел от тяжести поражения легких. Чем более было выражено поражение легочной паренхимы,

тем выше был уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера, ЛДГ, ферритина. Обратная зависимость отмечалась в отношении уровня лимфоцитов: чем более было выражено поражение легких, тем ниже был уровень лимфоцитов [128].

В условиях пандемии остро встала задача поиска удобных практических шкал для определения тяжести состояния и прогноза заболевания конкретного пациента, как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах. Такой шкалой стала NEWS2, которая была рекомендована к практическому применению в отношении пациентов с НКИ в 2020 г. [144]. Данная шкала позволяет на основе шести простых параметров (частота дыхательных движений в минуту (ЧДД), сатурация капиллярной крови кислородом (SpO_2), АД систолическое, частота сердечных сокращений (ЧСС), необходимость проведения дополнительной кислородной поддержки, температура тела) определить остроту и тяжесть заболевания и выделить группу риска клинического ухудшения в ближайшей перспективе. Для оценки тяжести состояния пациента по шкале NEWS2 проводят суммирование баллов, присвоенных каждому параметру [173]. Шкала NEWS2 позволяет удобно и быстро ранжировать пациентов в зависимости от тяжести состояния с последующей своевременной маршрутизацией пациентов в ОРИТ [25].

Согласно данным исследования М. Myrstad и соавт., шкала NEWS2 является надежным инструментом для прогнозирования неблагоприятного исхода НКИ. В исследовании было показано, что 30 % пациентов с $NEWS2 \geq 6$ баллов имели летальный исход. Сумма равная 5–6 баллам является показателем тяжелого течения НКИ и должна влиять на тактику ведения данных пациентов. Схожие результаты были получены в исследовании А. Gidari и соавт., в котором значение $NEWS2 = 7$ баллов, было определено фактором необходимости лечения пациента в условиях ОРИТ [69]. Такие шкалы, как qSOFA и SIRS не показали преимущества применения перед NEWS2 [125].

Шкалы NEWS и REMS также зарекомендовали себя как наиболее точные для прогнозирования смерти у пациентов с COVID-19 в исследовании М. Covino и соавт. В данном ретроспективном исследовании проводилась сравнительная оценка реанимационных шкал [48].

По данным работы В. Williams, показатель NEWS2 <5 баллов позволял отнести пациентов к группе с низкой вероятностью смерти. Результаты ROC анализа продемонстрировали, что данная шкала достаточно точно определяла вероятность прогрессирования заболевания (AUC 0,81–0,92), по сравнению со шкалой qSOFA (AUC 0,76). Необходимость в проведении дополнительной кислородной поддержки являлась ключевым фактором риска смерти в данном исследовании [172].

1.5.5 Лабораторные маркеры

Лабораторные показатели активно применяются для прогнозирования течения НКИ. Особое внимание уделяется случаям с затяжным дебютом заболевания, поскольку в таких ситуациях лабораторная картина может быстрее реагировать на инфекционный процесс, чем клиническая. В метаанализе J. He и соавт. приводятся данные о том, что в 50 % случаев развивается поздняя манифестация COVID-19. В данном контексте изучение лабораторных данных оказывает существенную помощь в выборе оптимальной терапевтической стратегии на ранних сроках заболевания [76].

Концепция изучения цитокинового шторма началась в конце 20 века. Впервые гиперцитокинемия была подробно описана на примере болезни «трансплантат против хозяина», развивающейся при аллогенной трансплантации стволовых клеток [47, 63]. Последующие изучения продемонстрировали, что дисфункция иммунной системы, характерная для заболеваний соединительной ткани, болезни Кастельмана, гематологической патологии, применении CART клеточной терапии в онкологии также поддерживает гиперцитокиневый ответ [50, 105, 158, 161]. Течение респираторных вирусных инфекций, таких как H1N1, SARS и MERS, нередко сопровождается развитием цитокинового шторма [50, 83, 161].

Развитие COVID-ассоциированного цитокинового шторма у пациентов, получающих ПГД и РПТ, сопровождается массивным выбросом провоспалительных цитокинов [37, 58, 102]. Одним из таких лабораторных показателей является ИЛ-6. В настоящее время ИЛ-6 считается ключевым медиатором воспаления, который возможно контролировать в ходе практической работы у пациентов с НКИ. Современные исследования подтверждают, что нарастание концентрации данного медиатора воспаления тесно связано с риском развития цитокинового шторма и СПОН [58, 148].

Еще одним универсальным показателем активности воспалительной реакции является уровень СРБ. СРБ – это белок острой фазы, индукция которого происходит под влиянием в основном ИЛ-6 в гепатоцитах. Впервые он был обнаружен в 1930 г. у пациентов с пневмококковой инфекцией [68]. Повышение СРБ запускает каскад активации комплемента по классическому пути, активизирует фагоциты и способствует адсорбции SARS-CoV-2 к мембранам клеток хозяина [148]. Высокие показатели СРБ способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, что закономерно вызывает вазоконстрикцию и сдвиг коагуляционного гомеостаза в сторону гиперкоагуляции, в связи чем, СРБ можно справедливо считать маркером, как цитокинового шторма, так и риска тромботических осложнений, а также маркером тяжелого варианта НКИ [58, 123]. Влияние высокого уровня СРБ на частоту развития ОПП, венозных тромбозов и риска смерти при НКИ подтверждены результатами метаанализа N. R. Smilowitz [120]. По данным S. S. Rathore и соавт., увеличение СРБ на 100 единиц повышает риск смерти пациентов с НКИ в 3 раза [140]. В своем метаанализе Schlesinger и соавт. приводят данные о возрастании риска смерти пациентов с COVID-19 у пациентов с СД2 в 1,07 раз при увеличении уровня СРБ на каждые 5 мг/л и в 1,13 раз при возрастании ИЛ-6 на каждые 5 пг/мл [146]. Уровень показателя соотношения СРБ/альбумин ≥ 3 , также может служить инструментом для выделения группы с тяжелым течением НКИ [140].

Развитие лимфопении характерно для течения коронавирусных инфекций, и может служить инструментом для прогнозирования исходов заболевания.

Патогенез развития лимфопении при SARS-обусловленных пневмониях связан как с прямым вирусным повреждением лимфоцитов, так и с иммуноопосредованным влиянием вследствие подавления функции костного мозга [77].

По данным метаанализа М. Delshad и соавт., у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечалась более выраженная лимфопения, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания. По данным проведенного анализа, патофизиологический механизм развития лимфопении имеет сложный механизм [52]. Вирус SARS-CoV2 оказывает прямое повреждающее действие на лимфоидные ткани в составе селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Результаты гистологических исследований продемонстрировали наличие лимфоидной гипоплазии и отсутствие лимфоидных фолликулов в селезенке у пациентов, умерших от НКИ [52, 57, 108]. Патологическое воздействие SARS-CoV-2 на костный мозг приводит к нарушению дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток, тем самым приводя к лимфопении [60, 107, 136]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с цитокиновым штормом сопровождается индукцией лимфопении, в большей степени за счет апоптоза Т-клеток [34, 61, 159]. Таким образом, SARS-CoV-2 может поражать В-клетки, Т-клетки и NK-клетки. Влиянием SARS-CoV-2 на В-лимфоциты можно объяснить нестойкость гуморального звена иммунитета, которая нередко отмечается у пациентов с COVID-19 [52]. Значительная лимфопения, развивающаяся при тяжелом течении НКИ, может стать причиной истощения иммунного ответа, развития СПОН и присоединения вторичных инфекций.

Для пациентов с тяжелыми формами НКИ характерна коагулопатия с преобладанием гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений. Универсальным и легко применимым на практике лабораторным показателем, характеризующим нарушение коагуляционного каскада, является D-димер. Ряд исследований подтвердил, что уровень D-димера может быть использован в качестве определения группы пациентов высокого риска развития тромбозов у пациентов с НКИ [110, 119].

Такие показатели, как ЛДГ, лейкоциты, трансаминазы, фибриноген, ферритин, в совокупности с вышеизложенными показателями, также могут использоваться для прогнозирования течения НКИ. Изменение их уровня имеет прямую связь с органными повреждениями и риском смерти у пациентов с COVID-19 [68, 76, 123,140].

Большой интерес представляет связь гипергликемии с риском тяжелого течения респираторных инфекций. Распространенность гипергликемии у пациентов с пневмонией изучалась в исследовании R. J. Marshall и соавт., в ходе которого авторы пришли к выводу о высокой частоте стрессиндуцированной гипергликемии и тесной связи гипергликемии с последующим развитием диабета. Так, уровень глюкозы свыше 11,1 ммоль/л имел сильную связь с вероятностью развития диабета в будущем [115]. R. J. Marshall и соавт. высказали предположение о деструкции эпителиально-эндотелиального барьера у пациентов с СД на фоне значимого повышения уровня глюкозы [115]. Сходные данные были представлены в 2006 г. J. K. Yang и соавт. при изучении влияния гликемии на течение ковид-ассоциированных пневмоний. Авторы сообщали об увеличении риска смерти в 3,3 раза при уровне гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л [177].

Течение COVID-19 часто сопровождается развитием транзиторной гипергликемии у пациентов, не имеющих диагноза СД в анамнезе [157, 170]. Впервые возникшая гипергликемия во время НКИ, также как и впервые возникший СД, существенно утяжеляют прогноз заболевания [149]. Так, по данным S. Wang и соавт., уровень гликемии при поступлении, превышающий 7 ммоль/л, был определен как значимый фактор риска 28-дневной госпитальной летальности среди пациентов без СД [170]. Другие китайские исследователи, Y. Cai и соавт., сообщают, что у пациентов с COVID-19, гипергликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л являлась независимым предиктором неблагоприятного исхода и развития ОПП, независимо от факта наличия СД в анамнезе [41].

Результаты исследования В. Vode и соавт. показали, что трудно контролируемые показатели глюкозы имели тесную связь как с риском смерти, так и с более тяжелым течением COVID-19. Летальность в группе с нормальными

значениями глюкозы составила 6,2 %, в группе с ее колебаниями составила 28,8 %. Анализ был проведен с учетом возраста и актуальной стадии ХБП [38].

Представляют большой интерес результаты метаанализа S. Soeroto A. Y и соавт., в которое были включены 169 статей и более 900000 пациентов с СД и НКИ. Результаты исследования показали, что увеличение гликемии на 5 ммоль/л приводит к повышению риска смерти в 1,38 раз, гликемия ≥ 10 ммоль/л является пороговым значением, позволяющим прогнозировать неблагоприятный прогноз течения НКИ [153].

SARS-CoV-2 обладает прямым токсическим действием на β -клетки поджелудочной железы, тем самым приводя к снижению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности. Гипергликемия создает предпосылки для повышения экспрессии рецепторов АПФ на поверхности клеток, способствуя индивидуальной восприимчивости и формированию патологического иммунного ответа, активной репликации вируса и усилению ответной воспалительной реакции, повышая риски развития ОРДС и цитокинового шторма. [37, 38, 40, 138,]. По данным многочисленных исследований, исходная гипергликемия у пациентов с НКИ является предиктором неблагоприятного течения COVID-19 [37, 38, 40, 138].

Еще одним маркером тяжелого течения НКИ является снижение сывороточного альбумина [45, 79, 82, 137]. Альбумин – это белок плазмы крови, который поддерживает осмотические свойства крови и осуществляет транспорт многих лекарственных препаратов. Гипоальбуминемия широко распространена среди пациентов с патологией почек и печени, сопровождает тяжелые инфекционные процессы, в том числе COVID-19 [141]. По данным исследования G. Rabbanі и соавт., альбумин является антиоксидантом за счет участия в доставке оксида азота в клетку. Способность альбумина к угнетению экспрессии рецепторов АПФ-2, потенциально рассматривается как защитная функция при инфицировании вирусом [45, 137]. Патофизиологические процессы, присущие гипервоспалительному ответу (массивный выброс цитокинов) приводят к повышенной проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь,

поддерживает переход альбумина в интерстиций и приводит к нарушению осмотического равновесия и отеку интерстициального пространства [137]. Уровень альбумина имеет прямую зависимость от тяжести течения воспалительного процесса: у пациентов с наиболее тяжелым течением COVID-19 отмечается стремительное развитие гипоальбуминемии, что влечет за собой усиление оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [45, 79, 82, 137].

В исследовании Huang и соавт. было выявлено, что риск смерти от НКИ у пациентов с гипоальбуминемией повышается в шесть раз [82]. По данным исследования Herlekar и соавт., показатель альбумина менее 20 г/л значительно повышал риск развития ОРДС у пациентов с НКИ [79]. Результаты исследования С. Chen и соавт. показали, что риск смерти у пациентов с развившейся гипоальбуминемией в ходе госпитализации был в 34 раза выше, в сравнении с группой пациентов, у которых отмечались нормальные показатели альбумина плазмы [45].

Протеинурия широко распространена среди пациентов с инфекционными заболеваниями, уровень протеинурии колеблется от минимальных значений до массивного (нефротического) уровня [42, 44, 46, 65, 93, 120, 121]. Пациенты, имеющие исходную ХБП, подвержены более высоким рискам развития тяжелого почечного повреждения. У 10 % пациентов с исходной протеинурией, при инфицировании НКИ, этот показатель может достигать субнефротического/нефротического уровня [46, 73, 93].

Наличие протеинурии у пациентов с НКИ связано со способностью вируса SARS-CoV-2 к прямому поражению почки. Наиболее уязвимой точкой приложения является эпителий проксимальных канальцев, который может подвергаться диффузному некрозу под влиянием вируса, с формированием изменений характерных для острого канальцевого некроза [93, 121]. Тяжелое течение НКИ, сопровождающееся развитием СПОН и дистрибутивного шока, приводит к ишемии канальцев, что утяжеляет функционирование скомпрометированной вирусом почки [93, 121]. Развитию почечного повреждения способствует применение нефротоксических препаратов, эндотелиальная

дисфункция и рабдомиолиз [93, 121]. У пациентов с ХБП продвинутой стадии на фоне вирусной инфекции SARS-CoV-2 нередко возникает повреждение клубочкового аппарата на фоне цитокинового повреждения [73]. Каким бы ни был механизм развития протеинурии, этот показатель имеет прямую связь с риском смерти и развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с COVID-19. Чем выше уровень протеинурии, тем выше риск наступления неблагоприятного исхода заболевания [121].

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 у лиц с сопутствующими коморбидными состояниями, остается значимой проблемой мирового здравоохранения. Пациенты, получающие ЗПТ имеют высокий риск развития осложненного течения заболевания и значительные показатели госпитальной летальности. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти у пациентов на ЗПТ за счет широкой распространенности классических и ХБП-ассоциированных факторов риска ССЗ. COVID-19, как и любая другая интеркуррентная инфекция приводит к актуализации сердечно-сосудистой патологии, тем самым повышая риски неблагоприятного течения заболевания. Подходы к стратификации риска и методы лечения должны учитывать особенности пациентов на ЗПТ, связанные с функционированием почечного трансплантата и патофизиологические эффекты, вызванные воздействием регулярного диализа. Применение адаптированных шкал стратификации риска для пациентов на ЗПТ позволят обеспечить своевременную логику пациентов и улучшить прогноз заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол исследования и дизайн

Исследование не противоречит «Правилам клинической практики в Российской Федерации» и принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации [3]. Диссертационная работа выполнена на базе государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»), в период пандемии SARS-CoV-2 перепрофилированного на лечение больных с НКИ COVID-19. Протокол и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом при ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ (протокол №09/0922 от 28.09.2022 г.).

Работа является спланированным ретроспективным неконтролируемым двухэтапным исследованием. В исследование включили 177 пациентов на ЗПТ, на момент включения в исследование 124 пациента получали лечение ПГД, 53 пациента являлись РПТ.

Критерии включения в исследование:

1. Подтвержденный диагноз COVID-19 на основании наличия вируса SARS-CoV-2 по результатам полимеразной цепной реакции и/или присутствия характерных изменений в легких по данным КТ ОГК;
2. Наличие необратимой ТПН, требующей проведения ЗПТ;
3. Наличие результатов Эхо-КГ, проведенного в первые два дня госпитализации.
4. Определенность исхода заболевания (выписка или летальный исход);
5. Определенность исхода двухлетнего периода наблюдения;

Критерии исключения:

1. Возраст менее 18 лет;
2. Беременность;

3. Лечение перитонеальным диализом (ПД);
3. Инициация лечения ПГД в период менее 3 месяцев до госпитализации;
4. Ранний послеоперационный период после АТП (3 месяца).
5. Наличие нефункционирующего ПТ у пациентов, получающих лечение ПГД, в случае продолжения ИСТ;
6. Онкологическое заболевание, требующее противоопухолевого лечения в период госпитализации;

Общая продолжительность наблюдения составила 24 месяца (апрель 2020 г. – апрель 2022 г.). Согласно критериям включения, на первом этапе исследования (апрель 2020 г. – июль 2020 г.) сформирована общая когорта пациентов, которая была разделена на 2 группы в зависимости от вида ЗПТ. Первую группу (1 гр.) составили пациенты, получающие лечение ПГД, вторую группу (2 гр.) – РПТ. В качестве конечных точек первого этапа исследования приняты исходы заболевания (выздоровление или летальный исход). Включение пациента в исследование определялось датой поступления в стационар, завершение первого этапа наблюдения – датой исхода заболевания. Сбор медицинских данных осуществляли с помощью анализа электронных историй болезни.

Пациенты обеих групп с благоприятным исходом заболевания были включены во второй этап исследования. Включение пациента во второй этап исследования начиналось с даты выписки из стационара, завершение наблюдения определялось датой окончания второго этапа исследования (июль 2022 г.). Конечными точками второго этапа исследования приняты жизнь или летальный исход от всех причин. Для регистрации основных исходов второго этапа исследования проводился анализ данных амбулаторных медицинских карт межокружного нефрологического центра ГБУЗ ГKB № 52 ДЗМ и амбулаторных медицинских карт диализных центров г. Москвы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

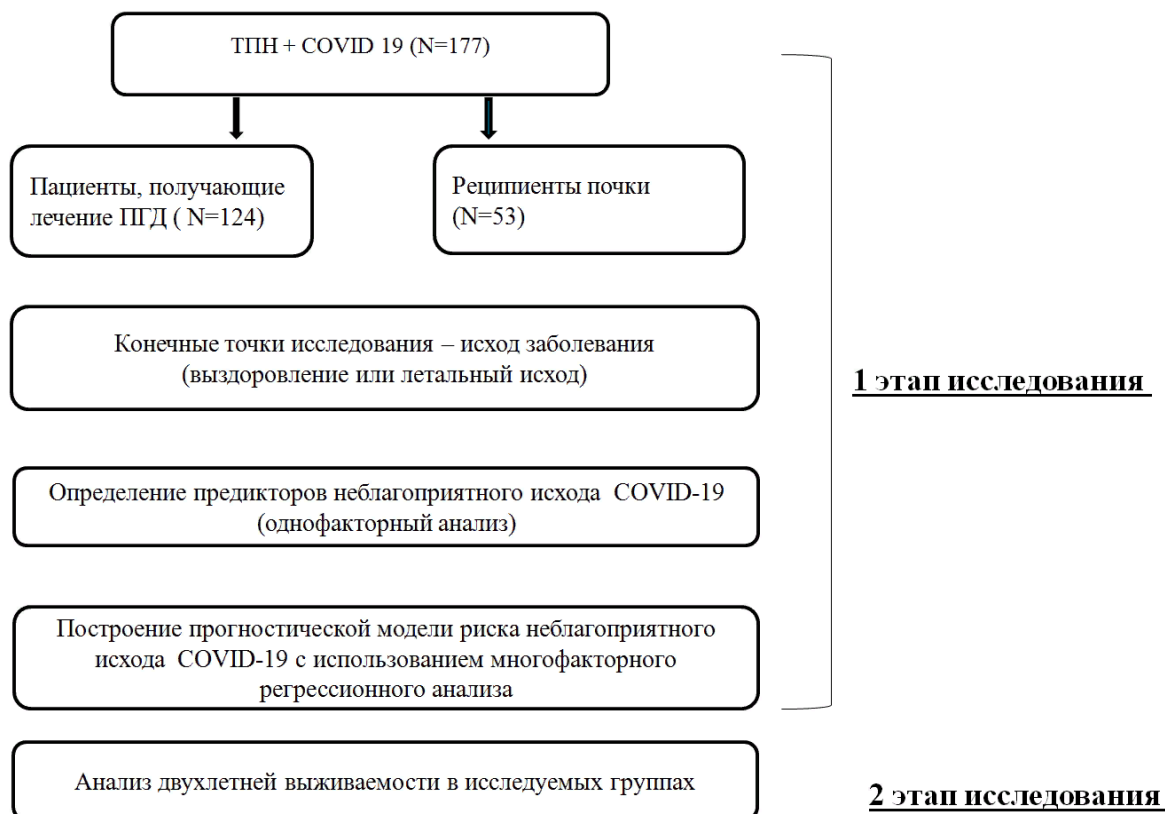


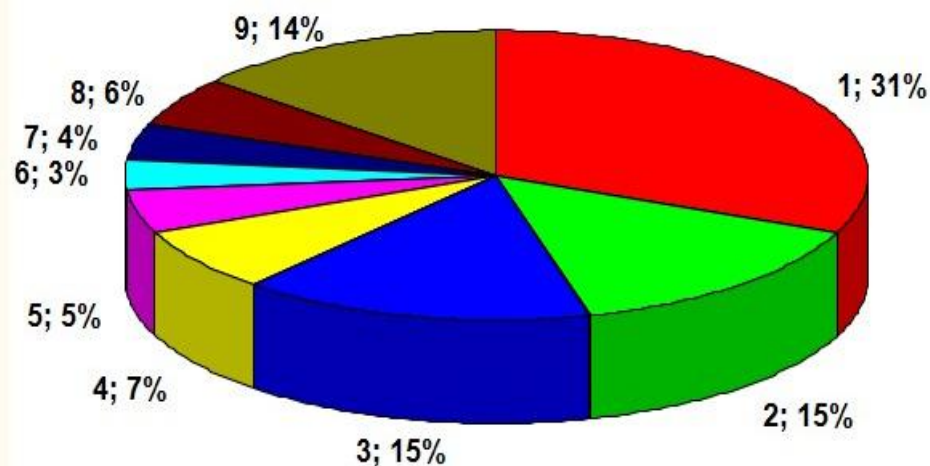
Рисунок 1 – Дизайн исследования

Показатель летальности рассчитывался как отношение умерших пациентов, к числу включенных в исследование, выраженное в %.

2.2 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Согласно критериям соответствия, в исследование включили 177 человек. Возраст пациентов общей когорты наблюдения составил от 22 до 85 лет, средний возраст – $58,5 \pm 14,6$ лет, из них женщин – 70 (40 %) человек.

В первую группу вошли 124 пациента, получающие лечение ПГД, в возрасте от 22 до 85 лет, медиана возраста составляла 65 [54; 73] лет, из них женщин – 49 (40,0 %) человек. Медиана продолжительности нахождения на ПГД составила 4 [2; 6] года, у 92 (74 %) пациентов в качестве сосудистого доступа использовалась АВФ, у 32 (26 %) – тЦВК. Распределения пациентов 1 группы по нозологиям основного заболевания, ставшего причиной ТПН, представлено на рисунке 2.



- 1 – ДН (диабетическая нефропатия)
- 2 – ГНАС (гипертонический нефроангиосклероз)
- 3 – ХГЛН (хр. гломерулонефрит)
- 4 – ННЭ (нефропатия неясной этиологии)
- 5 – ПК (поликистоз почек)
- 6 – ИН (ишемическая нефропатия)
- 7 – ХТИН (хр. тубулоинтерстициальный нефрит)
- 8 – Миелома
- 9 – другие

Рисунок 2 – Распределение пациентов 1 группы в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

Вторую группу составили 53 РПТ, в возрасте от 22 до 64 лет, медиана возраста составляла 47 [42; 58] лет, из них женщин – 21 (39,6 %) человек. 41 (77 %) пациент до АТП получал лечение ПГД, 12 (22 %) пациентов находились на лечении ПД. Медиана продолжительности лечения ПГД до АТП составила 2 [1; 3] года, медиана продолжительности лечения ПД – 1 [1; 3] год. У троих пациентов была повторная АТП. Медиана P_{cr} у пациентов при поступлении составила 174 [124; 257] мкмоль/л.

Распределение пациентов 2 группы по диагнозам основного заболевания, ставшего причиной ТПН, представлено на рисунке 3.



Рисунок 3 – Распределение пациентов 2 группы в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

В Таблице 1 представлена общая характеристика пациентов на программном гемодиализе и реципиентов почечного трансплантата. Статистически значимых различий по полу, уровню альбумина плазмы, тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии, уровню гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л выявлено не было.

Таблица 1 – Сравнение демографических и исходных клинических характеристик пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата

Параметры/ признаки	ХБП 5Д (n = 124)	АТП (n = 53)	Коэф-т, уровень значимости
Возраст, г Ме (ИКР)	65 [54; 73]	47 [42; 58]	p < 0,0001
пол, абс (ж) (%)	49 (40,0 %)	21 (39,6 %)	p = 0,989
ИМТ, кг/м ² , М ±SD ➤ 30 кг/м ² , абс (%)	45 (36 %)	10 (19 %)	p = 0,022
ССИ, баллы Ме (ИКР)	7 [5; 9]	3 [2; 9]	p < 0,0001
ИБС, абс (%)	58 (47 %)	8 (15 %)	p = 0,0001
АГ, абс (%)	118 (95 %)	47 (89 %)	p = 0,116
АДсист более 140 мм рт. ст., абс %	57 (44 %)	15 (28 %)	p = 0,028
ПИКС, абс (%)	22 (18%)	10 (19 %)	p = 0,858
ФП, абс (%)	34 (27 %)	8 (15 %)	p = 0,988
ХСН, абс (%)	47 (38 %)	5 (9 %)	p = 0,0001
Онко/забол ***, абс (%)	11 (9 %)	3 (6 %)	p = 0,674
ХОЗАНК, абс (%)	25 (20 %)	3 (6 %)	p = 0,028
ХОБЛ, абс (%)	52 (42 %)	15 (28 %)	p = 0,087
ОНМК, абс (%)	11 (9 %)	2 (4 %)	p = 0,077
СД, абс (%)	48 (39 %)	8 (15 %)	p = 0,002
Заболевание печени, абс (%)	15 (12 %)	2 (4 %)	p = 0,149
Гликемия натощак (N 4,1–6,1), ммоль/л Ме (ИКР)	6,8 [5,5; 8,5]	5,5 [5,0; 6,5]	p = 0,0001
Гликемия ≥ 10 ммоль/л, абс (%)	14 (11 %)	4 (8 %)	p = 0,629
альбумин сыворотки (N 35,0–52,0), г/л Ме (ИКР)	35,0 [32,0;39,0]	36,0 [31,5; 39,5]	p = 0,393
Время дебют–госпитализация, дни Ме (ИКР)	3 [1; 5]	5 [2; 8]	p < 0,0001
NEWS2, баллы Ме (ИКР)	5 [3; 7]	4 [2; 6]	p < 0,008
Тяжесть по КТ ОГК, степень, абс (%)	59 (48 %)	21 (40 %)	χ^2 p = 0,323
1–2 ст	65 (52 %)	32 (60 %)	
3–4 ст			
Протеинурия, г/л Ме (ИКР)		0,39 (0,1;0,77)	
Вид ЗПТ до АТП		ГД 41 (77 %) ПД 9 (17 %)	
длительность ЗПТ, длительность ЗПТ до АТП	4 [2; 6]	2 [1; 3]	p < 0,0001
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее ±стандартное отклонение или частота, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса			

* ССИ- индекс коморбидности Charlson, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ– артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NEWS2–National Early Warning Score, ФП– фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, АТП – аллотрансплантация почки, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

Пациенты получающие программный гемодиализ в сравнении с реципиентами почки имели значимо больший возраст ($p < 0,0001$), более высокий показатель индекса коморбидности Charlson ($p < 0,0001$), более высокие показатели гликемии натощак ($p = 0,0001$).

2.3 Методы исследования

2.3.1 Ретроспективный анализ медицинской документации

На первом этапе исследования проанализировано 177 электронных медицинских карт пациентов на ЗПТ, проходивших стационарное лечение по поводу НКИ. Проведен сбор данных анамнеза, информации о лабораторных данных, эхокардиографических и гемодинамических показателях, наличии сопутствующей патологии, осложнениях, возникших в ходе госпитализации, причин летальных исходов за время госпитализации. За кардиоваскулярное событие (КВС) было принято развитие в период госпитализации острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), миокардита. За инфекционные осложнения было принято развитие в период госпитализации вирусно-бактериальной пневмонии (ВБП), катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК), инфекционного эндокардита (ИЭ), сепсиса.

На втором этапе исследования проанализированы данные 45 амбулаторных медицинских карт межокружного нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» и 82 амбулаторных медицинских карт диализных центров с целью сбора информации о выживаемости пациентов и причинах летального исхода в течение двух лет после перенесенной НКИ.

2.3.2 Анализ демографических и антропометрических параметров

Пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ). Для расчета ИМТ применялась формула: $\text{ИМТ (кг/м}^2) = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. При $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ масса тела считалась избыточной, $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ расценивался, как ожирение 1 степени, за ожирение 2 степени принимался $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$, $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 3 степени [91].

2.3.3 Анализ коморбидности в исследуемых группах

Анализировалось наличие у пациентов: ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического обструктивного заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) без признаков критической ишемии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), онкологического заболевания без признаков рецидива и прогрессирования, заболевания печени. В качестве показателя объективизации выраженности коморбидного статуса рассчитывали индекс коморбидности Charlson (CCI). CCI вычисляли с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. При $\text{CCI} \geq 5$ коморбидность считали умеренной, при $\text{CCI} \geq 6$ – высокой, при $\text{CCI} \geq 8$ баллов – очень высокой [78].

2.3.4 Анализ показателей, ассоциированных с хронической болезнью почек

Анализировались причины ТПН в исследуемых группах, у РПТ – рСКФ, креатинин плазмы (Pcr), протеинурия при поступлении, вид и продолжительность заместительной почечной терапии до АТП; у пациентов, получающих лечение ПГД – продолжительность ГД, вид сосудистого доступа (центральный венозный катетер (ЦВК), артериовенозная фистула (АВФ)); в общей когорте наблюдения – альбумин плазмы при поступлении. рСКФ рассчитывали с помощью on-line калькулятора по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [156]. За дисфункцию ПТ были приняты следующие изменения: увеличение уровня креатинина более чем на 20 мкмоль/л от привычных значений, в сочетании или без появления протеинурии, которой не отмечалось ранее или увеличении ее значений.

2.3.5 Анализ показателей, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Анализировались время «дебют заболевания – госпитализация», степень поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении. Объем поражения легких в виде COVID-ассоциированной пневмонии до 25% соответствовал КТ 1 степени, от 25 до 50% – КТ 2 степени, от 50 до 75% – КТ 3 степени, более 75% – КТ 4 степени [6]. Соответствие объема поражения легкой степени тяжести проводилось согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, актуальным на период наблюдения [6]. Для определения тяжести состояния пациента при поступлении в стационар применяли шкалу NEWS2 (National Early Warning Score). Определение количества баллов по шкале NEWS2 проводили с помощью on-line калькулятора. NEWS2 от 1 до 4 - соответствовал низкому баллу, NEWS2 от 5 до 6 - соответствовал среднему баллу, NEWS2 ≥ 7 - соответствовал критерию высокого балла, как правило, требующего маршрутизации пациента в ОПИТ [144].

2.3.6 Эхокардиография

Для оценки морфофункционального состояния сердца и гемодинамики проводилось трансторакальное Эхо-КГ исследование в течение первых двух дней госпитализации. Эхо-КГ выполнялись на аппаратах экспертного класса Vivid E9 GE Healthcare и Phillips CX 50. Методика эхокардиографического исследования проводилась согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) с применением секторного датчика с частотой от 1,5 до 4,0 МГц. В процессе исследования применялись следующие режимы: В-, М- режим, для оценки линейных и объемных структур сердца; режим импульсно-волновой доплерографии, постоянно-волновой доплерографии, режим цветового доплеровского картирования (ЦДК) и тканевой доплерографии (DTI) – (Doppler tissue imaging)) [141]. Для расчета % фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводился согласно рекомендованной формуле:

$$ASE \text{ ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ грамм} \quad (1),$$

где: КДР – конечно диастолический размер ЛЖ,

ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу,

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Индексированное значение ММЛЖ – это отношение данного показателя к площади поверхности тела. Референсные значения ИММЛЖ составляют не более 95 г/м² у женщин и не более 115 г/м² у мужчин. В случае получения результатов более данных показателей диагностировалась гипертрофия миокарда ЛЖ. Измерения конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, объема левого предсердия (ОЛП) индексировались с учетом площади поверхности тела пациента (ППТ), ИКДО, ИОЛП. Показатель TAPSE (амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана), измеренный в М режиме, применялся в качестве характеристики сократительной способности ПЖ. Измерение размера

выходного тракта ПЖ проводилось в 4-х камерной позиции из апикального доступа. Оценка размера нижней полой вены (НПВ) и ее реакция на вдох проводилась в положении пациента на спине из субкостального доступа. Полученный результат далее методически использовался для расчета СДЛА используя следующий алгоритм: применяя метод CW-доплерографии проводилось сложение максимального градиента давления правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП) – (PGTR макс) и величины давления в ПП (определяемая по реакции нижней полой вены (НПВ) на вдох из субкостального доступа с помощью CW-доплерографии) [75]. При отсутствии визуализации НПВ, как правило, вследствие конституциональных особенностей пациента, давление в ПП принималось за 8 мм рт. ст. [144]. Для оценки наличия и тяжести ДФЛЖ в режиме PW-доплерографии проводился анализ параметров трансмитрального кровотока: параметра E/A – отношение пиковой скорости волны E к пиковой скорости волны A, параметра E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца (по данным тканевой доплерографии) [126]. Пациентам, получающим лечение программным гемодиализом, исследование проводилось в состоянии компенсации волемического статуса (междиализный день).

2.3.7 Анализ лабораторных показателей

Анализировались следующие лабораторные показатели при поступлении – анализ уровня гемоглобина (Hb), лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), СРБ, ферритина, Д-димера, фибриногена, ИЛ-6, прокальцитонина (ПКТ), тропонина. Уровень гликемии натощак определялся на следующее утро после поступления, до начала терапии глюкокортикоидами.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения «Statistica 13.3», TIBCO Software Inc, USA. Критерий Колмогорова-Смирнова применялся для оценки характера распределения вариационного ряда. При нормальном распределении признака данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M -среднее, SD -стандартное отклонение. В случае распределения признака, отличного от нормальных, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Me -медиана, ИКР-интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль). Для оценки достоверности различий при нормальном распределении параметров применялся t -критерий Стьюдента. В случае распределения отличным от нормального, использовался U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). При получении значений $p < 0,05$ различие считали достоверным. Проводился однофакторный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Построение прогностической модели риска наступления летального исхода в изучаемых группах проводилось методом многофакторного анализа исследуемых факторов риска – применялся метод логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов. Для оценки ценности прогностических моделей риска наступления летального исхода использовался ROC-анализ. Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости проводился методом Каплана-Майера.

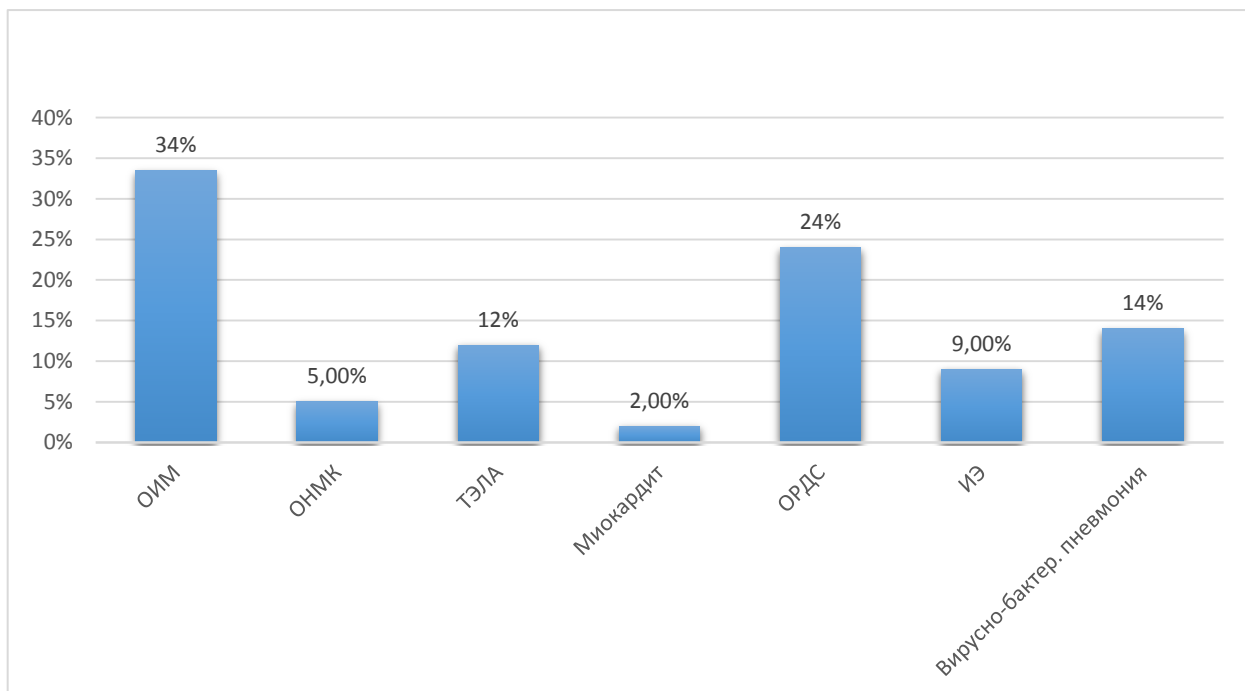
ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В данной главе представлены результаты анализа госпитальной летальности среди пациентов на программном гемодиализе; сравнительного анализа клинических, инструментальных и лабораторных переменных, полученных при поступлении среди пациентов на гемодиализе в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2; выявлены ведущие факторы риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и проведен многофакторный анализ; построен алгоритм выявления пациентов с высоким риском летального исхода COVID-19 и схема маршрутизации пациентов на программном гемодиализе.

3.1 Анализ госпитальной летальности в группе пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

Летальность в группе пациентов, получающих лечение ПГД (n=124), составила 33,9 %, 50 пациентов из 124 (40,3 %) за период госпитализации получали лечение в ОРИТ. Летальность среди пациентов, получавших лечение в ОРИТ, составила 78 %. 33 пациента из 124 (27 %) находились на ИВЛ, летальность среди пациентов на ИВЛ – 93 %.

Проведен анализ причин госпитальных летальных исходов в группе ПГД по данным медицинской документации. Структура летальности представлена на Рисунке 4.



**ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОРДС – острый респираторный дистресс синдром, ИЭ - инфекционный эндокардит*

Рисунок 4 – Структура госпитальной летальности пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

В 34 % случаев причиной летального исхода стал ОИМ, в 12 % - ТЭЛА, в 5 % - ОНМК. ОРДС стал причиной летальных исходов в 24 % случаев, развитие вирусно-бактериальной пневмонии - в 14 % случаев, в 9% - причиной являлся инфекционный эндокардит.

3.2 Сравнительный анализ исходных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных данных пациентов, получающих программный гемодиализ в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

В ходе данного этапа исследования проведен сравнительный анализ клинических, инструментальных, лабораторных параметров, полученных при госпитализации пациентов на программном гемодиализе. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение демографических, исходных клинических характеристик и лабораторных данных пациентов группы пациентов, получающих лечение программным гемодиализом по конечным точкам исследования (выздоровление (+)/летальный исход (-))

Параметры/ признаки	Пациенты на гемодиализе (n =124)		
	(+) n = 82 (66,1%)	(-) n = 42 (33,9%)	Коэф-т, уровень значимости
COVID-независимые переменные			
Возраст, г Ме (ИКР)	63,5 [52; 72]	65 [61; 78]	*p = 0,163
Пол, (ж), абс (%)	34 (41 %)	15 (36%)	χ^2 p = 0,535
ИМТ, кг/м ² , М ±SD	28,4 ±4,7	28,1 ±7,7	t-test p = 0,813
до 29,9 кг/м ² , абс (%)	53 (65 %)	26 (62 %)	χ^{2**} p = 0,765
более 30 кг/м ² , абс (%)	29 (35 %)	16 (38 %)	
Коморбидность			
ССИ, баллы Ме (ИКР)	6 [5; 9]	9 [6; 10]	* p = 0,018
ИБС, абс (%)	34 (42 %)	24 (57 %)	χ^2 p = 0,098
АГ, абс (%)	77 (94 %)	41 (96 %)	χ^{2**} p = 0,361
АД сист более 140 мм рт ст, абс (%)	36 (44 %)	21 (50 %)	χ^2 p = 0,519
ПИКС, абс (%)	11 (13 %)	11 (26 %)	χ^2 p = 0,080
ФП, абс (%)	22 (27%)	12 (28 %)	χ^2 p = 0,837
ХСН, абс (%)	26 (32 %)	21 (50 %)	χ^2 p = 0,088
Онко/забол ***, абс(%)	7 (8 %)	4 (9 %)	χ^{2**} p = 0,855
СД, абс (%)	31 (38 %)	17 (40 %)	p = 0,772
ХОЗАНК, абс (%)	13 (16 %)	12 (28 %)	χ^{2**} p = 0,095
ХОБЛ, абс (%)	32 (39 %)	20 (47 %)	χ^2 p = 0,359
ОНМК, абс (%)	8 (10 %)	3 (7 %)	χ^{2**} p = 0,628
Заболевание печени, абс (%)	10 (12 %)	5 (12 %)	χ^{2**} p = 0,963
Гликемия натощак (N4,1–6,1), ммоль/л Ме (ИКР)	6,5 [5,5; 7,5]	8,5 [5,9; 11,0]	* p = 0,0008
Гликемия ≥ 10 ммоль/л, абс (%)	2 (2,5 %)	12 (28 %)	χ^{2**} p = 0,0001
ХБП-ассоциированные переменные			
альбумин сыворотки (N 35,0–52,0), г/л Ме (ИКР)	36 [32; 39]	32 [31; 35]	* p = 0,074
Альбумин менее 35 г/л, абс (%)	30 (36 %)	23 (55 %)	χ^2 p = 0,052
Длительность ГД, г	4 [2; 6]	3,5 [1,5; 6,3]	p = 0,964
Тип сосудистого доступа	тЦВК 17 (20%) АВФ 65 (80%)	тЦВК 15 (36%) АВФ 27 (64%)	p = 0,0712
COVID-ассоциированные переменные			
Время дебют– госпитализация, дни Ме (ИКР)	3 [1; 4]	3 [2; 6]	* p = 0,065

Продолжение таблицы 2 – Сравнение демографических, исходных клинических характеристик и лабораторных данных пациентов группы ПГД по конечным точкам исследования (выздоровление (+)/летальный исход (-))

Параметры/ признаки	(+) n = 82 (66,1%)	(-) n = 42 (33,9%)	Коэф-т, уровень значимости
NEWS2, баллы Ме (ИКР)	4 [3; 5]	9,5 [6; 11]	* p < 0,0001
Тяжесть по КТ ОГК, степень абс (%)			χ^2 p < 0,0230
1–2 ст	45 (45 %)	14 (33 %)	
3–4 ст	37 (45 %)	28 (68 %)	
ОРИТ, чел	14 (17 %)	38 (90 %)	χ^2 p < 0,0001
ИВЛ, чел	3 (4 %)	31 (74 %)	χ^2 p < 0,0001
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее \pm стандартное отклонение или частота, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса			

*ИМТ – индекс массы тела, ССИ- индекс коморбидности Charlson, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NEWS2–National Early Warning Score, ФП– фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, СД–сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, АТП – аллотрансплантация почки, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких

При сравнении базовых клинико-демографических характеристик групп исхода не было выявлено статистически значимой разницы по возрасту, полу, ИМТ, длительности диализа и виду сосудистого доступа.

На Рисунке 5 представлено распределение выживших пациентов в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего ТХПН. 42 % пациентов был установлен диагноз хронического гломерулонефрита (ХГЛН), 32% - диабетическая нефропатия (ДН). У 20 % пациентов причиной ТПН стали такие заболевания, как амилоидоз, системная красная волчанка, аномалия развития мочеполовой системы, атипичный гемолитико-уремический синдром и подагра. Данная группа обозначена на рисунке, как другие причины. 11% пациентам был установлен диагноз нефропатии неясной этиологии (ННЭ) и 11 % хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН). У 7 % пациентов причиной ТХПН являлась поликистозная болезнь почек (ПК). У 4% пациентов причиной ТПН стал гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС).

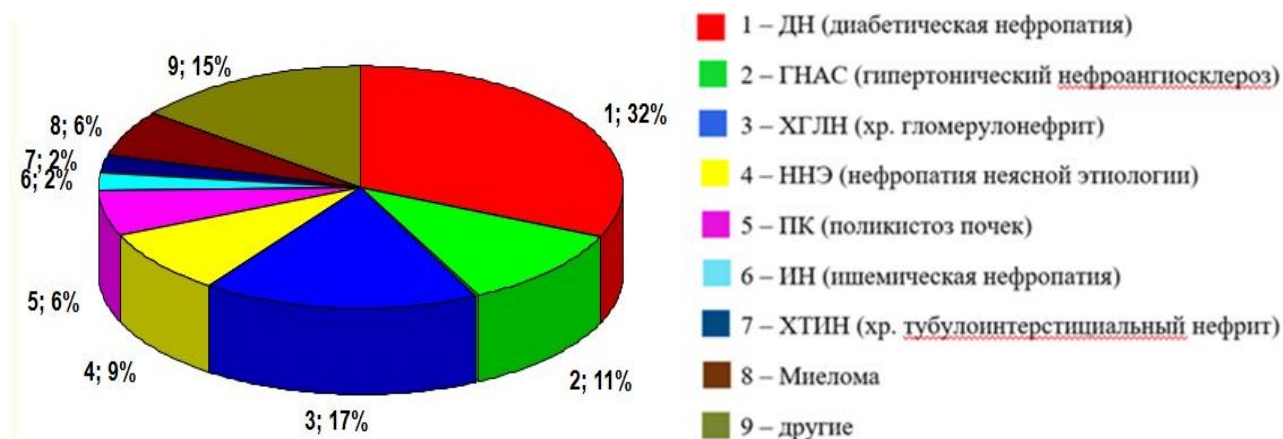


Рисунок 5 – Распределение выживших пациентов на программном гемодиализе в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

На Рисунке 6 представлено распределение умерших пациентов в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего ТХПН. Ведущей причиной ТХПН в данной группе пациентов являлась ДН – 31%. Следующей причиной развития ТХПН был ГНАС – 21%. 12 % пациентов имели диагноз ХГЛН. 12% – другие заболевания. У 7 % пациентов причиной ТХПН являлся ХТИН. По 5% пациентов имели диагноз миеломы, ННЭ и ишемической нефропатии. У 2 % пациентов причиной ТПН являлся ПК.

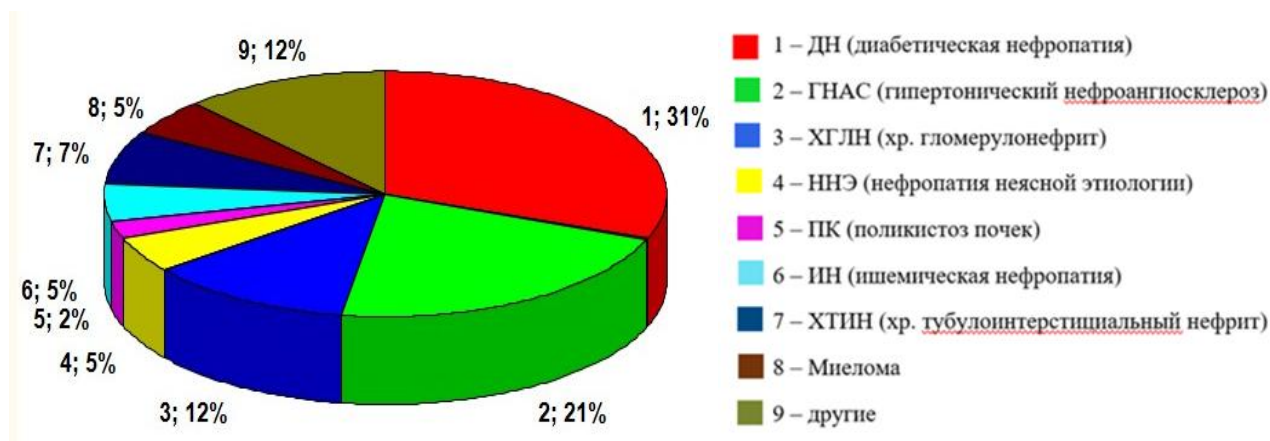


Рисунок 6 – Распределение умерших пациентов на программном гемодиализе в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

Пациенты общей когорты наблюдения имели высокий уровень коморбидности – медиана ССИ составила 7 [5; 9] баллов. Медиана ССИ статистически значимо была выше в подгруппе с летальным исходом: 6 [5; 9] баллов в сравнении с 9 [6; 10] баллами, $p = 0,018$. Рисунок 7 демонстрирует диаграмму размаха показателей ССИ у пациентов группы ПГД по конечным точкам наблюдения.

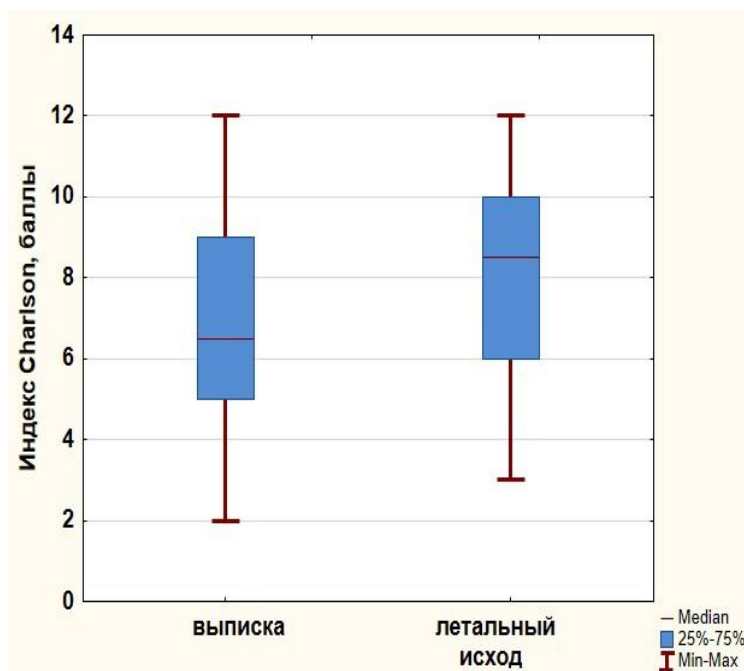


Рисунок 7 – Диаграмма размаха индекса коморбидности Charlson среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Пациенты отличались значительной коморбидностью по ССЗ. В обеих группах была широко распространена АГ: 94 % (выжившие) и 96 % (летал.исход). При сравнительном анализе сердечно-сосудистой коморбидности в группах исходов отмечалась тенденция к преобладанию в группе летального исхода пациентов с ранее установленными диагнозами ИБС 42 % (выжившие) в сравнении с 57 % (летал.исход), $p = 0,098$ и ХСН 32 % (выжившие) в сравнении с 50 % (летал.исход), $p = 0,088$.

Диаграмма размаха уровня альбумина у пациентов группы ПГД по конечным точкам наблюдения представлена на Рисунке 8. Более низкий уровень альбумина отмечался в группе пациентов с летальным исходом: Ме 36 [32; 39] г/л (выжившие) в сравнении с Ме 32 [31; 35] г/л (летал.исход), $p = 0,074$. Данная тенденция не достигла статистической значимости.

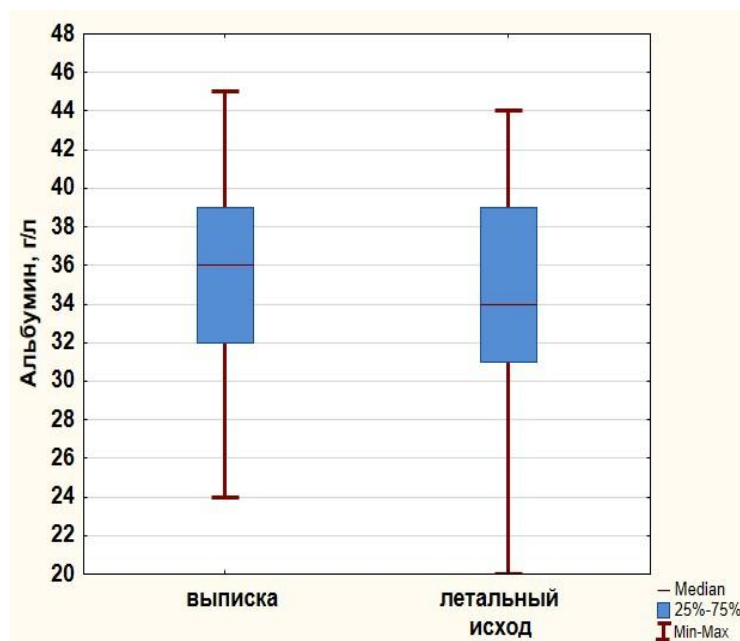


Рисунок 8 – Диаграмма размаха уровня альбумина среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Рисунок 9 демонстрирует диаграмму размаха уровня глюкозы у пациентов группы ГД по конечным точкам наблюдения. Медиана уровня глюкозы крови натощак была статистически значимо выше в группе с летальным исходом: 6,5 [5,5; 7,5] ммоль/л в сравнении с Ме 8,5 [5,9; 11,0] ммоль/л (летал.исход), $p = 0,0008$. Пациенты с гликемией более 10 ммоль/л преобладали в группе с летальным исходом: 2,5% (выжившие) в сравнении с 28% (летал.исход), $p = 0,0001$.

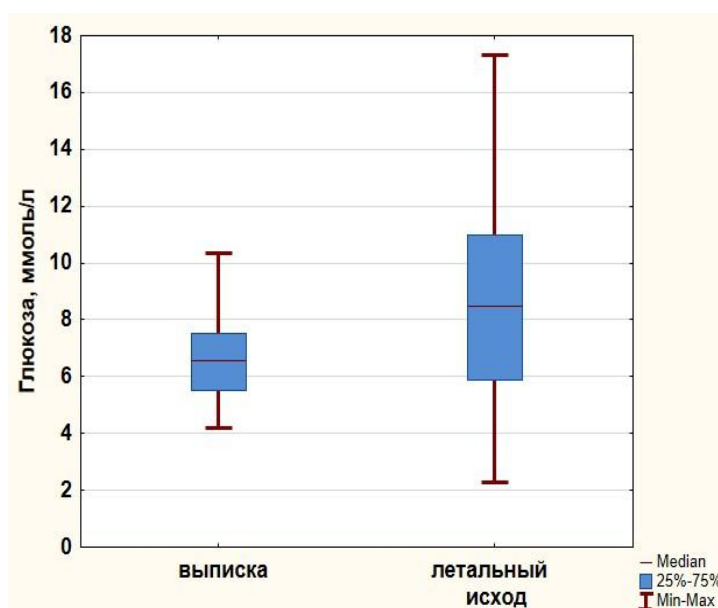


Рисунок 9 – Диаграмма размаха уровня глюкозы крови натощак среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Отмечалась тенденция к увеличению медианы времени от начала симптоматики до госпитализации (дебют-госпитализация) в группе с летальным исходом: Ме 3 [1; 4] дня (выжившие) в сравнении с Ме 3 [2; 6] (летал.исход) дня, $p = 0,065$.

В группе с летальным исходом статистически значимо преобладали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым поражением легких (КТ 3-4 ст.) при поступлении: 45 % (выжившие) в сравнении с 68 % (летал.исход), $p < 0,0230$ и более высоким баллом по шкале NEWS2 ($p < 0,0001$). На рисунке 10 представлена диаграмма размаха показателей NEWS2 у пациентов группы ПГД по конечным точкам наблюдения.

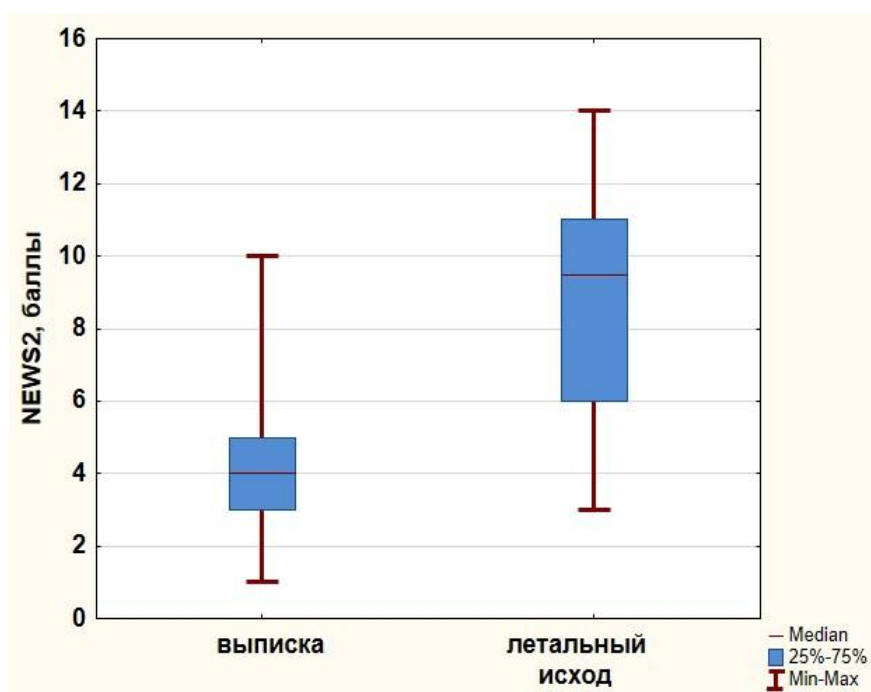


Рисунок 10 – Диаграмма размаха показателей NEWS2 среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

В Таблице 3 представлены исходные лабораторные данные (уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, ЛДГ, АСТ, СРБ, ферритин, фибриноген, ИЛ-6) у пациентов на программном гемодиализе в зависимости от исходов COVID-19.

Статистически значимых различий в показателях уровня гемоглобина, тромбоцитов, ферритина, АЛТ, АСТ при поступлении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом выявлено не было.

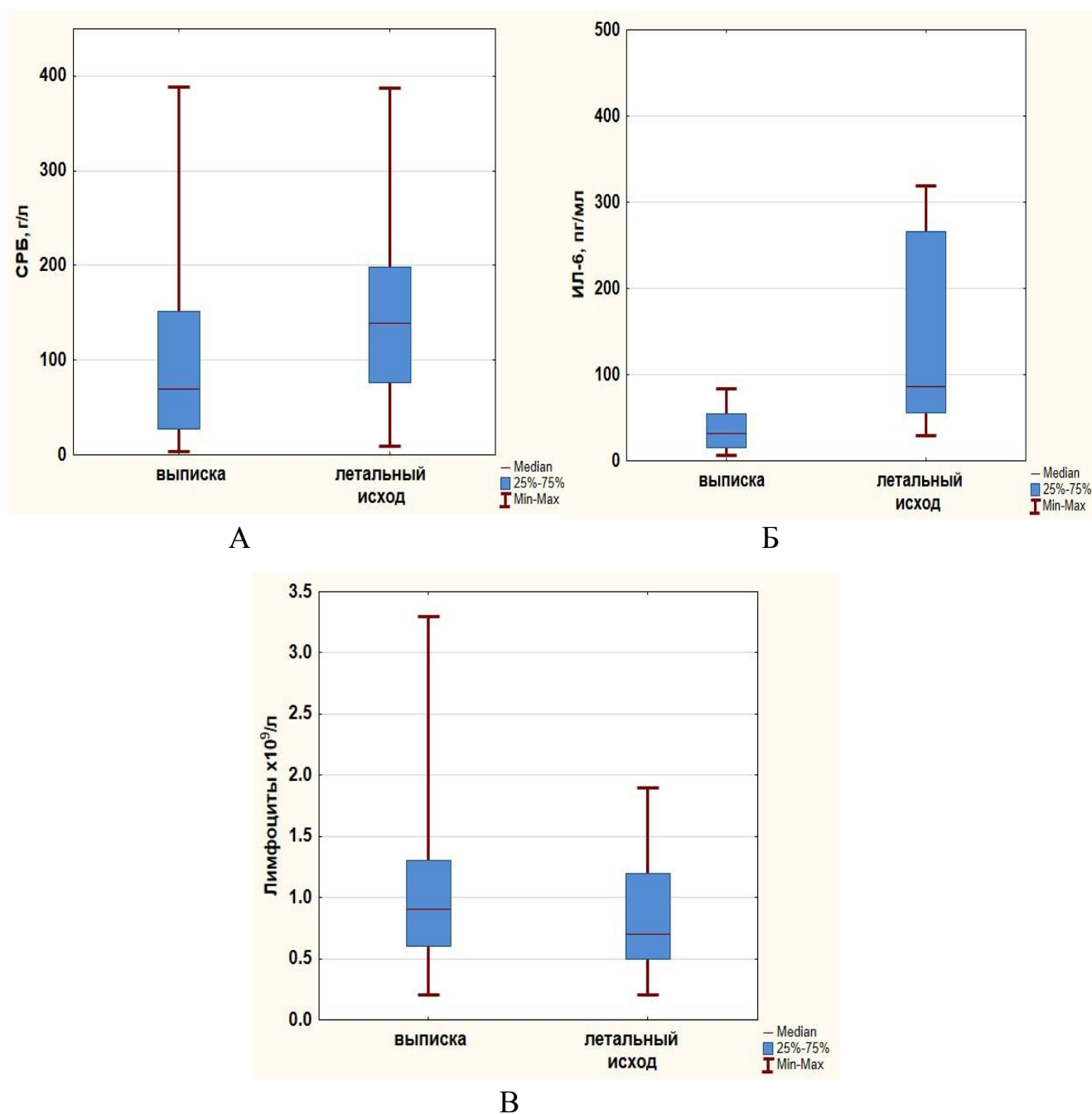
Таблица 3 – Сравнение исходных лабораторных данных среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Параметры/ Признаки	Пациенты на гемодиализе (n =124)		
	(+) n = 82 (66,1 %)	(-) n = 42 (33,9 %)	Коэф-т, уровень значимости
Гемоглобин (N 120–140), г/л Ме (ИКР)	106 [92; 119]	102 [85; 112]	* p = 0,139
Лейкоциты (N 4,0–9,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	5,5 [4,0; 6,8]	5,5 [4,0; 8,5]	* p = 0,404
Лимфоциты (N 1,2–3,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	0,9 [0,6; 1,3]	0,7 [0,5; 1,2]	* p = 0,066
Тромбоциты (N 180–320), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	175 [146; 219]	158 [129; 211]	* p = 0,094
ЛДГ (N 0–248), Ед/л Ме (ИКР)	270 [225; 354]	298 [236; 426]	* p = 0,130
АСТ (N 0–50), Ед/л Ме (ИКР)	23,5 [17; 32]	24 [16; 40]	* p = 0,568
СРБ (N 0–6), мг/л Ме (ИКР)	70 [27; 152]	139 [76; 198]	* p = 0,001
Ферритин (N 20–250), мкг/л Ме (ИКР)	356 [159; 588]	383 [90; 670]	* p = 0,978
Фибриноген (N 2,76–4,71), г/л Ме (ИКР)	5,9 [5,0; 6,7]	6,4 [5,5; 7,4]	* p = 0,020
ИЛ-6 (N 0–7), пг/мл (n ₁ = 23) (n ₂ = 8) Ме (ИКР)	32 [15; 54]	86 [55; 266]	* p = 0,010
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее ± стандартное отклонение или частота, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса			

* ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспаратамиотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин 6

На Рисунке 11 представлены диаграммы размаха уровней СРБ (рисунок 11 А), ИЛ-6 (рисунок 11 Б), лимфоцитов (рисунок 11 В) при поступлении по конечным точкам исследования. При сравнительном анализе выявлены более высокие показатели концентрации СРБ и ИЛ-6 в группе с летальным исходом: Ме СРБ 70 [27; 152] (выжившие) мг/л в сравнении с Ме 139 [76; 198] (летал.исход) мг/л, p = 0,001; Ме ИЛ-6: 32 [15; 54] пг/мл в сравнении с 86 [55; 266] пг/мл, p = 0,010. Медиана фибриногена также статистически значимо была выше в группе с летальным исходом: Ме 5,9 [5,0; 6,7] (выжившие) г/л в сравнении с 6,4 [5,5; 7,4] г/л (летал.исход), p = 0,020. Отмечалась тенденция к более выраженной лимфопении и

тромбоцитопении в группе с летальным исходом: медиана уровня лимфоцитов: Ме $0,9 [0,6; 1,3] \times 10^9/\text{л}$ (выжившие) в сравнении с $0,7 [0,5; 1,2] \times 10^9/\text{л}$ (летал.исход), $p = 0,066$; медиана уровня тромбоцитов: Ме $175 [146; 219] \times 10^9/\text{л}$ (выжившие) в сравнении с $158 [129; 211] \times 10^9/\text{л}$ (летал.исход), $p = 0,094$. Диаграмма размаха уровня лимфоцитов при поступлении по конечным точкам исследования также представлена на Рисунке 11 В.



* СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6

Рисунок 11 – Диаграммы размаха уровней СРБ (А), ИЛ-6 (Б), лимфоцитов (В) среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Общее количество КВС в рамках наблюдения составило 26, наиболее часто выявлялся ОИМ (в 12 % случаев от общей когорты пациентов), ТЭЛА – в 4 % случаев. Все эпизоды были подтверждены инструментальными методами и/или патологоанатомическим исследованием. Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе с летальным исходом: 2 (выжившие) в сравнении с 24 (летал.исход), $p < 0,0001$, с наибольшей частотой встречаемости ОИМ.

Общее количество инфекционных осложнений в рамках наблюдения составило 22. Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе с летальным исходом: 2 (выжившие) в сравнении с 20 (летал.исход), $p < 0,0001$, с наибольшей частотой встречаемости вирусно-бактериальной пневмонии. Сравнительный анализ частоты встречаемости осложнений в течение госпитализации пациентов группы ПГД с различными исходами COVID-19 представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение частоты встречаемости осложнений в течение госпитализации среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Пациенты на программном гемодиализе (n =124)			
Параметры/ признаки	(+) n = 82 (66,1 %)	(-) n = 42 (33,9 %)	Коэф-т, уровень значимости
Септические осложнения (ВБП, КАИК, колит, сепсис, ИЭ), абс (%)	2 (3 %)	20 (48 %)	$p < 0,0001$
КВС (ОИМ, ТЭЛА, миокардит, ОНМК), абс (%)	2 (2,4 %)	24 (57 %)	$p < 0,0001$

**ВБП–вирусно–бактериальная пневмония, КАИК–катетер–ассоциированная инфекция, ИЭ–инфекционный эндокардит, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения.*

Проведен сравнительный анализ данных первичного ЭХОКГ-исследования в группах исхода. Достоверных различий в показателях ИММЛЖ, ИОЛП, ПЖ, ИКДО, СДЛА выявлено не было. Сравнительный анализ выявил статистически значимую разницу показателей % ФВЛЖ и TAPSE с преобладанием более низких значений в группе летального исхода ($p = 0,044$ и $p = 0,045$, соответственно).

Отмечалась тенденция к более высокому значению СДЛА в группе летального исхода: Ме СДЛА 38 [33; 50] мм рт. ст. (выжившие) в сравнении с Ме 41 [32; 52] мм рт. ст. (летал.исход), $p = 0,73$. Отмечалась тенденция к снижению параметра E/e' в группе пациентов с летальным исходом: Ме 10 [9;11] (выжившие) в сравнении с Ме 9 [8;11] (летал.исход), $p = 0,072$. Сравнительный анализ структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным ЭХОКГ при поступлении по конечным точкам исследования представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным эхокардиографии при поступлении среди пациентов на программном гемодиализе с различными исходами COVID-19

Параметры/ признаки	Пациенты на программном гемодиализе (n = 124)		
	(+) n = 82 (66,1 %)	(-) n = 42 (33,9 %)	Коэф-т, уровень значимости
ФВ ЛЖ, % (N >50 %)	55 [50; 60]	52 [41; 55]	$p = 0,044$
ИММЛЖ, г/м ² (N ≤115 г/м ² муж, N ≤95 г/м ² жен)	134 [118; 154]	135 [121; 163]	$p = 0,566$
ИОЛП, мл/ м ² (N ≤34 мл/м ²)	35 [33; 40]	36 [34; 39]	$p = 0,434$
ПЖ апик, см (N ≤3,6 см)	3,75 [3,5; 4,1]	3,8 [3,6; 4,1]	$p = 0,782$
ИКДО, мл/м ² (N ≤75 мл/м ²)	65,5 [57; 72]	68 [58; 75]	$p = 0,366$
TAPSE, см (1,8 см)	1,7 [1,7; 1,8]	1,55 [1,5; 1,6]	$p = 0,045$
СДЛА, мм рт ст (N ≤30 мм рт ст)	38 [33; 50]	41 [32; 52]	$p = 0,073$
E/e' (N ≤ 8)	10 [9;11]	9 [8;11]	$p = 0,072$
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), среднее ±стандартное отклонение или частота, абс (%); * – U-критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 с поправкой Йетса			

**ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ПД – правый желудочек, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема, TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца*

3.3 Результаты ROC-анализа для определения пороговых значений выборочных клинико-лабораторных показателей

В результате проведенного ROC-анализа были определены пороговые значения (точки cut-off) следующих переменных: показатели CCI, NEWS2, уровень глюкозы натощак, КТ ОГК, уровень лимфоцитов, показатель СРБ/альбумин.

Пороговое значение для показателя CCI составило ≥ 7 баллов (ROC Area: 0,62: result value 7,00 deviate 0,13 (FPF, TPF – 0,42, 0,62)). Пороговое значение для показателя NEWS2 составил ≥ 5 баллов (ROC Area: 0,92: result value 5,50 deviate 0,14 (FPF, TPF – 0,14, 0,89), Рисунок 12 (А, Б).

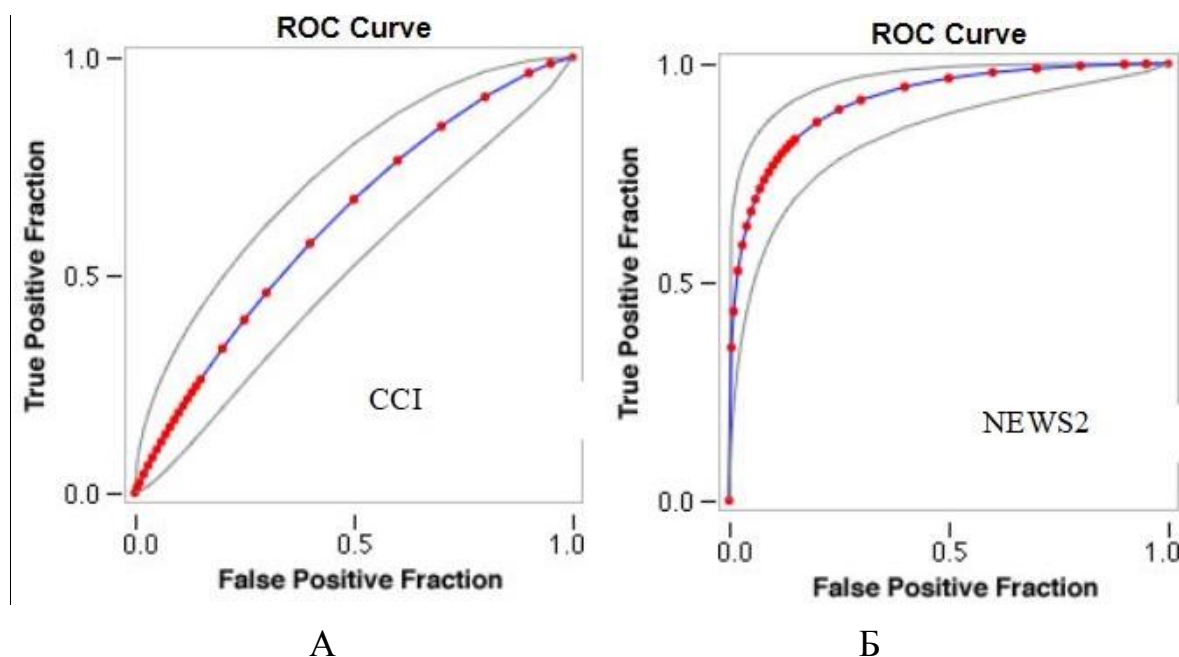
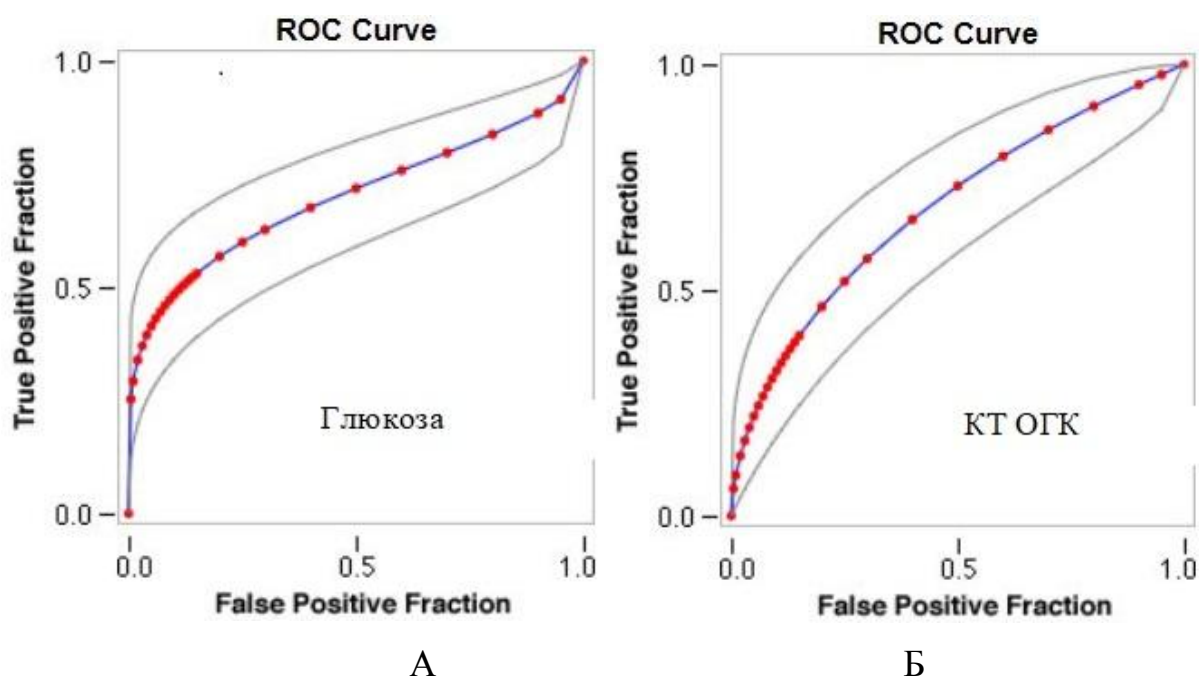


Рисунок 12 – Кривые ROC анализа для определения пороговых значений показателей индекса коморбидности Charlson (А) и NEWS2 (Б) среди пациентов на программном гемодиализе

Пороговое значение для уровня глюкозы натощак определено ≥ 7 ммоль/л (ROC Area: 0,70: result value 7,00 deviate 0,15 (FPF, TPF – 0,36, 0,66)). Пороговое значение для КТ - 3 степень (ROC Area: 0,68: result value 3,00 deviate 0,48 (FPF, TPF – 0,21, 0,68)), Рисунок 13 А, Б.



**КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки*

Рисунок 13 – Кривые ROC анализа для определения пороговых значений уровня глюкозы натощак (А) и компьютерной томографии органов грудной клетки (Б) среди пациентов на программном гемодиализе

На Рисунке 14 изображены графики ROC-кривых определения точек отсечения для таких показателей как уровень лимфоцитов (рисунок 14 А) и показатель СРБ/альбумин (рисунок 14 Б).

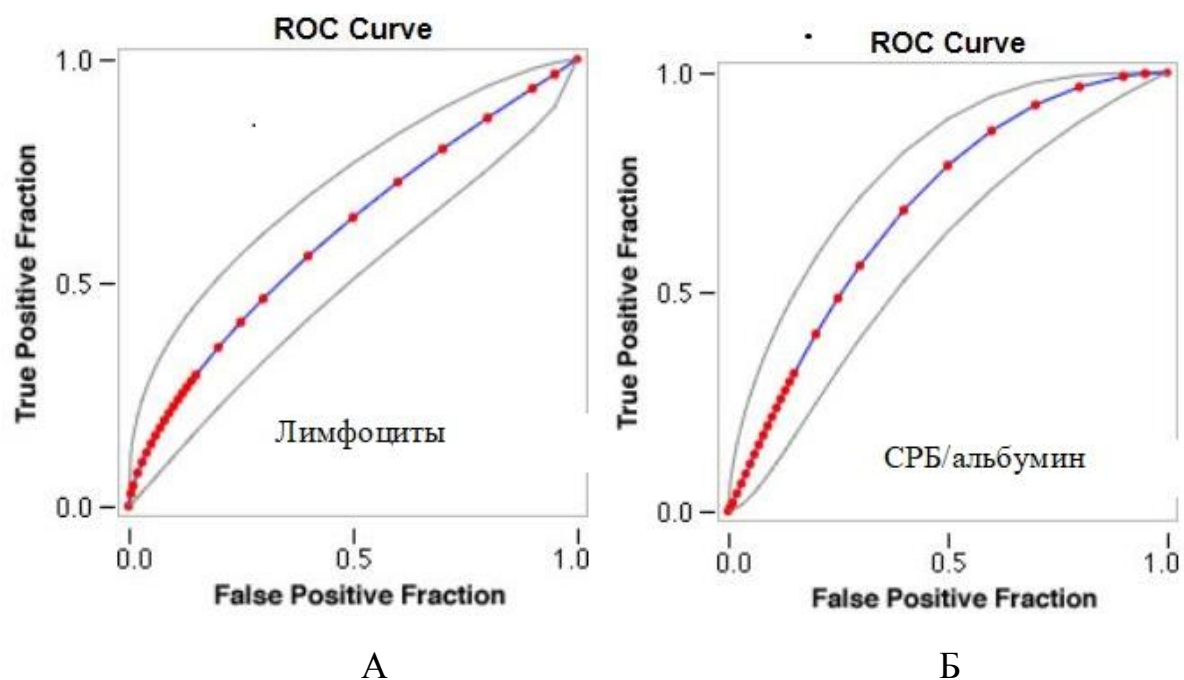


Рисунок 14 – Кривые ROC анализа для определения пороговых значений для уровня лимфоцитов (А) и показателя СРБ/альбумин (Б) среди пациентов на программном гемодиализе

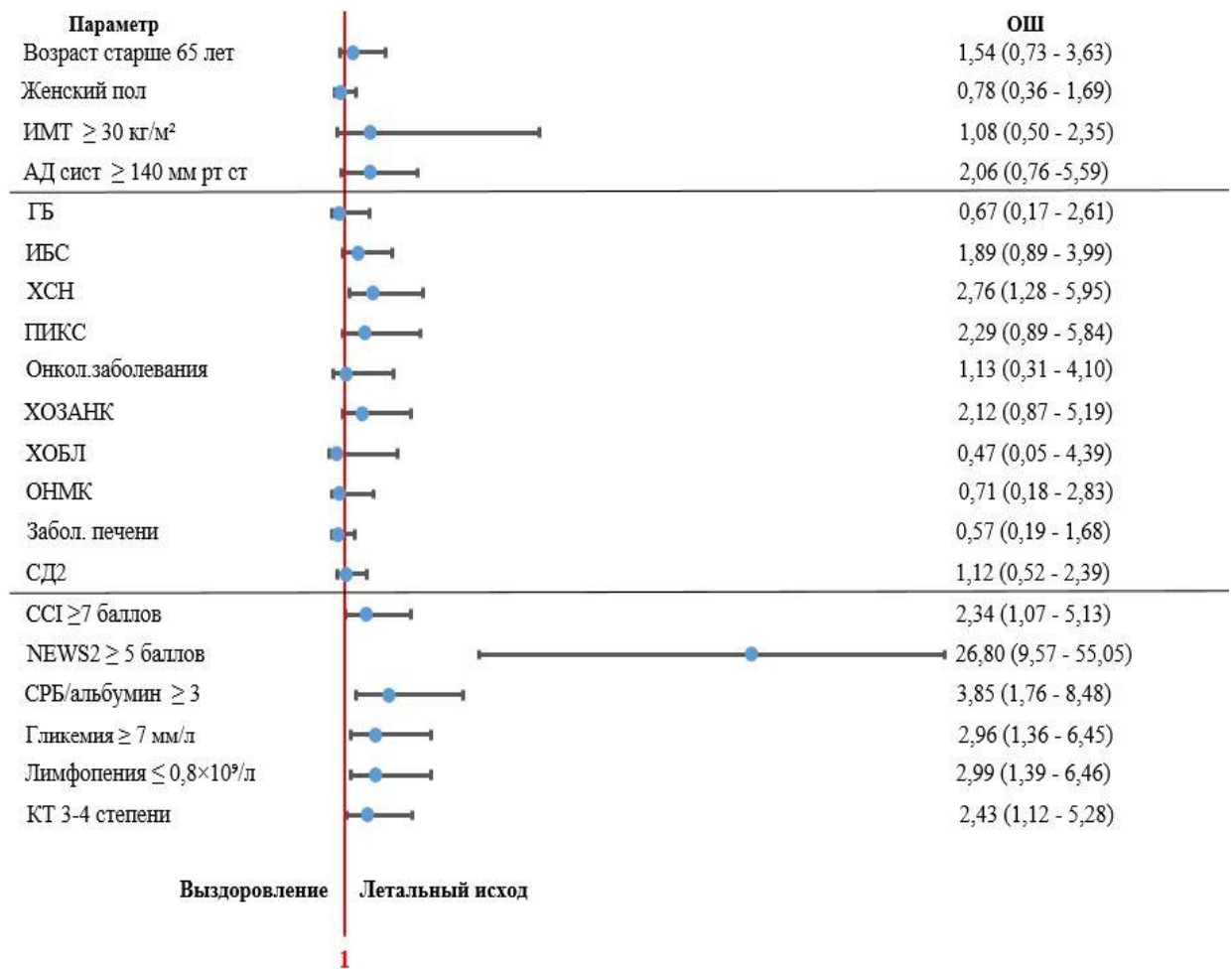
Пороговое значение для уровня лимфоцитов $\leq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (ROC Area: 0,61: result value 0,80 deviate 0,18 (FPF, TPF – 0,48, 0,52)). Пороговое значение для показателя СРБ/альбумин ≥ 3 (ROC Area: 0,70: result value 3,00 deviate 0,135 (FPF, TPF – 0,35, 0,63)).

3.4 Результаты однофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на программном гемодиализе (корреляционный анализ, метод отношения шансов)

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода госпитализации проведен расчет отношения шансов (ОШ) для ряда показателей. Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных.

Среди пациентов, получающих лечение гемодиализом обнаружена умеренная прямая корреляция между $\text{CCI} \geq 7$ и возрастом более 65 лет ($|r| = 0,50$), умеренная прямая корреляция между $\text{CCI} \geq 7$ и глюкозой ≥ 7 ммоль/л ($|r| = 0,35$), умеренная прямая корреляция между соотношением СРБ/альбумин ≥ 3 и КТ 3-4 степени ($|r| = 0,28$), умеренная прямая корреляция между соотношением СРБ/альбумин ≥ 3 и NEWS2 ≥ 5 баллов ($|r| = 0,25$), умеренная прямая корреляция между соотношением СРБ/альбумин ≥ 3 и глюкозой ≥ 7 ммоль/л ($|r| = 0,17$); слабая корреляция между КТ 3-4 ст и NEWS2 ≥ 5 баллов ($|r| = 0,17$).

Результаты анализа риска наступления неблагоприятного исхода у пациентов группы ГД в зависимости от выборочных демографических, клинических и лабораторных характеристик представлены на Рисунке 15.



*ИМТ – индекс массы тела, ССІ- индекс коморбидности Charlson, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NEWS2 – National Early Warning Score, ФП– фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, КТ – компьютерная томография.

Рисунок 15 – Оценка факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом среди пациентов на программном гемодиализе

Таким образом, в группе ГД выявлены следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: исходный уровень коморбидности ССІ ≥ 7 баллов (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,07–5,13), исходный уровень гликемии натощак ≥ 7 ммоль/л (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,36–6,45), News2 ≥ 5 баллов при поступлении (ОШ 26,8; 95% ДИ 9,57–75,05), 3–4 степень поражения легких при поступлении по данным КТ (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,12–5,28), СРБ/альбумин ≥ 3 при поступлении (ОШ 3,85; 95% ДИ 1,76–8,48), лимфопения $\leq 0,8 \times 10^9$ /л при поступлении (ОШ 2,99; 95% ДИ 1,39–6,46), наличие ХСН (ОШ 2,76; 95% ДИ 1,28 – 5,95).

3.5 Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов на программном гемодиализе

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода в группе ГД были выбраны ФР: соотношение СРБ/альбумин ≥ 3 , 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, News2 ≥ 5 баллов, уровень лимфоцитов $\leq 0,8 \times 10^9/\text{л}$, ССИ ≥ 7 баллов. Полученная модель включала 124 объекта исследования. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2 = 63,37$ ($p < 0,0001$). Свободный член $B_0 = -3,8$; $B_1 = 1,0$; $B_2 = 0,6$; $B_3 = 3,5$; $B_4 = 1,0$; $B_5 = 0,9$.

$$Y = \frac{\exp(-3,8 + 1,0 \times X_1 + 0,6 \times X_2 + 3,5 \times X_3 + 1,0 \times X_4 + 0,9 \times X_5)}{1 + \exp(-3,8 + 1,0 \times X_1 + 0,6 \times X_2 + 3,5 \times X_3 + 1,0 \times X_4 + 0,9 \times X_5)} \quad (2),$$

Где: Y – вероятность исхода (от 0 до 1)

X_1 – соотношение СРБ к альбумину ≥ 3 (1 = да; 0 = нет)

X_2 – 3–4 степень поражения легких по данным КТ (1 = да; 0 = нет)

X_3 – News2 ≥ 5 баллов (1 = да; 0 = нет)

X_4 – уровень лимфоцитов $\leq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (1 = да; 0 = нет)

X_5 – индекс Charlson ≥ 7 баллов (1 = да; 0 = нет)

Общая предсказательная ценность модели составила 90 %. Положительная прогностическая ценность модели составила 84 %, отрицательная прогностическая ценность – 83 %. При получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 83 %, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0, процент верно предсказанных летальных исходов составит 83 %. Общая прогностическая ценность модели, оцененная с помощью ROC-анализа (AUC 90 %), представлена на Рисунке 16.

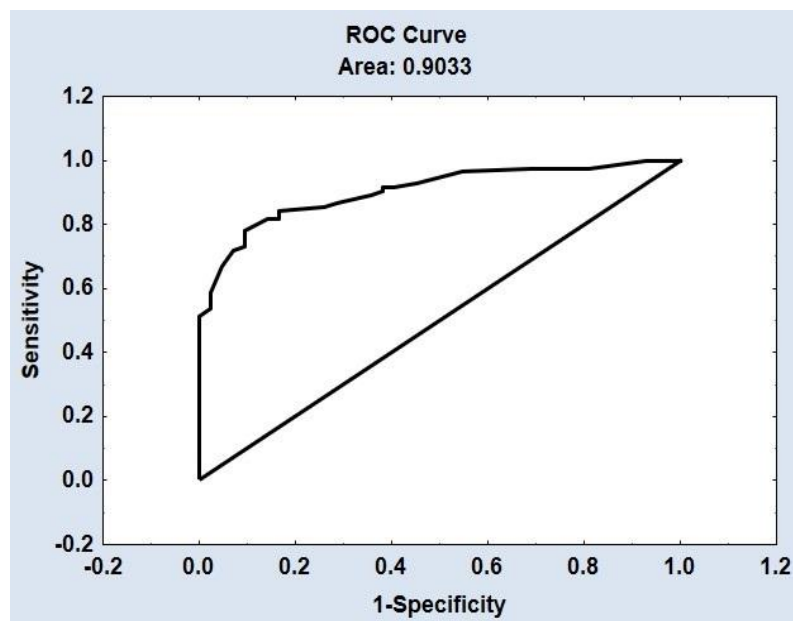


Рисунок 16 — Данные ROC-анализа

На Рисунке 17 изображена схема маршрутизации пациентов на программном гемодиализе с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в зависимости от полученных значений Y . Данный алгоритм позволяет своевременно выделять пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза COVID-19, с последующей оптимальной маршрутизацией пациентов.

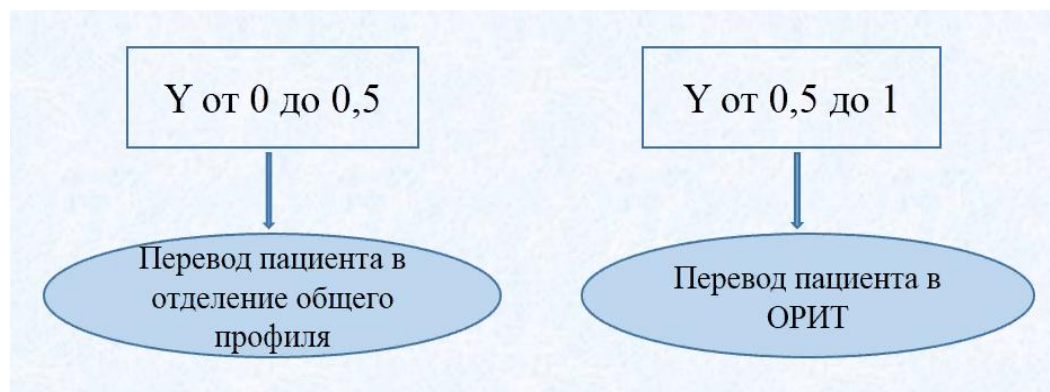


Рисунок 17 — Алгоритм выявления пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 с последующей маршрутизацией

Пациенты, имеющие значение Y в диапазоне от 0 до 0,5, должны быть направлены в отделение общего профиля для дальнейшего лечения. Пациенты, имеющие значение Y от 0,5 до 1 должны быть в кратчайшие сроки переведены в ОРИТ.

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2 У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

В данной главе представлены результаты анализа госпитальной летальности среди реципиентов почечного трансплантата; сравнительного анализа клинических, инструментальных и лабораторных переменных, полученных при поступлении среди реципиентов почечного трансплантата в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2; выявлены ведущие факторы риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и проведен многофакторный анализ; построен алгоритм выявления пациентов с высоким риском летального исхода COVID-19 среди реципиентов почечного трансплантата.

4.1 Анализ госпитальной летальности в группе реципиентов почечного трансплантата

Во вторую группу вошли РПТ с подтвержденным диагнозом COVID-19 и предшествующей трансплантацией почки длительностью более трех месяцев. Летальность в общей когорте наблюдения ($n = 53$) составила 15,1 %, при этом 12 пациентов из 53 (22 %) за период госпитализации получали лечение в ОРИТ. Летальность среди пациентов, получавших лечение в ОРИТ, составила 67 %, при этом 8 пациентов из 53 (15 %) находились на ИВЛ. Летальность среди пациентов на ИВЛ составила 100 %.

Проведен анализ причин госпитальных летальных исходов в группе РПТ по данным медицинской документации. Структура госпитальной летальности представлена на Рисунке 18.

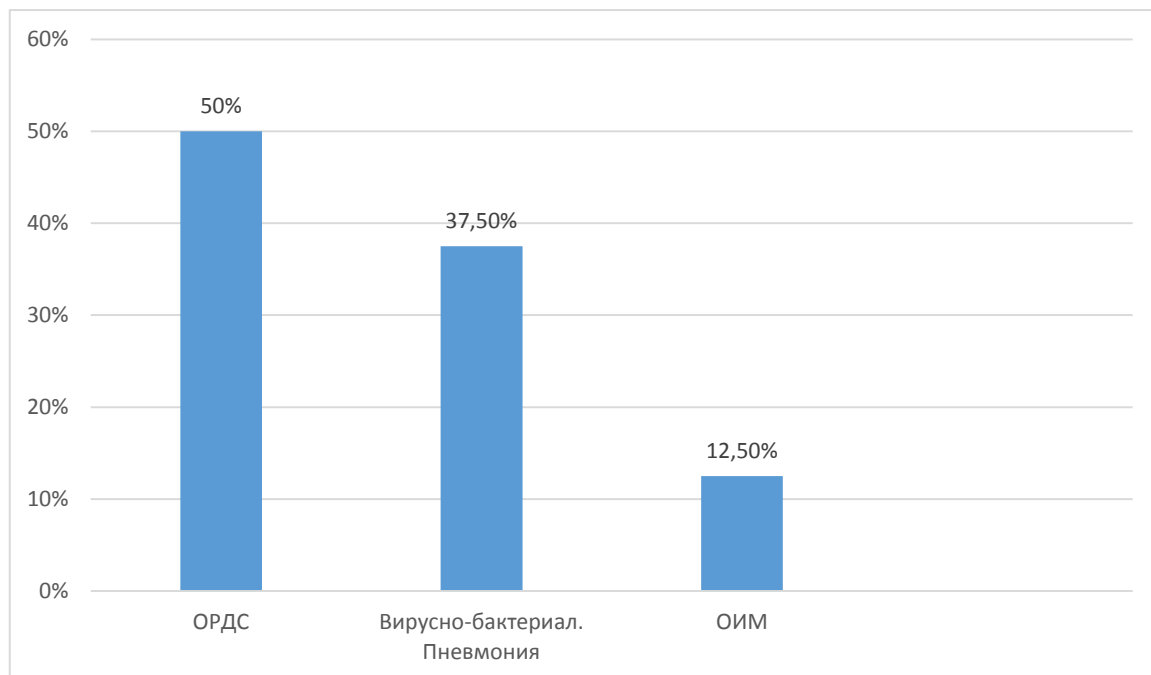


Рисунок 18 – Структура госпитальной летальности среди реципиентов почечного трансплантата с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Среди реципиентов почечного трансплантата в 50 % случаев причиной летальных исходов стало развитие ОРДС, в 37,5 % - развитие вирусно-бактериальной пневмонии и лишь в 12,5 % - острого инфаркта миокарда.

4.2 Сравнительный анализ исходных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных данных у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

В ходе данного этапа исследования проведен сравнительный анализ клинических, инструментальных, лабораторных параметров, полученных при госпитализации реципиентов почечного трансплантата. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение демографических, исходных клинических характеристик реципиентов почечного трансплантата по конечным точкам исследования (выздоровление (+)/летальный исход (-))

Реципиенты почечного трансплантата (n = 53)			
Параметры/ признаки	(+) n = 45 (84,9 %)	(-) n = 8 (15,1 %)	Коэф-т, уровень значимости
COVID-независимые переменные			
Возраст, г, Ме (ИКР)	47 [42; 58]	46,5 [37; 58,5]	* p = 0,414
пол, абс(ж)(%)	17 (38 %)	4 (50%)	χ^{2***} p = 0,796
ИМТ, кг/м ² , M ±SD	26,8 ± 3,9	29,3 ± 4,1	t-test p = 0,125
до 29,9 кг/м ² , абс (%)	37 (83 %)	6 (75 %)	χ^{2**}
более 30 кг/м ² , абс (%)	8 (18 %)	2 (25 %)	p = 0,992
Коморбидность			
CCI, баллы Ме (ИКР)	3 [3; 5]	4 [2; 7]	* p = 0,756
ИБС, абс (%)	6 (13 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,753
АГ, абс (%)	39 (87 %)	8 (100 %)	χ^{2**} p = 0,623
АД сист более 140 мм ртст, абс %	13 (29 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,841
ПИКС, абс (%)	8 (18 %)	2 (25 %)	χ^2 p = 0,080
ФП, абс (%)	6 (13 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,295
ХСН, абс (%)	3 (7 %)	2 (25%)	χ^{2**} p = 0,880
Онко/забол ***, абс (%)	2 (4 %)	1 (12 %)	χ^{2**} p = 0,938
СД, абс (%)	6 (13 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,753
ХОЗАНК, абс (%)	2 (4 %)	1 (12 %)	χ^{2**} p = 0,938
ХОБЛ, абс (%)	13 (29 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,841
ОНМК, абс (%)	1 (2 %)	1 (12,5 %)	χ^{2**} p = 0,938
Заболевание печени, абс (%)	2 (4 %)	0 (0 %)	χ^{2**} p = 0,691
Гликемия натощак (N 4,1–6,1), ммоль/л Ме (ИКР)	5,3 [4,5; 5,8]	8,2 [6,1; 10,0]	* p = 0,001
Гликемия ≥ 10 ммоль/л, абс (%)	2 (5 %)	2 (25 %)	χ^{2**} p = 0,043
ХБП-ассоциированные переменные			
альбумин сыворотки (N 35,0–52,0), г/л Ме (ИКР)	37 [31,5; 40]	35 [32,5; 35,5]	* p = 0,323
Альбумин менее 35 г/л, абс (%)	16 (35 %)	3 (38 %)	χ^{2**} p = 0,860
СКФ мл/мин/1,73м ² (N ≥ 90) Ме (ИКР)	42,5 [24,4; 69,3]	22,8 [16,3; 37,6]	* p = 0,036

Продолжение таблицы 6 – Сравнение демографических, исходных клинических характеристик пациентов группы реципиентов почечного трансплантата по конечным точкам исследования (выздоровление (+)/летальный исход (-))

Параметры/ признаки	(+) n = 45 (84,9 %)	(-) n = 8 (15,1 %)	Коэф-т, уровень значимости
Рсг (N 74–110), мкмоль/л Ме (ИКР)	164 [119; 246]	241 [180; 353]	* p = 0,053
протеинурия, г/л Ме (ИКР)	0,28 [0,1; 0,52]	1,28 [0,73;4,05]	* p = 0,0005
Винтаж ГД до АТП, г	2 [1;3]	3 [1; 4]	p = 0,685
Вид ЗПТ до АТП, абс (%)	ГД 36 (80 %) ПД 7 (15,5 %)	ГД 5 (62,5 %) ПД 2 (25 %)	p = 0,799
COVID-ассоциированные переменные			
Время дебют–госп, дни Ме (ИКР)	5 [2; 8]	3,5 [2,5; 5,5]	* p = 0,910
NEWS2, баллы Ме (ИКР)	3 [2; 5]	11 [6; 12]	* p = 0,0007
Тяжесть по КТ, ст абс (%)			
1–2 ст	21 (47 %)	0 (0 %)	χ^2 ** p < 0,0001
3–4 ст	24 (53 %)	8 (100 %)	
ОРИТ, абс (%)	5 (11 %)	8 (100 %)	χ^2 **p < 0,0001
ИВЛ, абс, (%)	2 (4 %)	8 (100 %)	χ^2 **p < 0,0001
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах)			

*ИМТ – индекс массы тела, ССІ- индекс коморбидности Charlson, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ– артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NEWS2–National Early Warning Score, ФП– фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, СД– сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, АТП – аллотрансплантация почки, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Рсг – уровень креатинина, компьютерная томография, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких

При сравнении базовых клинико-демографических характеристик групп исхода не было выявлено статистически значимой разницы по возрасту, полу, ИМТ, времени от начала симптоматики до госпитализации (дебют-госпитализация), длительности диализа до АТП и виду ЗПТ до АТП.

На Рисунке 19 представлено распределение выживших пациентов группы РПТ в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего ТХПН. Наиболее частым диагнозом, приведшим к развитию ТХПН являлся хронический

гломерулонефрит (ХГН) - 42 %. Хронический пиелонефрит, АА-амилоидоз, мочекаменная болезнь, аномалии развития мочевыводящей системы, подагра, аГУС составили группу, обозначенную на Рисунке 19, как прочие. 11 % пациентам был установлен диагноз нефропатии неясного генеза (ННГ) и хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) соответственно. Поликистозная болезнь почек стала причиной ТХПН у 7% пациентов. Гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС) и диабетическая нефропатия (ДН) стали причиной ТХПН у 5 % пациентов по каждой нозологии.

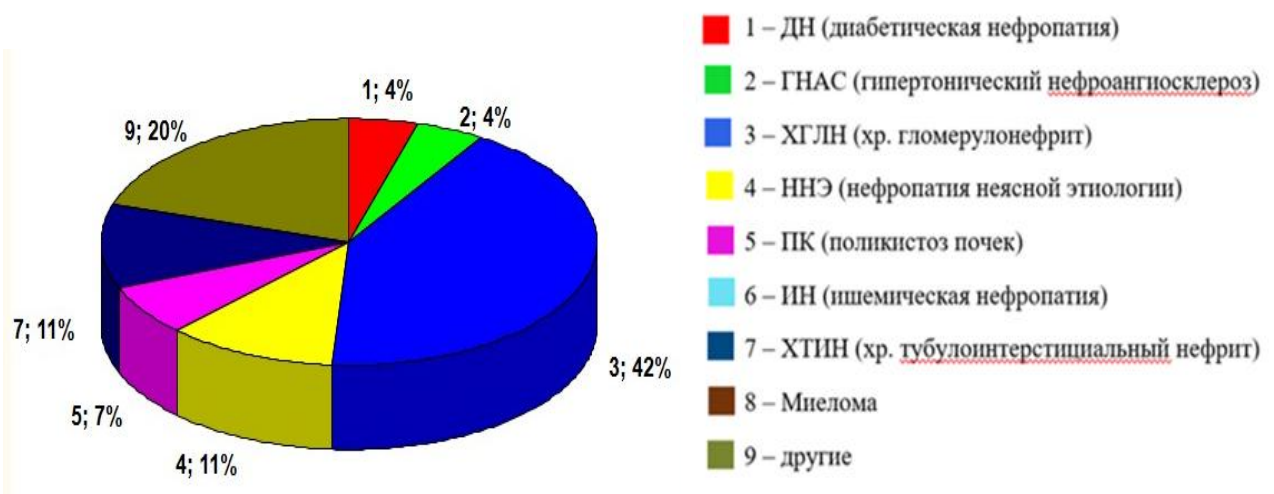


Рисунок 19 – Распределение выживших пациентов среди реципиентов почечного трансплантата в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

На Рисунке 20 представлено распределение умерших пациентов в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего ТПН. 38 % пациентов имели диагноз нефропатии неясной этиологии (ННЭ). В 25 % случаев причиной ТХПН стал СД, в 25 % случаев – хронический интерстициальный нефрит (ХТИН) по каждой нозологии. У 13% пациентов – поликистозная болезнь почек (ПК).

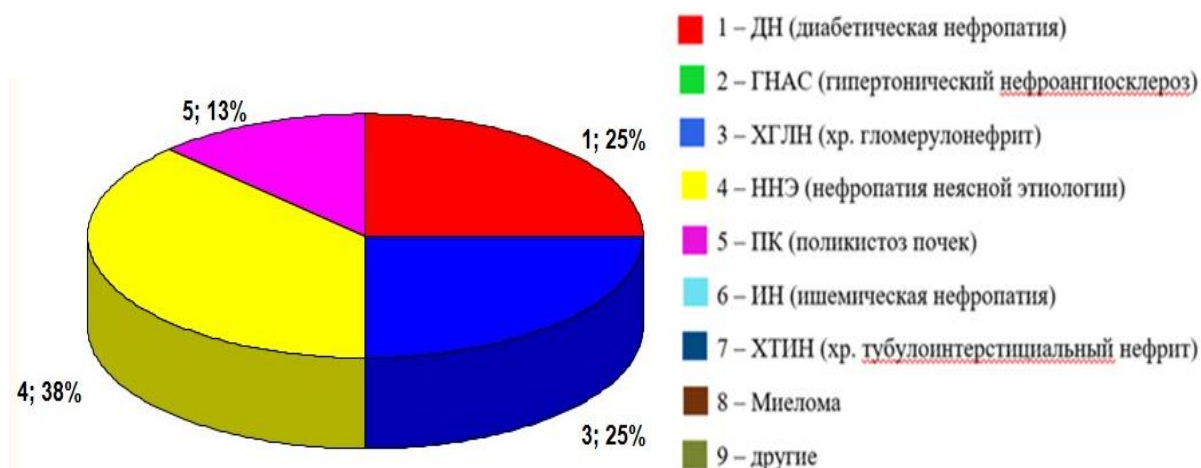


Рисунок 20 – Распределение умерших пациентов среди реципиентов почечного трансплантата в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего терминальную почечную недостаточность

Пациенты общей когорты наблюдения имели умеренный индекс коморбидности, статистически значимо не отличавшийся в группах исхода: Медиана ССИ составила 3 [2; 9] баллов (выжившие) в сравнении с 4 [2; 7] баллов (летальный исход), $p = 0,756$. На Рисунке 21 представлена диаграмма размаха показателей ССИ у пациентов РПТ по конечным точкам наблюдения.

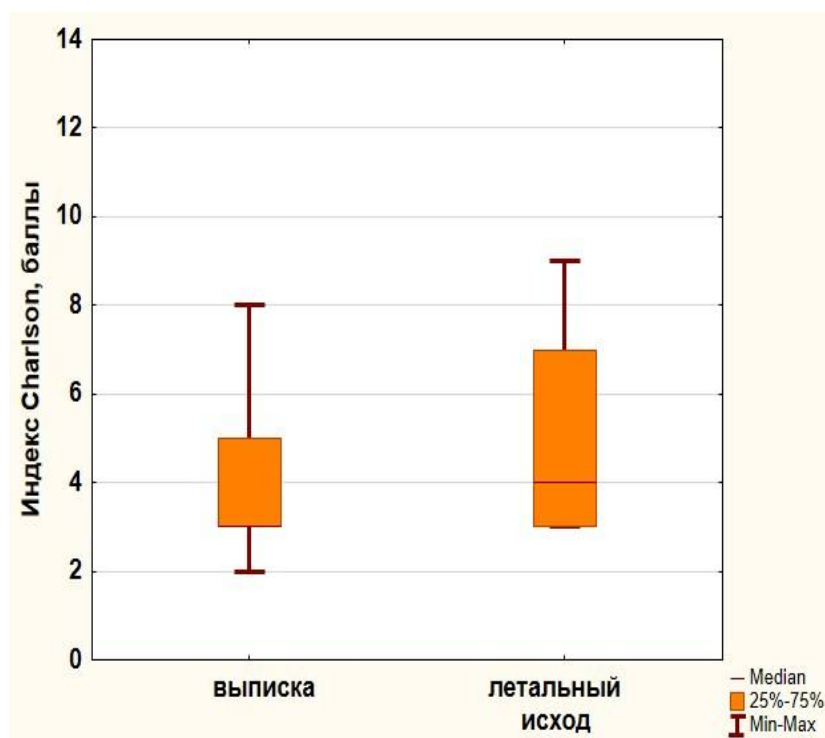


Рисунок 21 – Диаграмма размаха показателей индекса коморбидности Charlson среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

При сравнительном анализе сердечно-сосудистой коморбидности в исследуемой группе отмечалась высокая распространённость АГ: 87% (выжившие) в сравнении с 100% (летал.исход), $p = 0,623$. Статистически значимой разницы в распространённости ФП, ХСН, СД в группах исхода не отмечалось. ФП: 13 % (выжившие) в сравнении с 25 % (летал/ исход), $p = 0,295$; ИБС: 13% (выжившие) в сравнении с 25% (летал.исход), $p = 0,753$; ХСН: 7% (выжившие) в сравнении с 25% (летал.исход), $p = 0,880$.

Медиана уровня глюкозы крови натощак при поступлении была статистически значимо выше в группе с летальным исходом: Ме 5,3 [4,5; 5,8] ммоль/ л (выжившие) в сравнении с Ме 8,2 [6,1; 10,0] ммоль/л (летал.исход), $p = 0,001$. Пациенты с гликемией более 10 ммоль/л преобладали в группе с летальным исходом: 5% (выжившие) в сравнении с 25% (летал.исход), $p = 0,043$. На Рисунке 22 представлена диаграмма размаха уровня глюкозы натощак у РПТ по конечным точкам наблюдения.

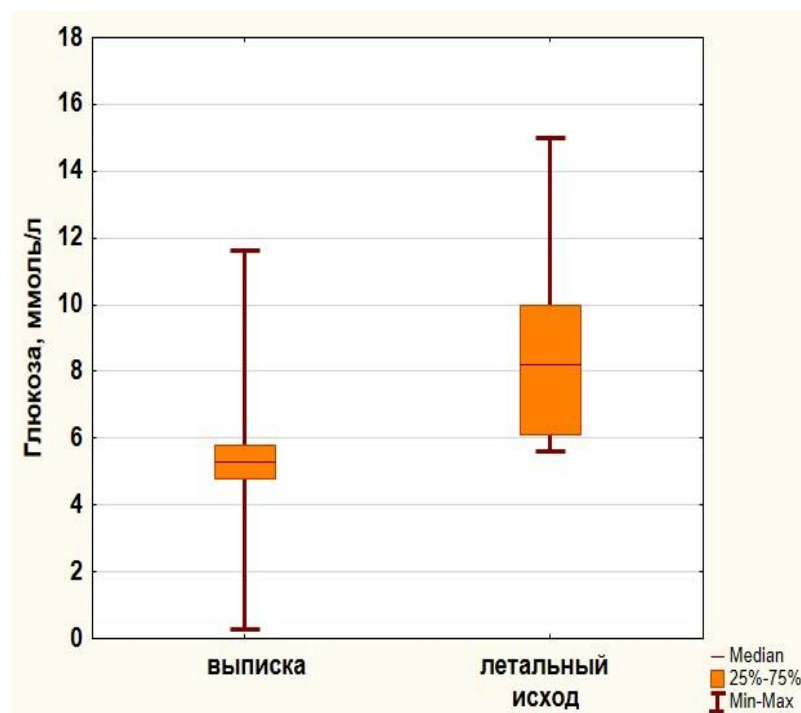


Рисунок 22 – Диаграмма размаха уровня глюкозы натощак среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

В группе с летальным исходом статистически значимо преобладали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым поражением легких (КТ 3-4 ст.): 53 % (выжившие) в сравнении с 100 % (летал. исход), $p < 0,0001$.

На рисунке 23 представлена диаграмма размаха показателей NEWS у пациентов РПТ по конечным точкам наблюдения. Более высокий балл по шкале NEWS2 при поступлении отмечался в группе летального исхода ($p < 0,0001$).

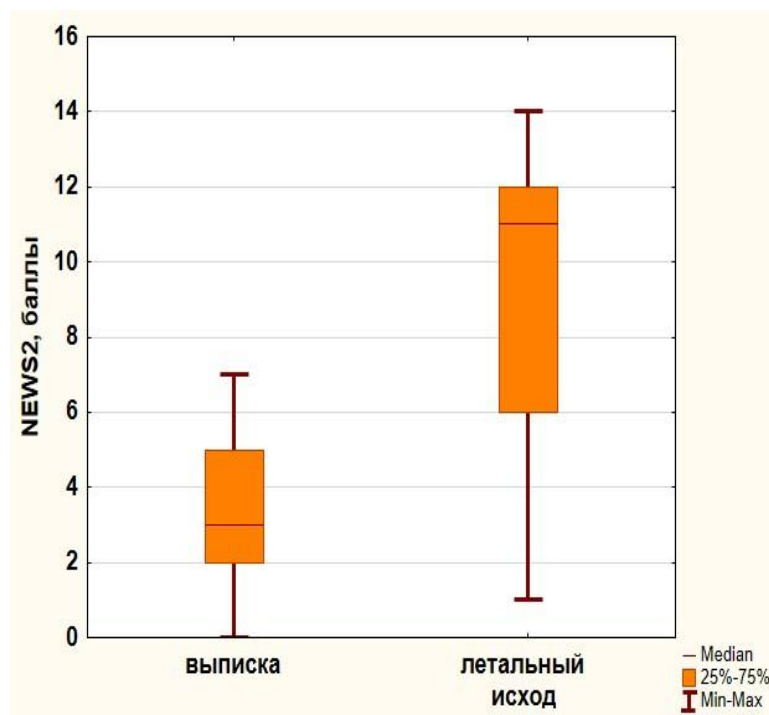
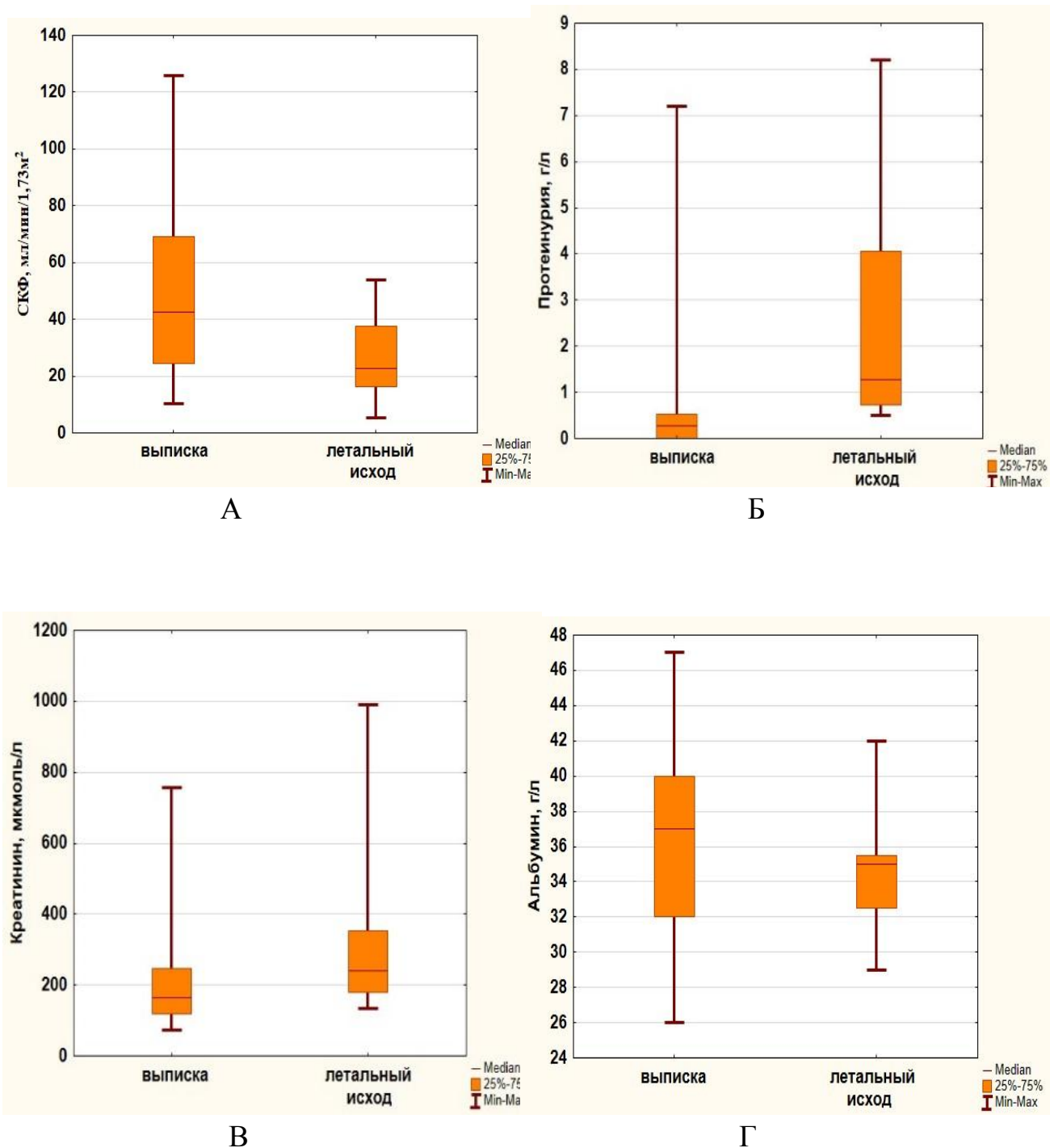


Рисунок 23 – Диаграмма размаха показателей NEWS2 среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

Сравнительный анализ исходных показателей рСКФ, протеинурии, креатинина, альбумина, выявил статистически значимые различия в группах исхода: медиана рСКФ составила 42,5 [24,4; 69,3] мл/мин/1,73 м² (выжившие) vs 22,8 [16,3; 37,6] мл/мин/1,73 м² (летал.исход), $p = 0,036$; медиана протеинурии: 0,28 [0,1; 0,52] г/л (выжившие) в сравнении с 1,28 [0,73; 4,05] г/л (летал.исход), $p = 0,0005$. При сравнении уровня креатинина выявлена тенденция к более высоким значениям данного показателя в группе неблагоприятного исхода: медиана Pcr – 164 [119; 246] мкмоль/л (выжившие) в сравнении с 241 [180; 353] мкмоль/л (летал.исход), $p = 0,053$. Значимых различий уровня альбумина в группах исхода выявлено не было: Me 37 [31,5; 40] в сравнении с Me 35 [32,5; 35,5] $p = 0,323$.

На Рисунке 24 (А-Г) представлены диаграммы размаха показателей рСКФ, протеинурии, креатинина плазмы и альбумина у пациентов РПТ по конечным точкам наблюдения.



*СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Рисунок 24 – Диаграммы размаха показателей рСКФ (А), протеинурии (Б), креатинина (В), альбумина (Г) среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

У 75 % (41 человек) реципиентов почечного трансплантата (РПТ) во время госпитализации отмечалась дисфункция трансплантата. По мере выздоровления у 78% (32 человека) отмечено восстановление функции ПТ. У одной пациентки (2%) отмечалась стойкая утрата функции ПТ, потребовавшая возобновления

проведения ПГД. 20 % пациентов, у которых был возобновлен ГД в связи с возвратом ТПН, скончались в ходе госпитализации. На Рисунке 25 представлена диаграмма распределения исходов заболевания у пациентов с дисфункцией трансплантата.



Рисунок 25 – Анализ исходов заболевания среди реципиентов почечного трансплантата с дисфункцией почечного трансплантата во время госпитализации

В Таблице 7 представлен сравнительный анализ исходных лабораторных показателей в зависимости от конечных точек исследования (уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, ЛДГ, АСТ, СРБ, ферритина, фибриногена, ИЛ-6) у пациентов на программном гемодиализе в зависимости от исходов COVID-19. Анализировались лабораторные показатели, которые были получены при поступлении реципиентов почечного трансплантата с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в стационар.

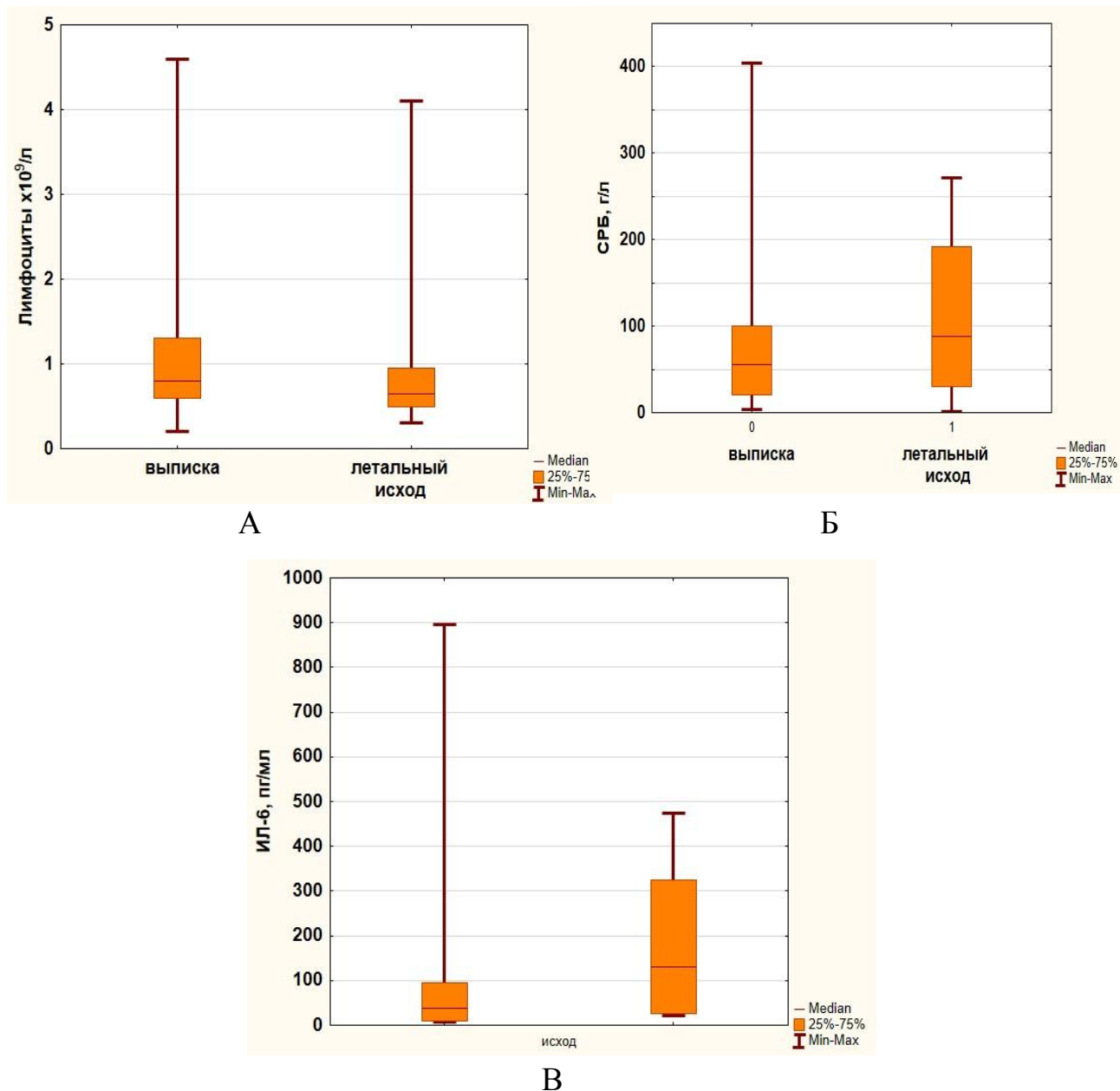
Таблица 7 – Сравнение исходных лабораторных данных среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

Реципиенты почечного трансплантата (n =53)			
Параметры/ признаки	(+) n=45 (84,9 %)	(-) n=8 (15,1 %)	Коэф-т, уровень значимости
Гемоглобин (N 120–140), г/л Ме (ИКР)	121 [104; 144]	113 [96; 136]	* p = 0,412
Лейкоциты (N 4,0–9,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	6,3 [4,8; 8,1]	5,5 [3,3; 10,5]	* p = 0,760
Лимфоциты (N 1,2–3,0), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	0,8 [0,6; 1,3]	0,55 [0,5; 0,95]	* p = 0,033
Тромбоциты (N 180–320), x10 ⁹ /л Ме (ИКР)	173 [147; 237]	155 [113; 319]	* p = 0,652
ЛДГ (N 0–248), Ед/л Ме (ИКР)	288 [226; 366]	358 [281; 419]	* p = 0,116
АСТ (N 0–50), Ед/лМе (ИКР)	26 [20; 40]	26 [20; 32,5]	* p = 0,923
СРБ (N 0–6), мг/л Ме (ИКР)	56 [21; 100]	88,5 [30,5; 191]	* p = 0,096
Ферритин (N 20–250), мкг/л Ме (ИКР)	356 [159; 588]	383 [90; 670]	* p = 0,978
Фибриноген (N 2,76–4,71), г/л Ме (ИКР)	6,6 [4,9; 7,6]	7,4 [6,5; 7,9]	* p = 0,264
ИЛ-6 (N 0–7), пг/мл (n ₁ =37) (n ₂ =8) Ме (ИКР)	37 [27; 74]	130 [85; 324]	* p = 0,045

* ИЛ-6 – интерлейкин 6, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок

Согласно полученным данным, выявлена статистически значимая разница уровней лимфоцитов и ИЛ-6 при поступлении в группах исхода. Медиана уровня лимфоцитов 0,8 [0,6; 1,3] x10⁹/л (выжившие) vs 0,55 x10⁹/л [0,5; 0,95] (летал.исход), p = 0,033; медиана уровня ИЛ-6: 37 [27; 74] пг/мл (выжившие) vs 130 [85; 324] пг/мл (летал.исход), p = 0,045. Присутствовала тенденция к более высоким показателям уровня СРБ в группе пациентов с неблагоприятным

исходом: Me СРБ: 56 [21; 100] мг/л (выжившие) в сравнении с 88,5 [30,5; 191] мг/л (летал.исход), $p = 0,096$. На рисунке 26 (А-В) представлены диаграммы размаха показателей лимфоцитов, СРБ, ИЛ-6 в группе РПТ по конечным точкам исследования.



*СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6

Рисунок 26 – Диаграммы размаха показателей лимфоцитов (А), СРБ (Б), ИЛ-6 (В) среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

Общее количество КВС в рамках наблюдения составило 4, наиболее часто выявлялся ОИМ (в 12% случаев), ТЭЛА – в 4% случаев. Все эпизоды были подтверждены инструментальными методами и/или патологоанатомическим

исследованием. Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов ($p < 0,0001$), с наибольшей частотой встречаемости ОИМ.

Общее количество инфекционных осложнений в рамках наблюдения составило 22. Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов ($p = 0,0003$), с наибольшей частотой встречаемости вирусно-бактериальной пневмонии. В Таблице 8 представлен сравнительный анализ частоты встречаемости осложнений в течение госпитализации РПТ в группах исхода.

Таблица 8 – Сравнение частоты встречаемости осложнений в течение госпитализации среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

Реципиенты почечного трансплантата (n = 53)			
Параметры/ признаки	(+) n = 45 (84,9%)	(-) n = 8 (15,1%)	Коэф-т, уровень значимости
Септические (ВБП, КАИК, колит, сепсис, ИЭ), абс (%)	14 (31 %)	8 (100 %)	$p = 0,0003$
КВС (ОИМ, ТЭЛА, миокардит, ОНМК, КМП Такоцубо), абс (%)	2 (4,4 %)	2 (25 %)	$p = 0,043$
Дисфункция ПТ, абс (%)	33 (73 %)	8 (100 %)	$p = 0,097$

**ВБП–вирусно–бактериальная пневмония, КАИК–катетер–ассоциированная инфекция кровотока, ИЭ–инфекционный эндокардит, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, КМП–кардиомиопатия, ПТ–почечный трансплантат*

При сравнительном анализе частоты встречаемости дисфункции трансплантата отмечалась тенденция к преобладанию в группе с летальным исходом: (73 %) (выжившие) в сравнении с 100 % (летал.исход), $p = 0,097$.

Проведен сравнительный анализ данных первичного эхокардиографического исследования у реципиентов почечного трансплантата, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в зависимости от исхода заболевания.

Сравнительный анализ структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным Эхо-КГ при поступлении по конечным точкам исследования представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным Эхо-КГ среди реципиентов почечного трансплантата с различными исходами COVID-19

Реципиенты почечного трансплантата (n =53)			
Параметры/ признаки	(+) n =45 (84,9 %)	(-) n = 8 (15,1%)	Коэф-т, уровень значимости
ФВ ЛЖ, % (N >55 %)	60 [55; 65]	60 [55; 60]	p = 0,906
ИММЛЖ, г/м ² (N ≤115 г/м ² муж, N ≤95 г/м ² жен)	124 [110; 150]	110 [80; 131]	p = 0,085
ИОЛП, мл/ м ² (N ≤34 мл/м ²)	35 [30; 38]	31 [26; 33]	p = 0,130
ПЖ апик, см (N ≤3,6 см)	3,5 [3,4; 3,6]	3,7 [3,6; 4,0]	p = 0,121
ИКДО, мл/ м ² (N ≤75 мл/м ²)	47 [42; 56]	50 [40; 60]	p = 0,815
TAPSE, см (1,8 см)	1,8 [1,7; 1,9]	1,6 [1,5; 1,7]	p = 0,145
СДЛА, мм ртст (N ≤30 ммрт ст)	29 [25; 36]	35 [30; 41]	p = 0,071
E/e', см/с N ≤ 8	9 [8; 10]	9 [8; 9]	p = 0,842
Примечание: Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах)			

*ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ПД – правый желудочек, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема, TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца

Как видно из таблицы, статистически значимых различий в показателях ИММЛЖ, ИОЛП, ПЖ, ИКДО, СДЛА, ФВЛЖ, TAPSE, E/e' в группах исхода выявлено не было. Отмечалась тенденция к преобладанию в группе летального исхода пациентов с более высокими показателями СДЛА: медиана 29 [25; 36] мм рт. ст. (выжившие) в сравнении с 35 [30; 41] мм рт. ст. (летал.исход), p = 0,071.

4.3 Результаты ROC-анализа для определения пороговых значений выборочных клинико-лабораторных показателей

В результате проведенного ROC-анализа были определены пороговые значения следующих переменных: соотношение СРБ/альбумин, возрастание креатинина от исходных значений, протеинурия, NEWS2, глюкоза, возраст.

Пороговое значение для отношения СРБ/альбумин составило ≥ 2 (ROC Area: 0,65: result value 1,98 deviate 0,31 (FPF, TPF – 0,39, 0,59)). Пороговое значение для показателя разницы по креатинину составила ≥ 50 мкмоль/л (ROC Area: 0,695: result value 50,5 deviate 0,24 (FPF, TPF – 0,33, 0,66)), Рисунок 27 (А, Б).

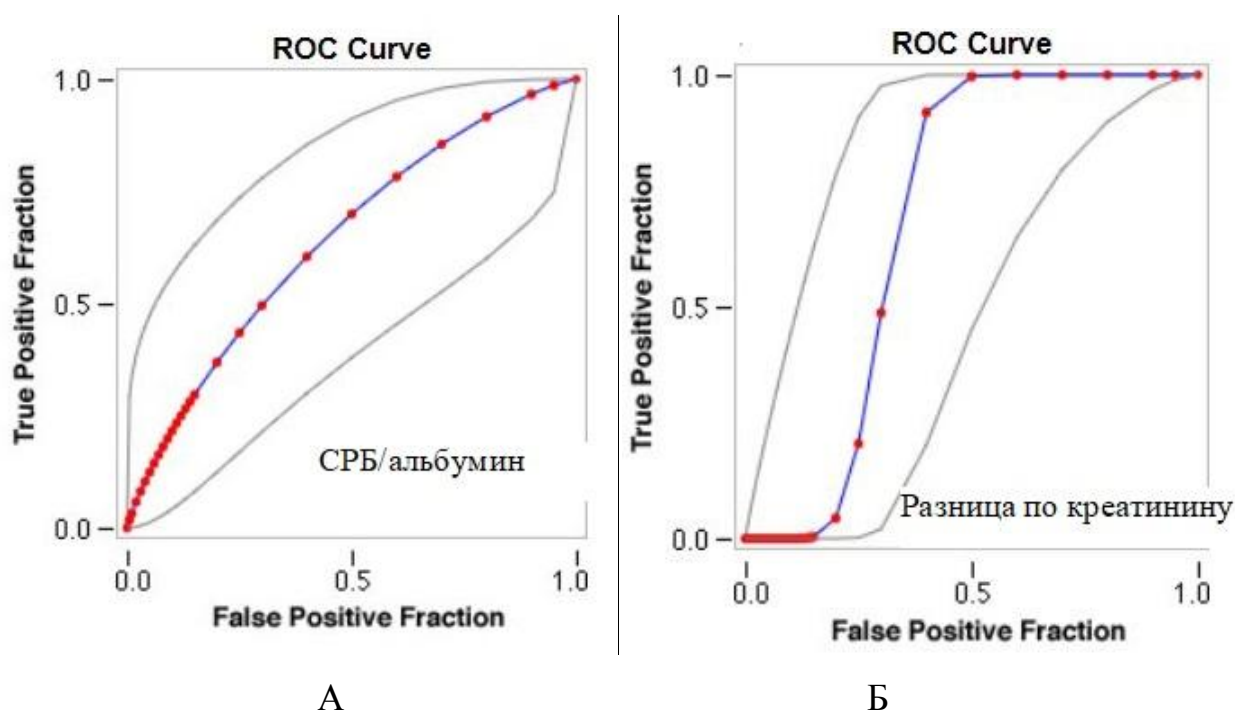


Рисунок 27 – Кривые ROC анализа для определения пороговых значений для показателя СРБ/альбумин (А), разницы по креатинину (Б) среди реципиентов почечного трансплантата

Пороговое значение для уровня протеинурии $\geq 0,6$ г/л (ROC Area: 0,897: result value 0,60 deviate 0,25 (FPF, TPF – 0,19, 0,82)). Пороговое значение для показателя NEWS2 ≥ 5 баллов (ROC Area: 0,893: result value 5,0 deviate 0,60 (FPF, TPF – 0,27, 0,83)), Рисунок 28 (А, Б).

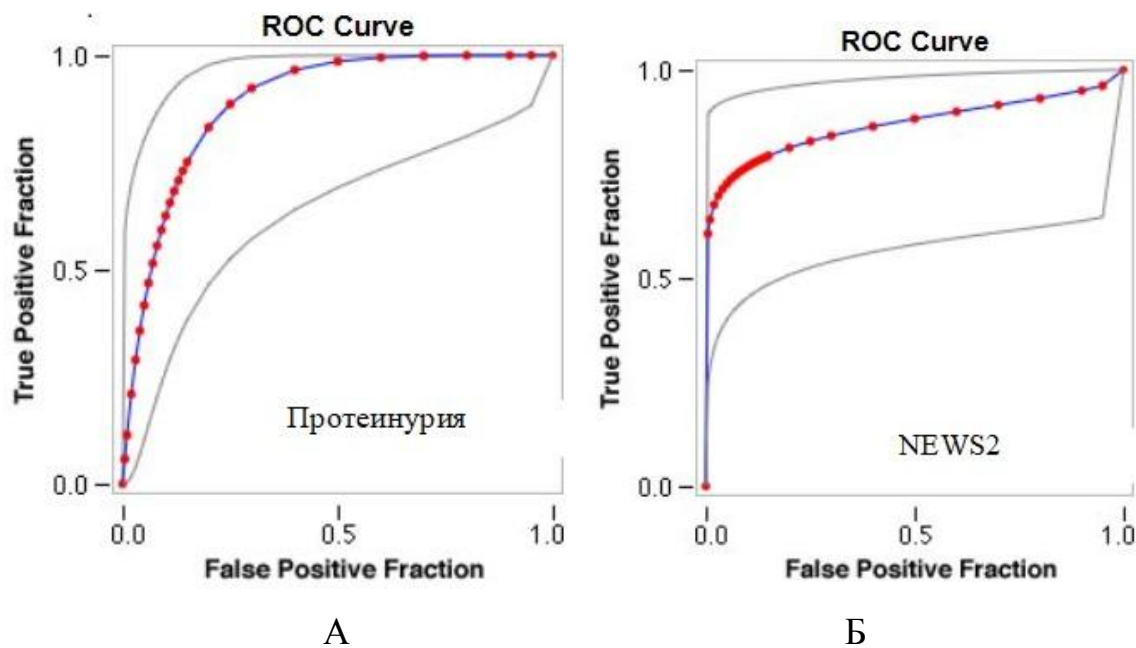


Рисунок 28 – Кривые ROC анализа для пороговых значений показателей протеинурии (А), NEWS2 (Б) среди реципиентов почечного трансплантата

На Рисунке 29 (А, Б) изображены графики ROC-кривых определения точек отсечения для таких показателей как уровень глюкозы крови натощак и возраст.

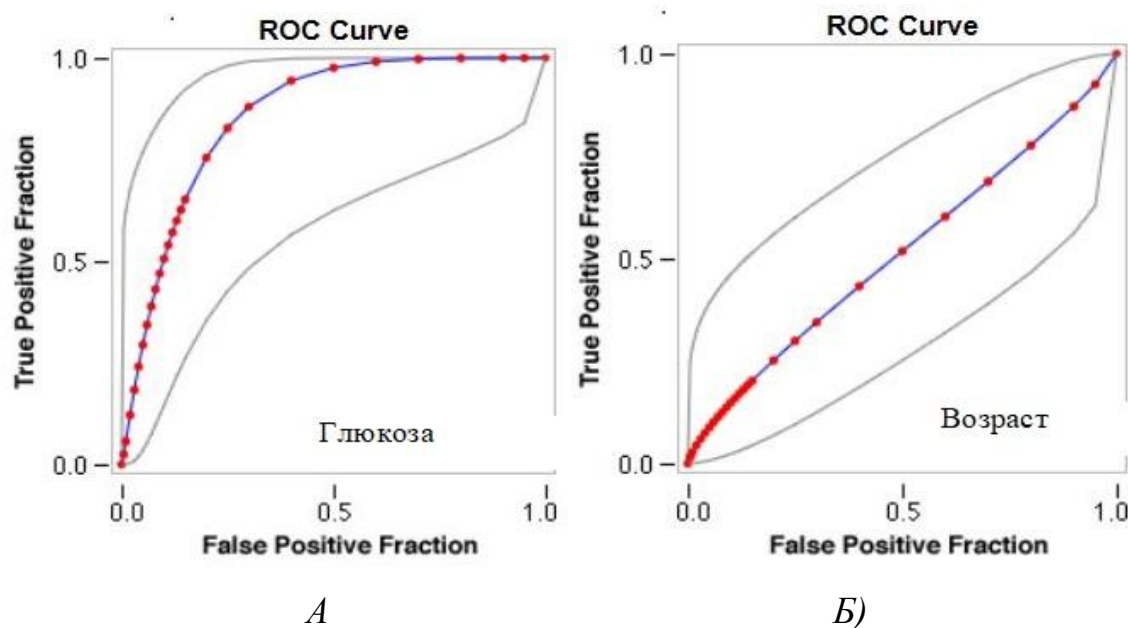


Рисунок 29 – Кривые ROC анализа для определения пороговых значений для уровня глюкозы натощак (А), возраста среди реципиентов почечного трансплантата (Б)

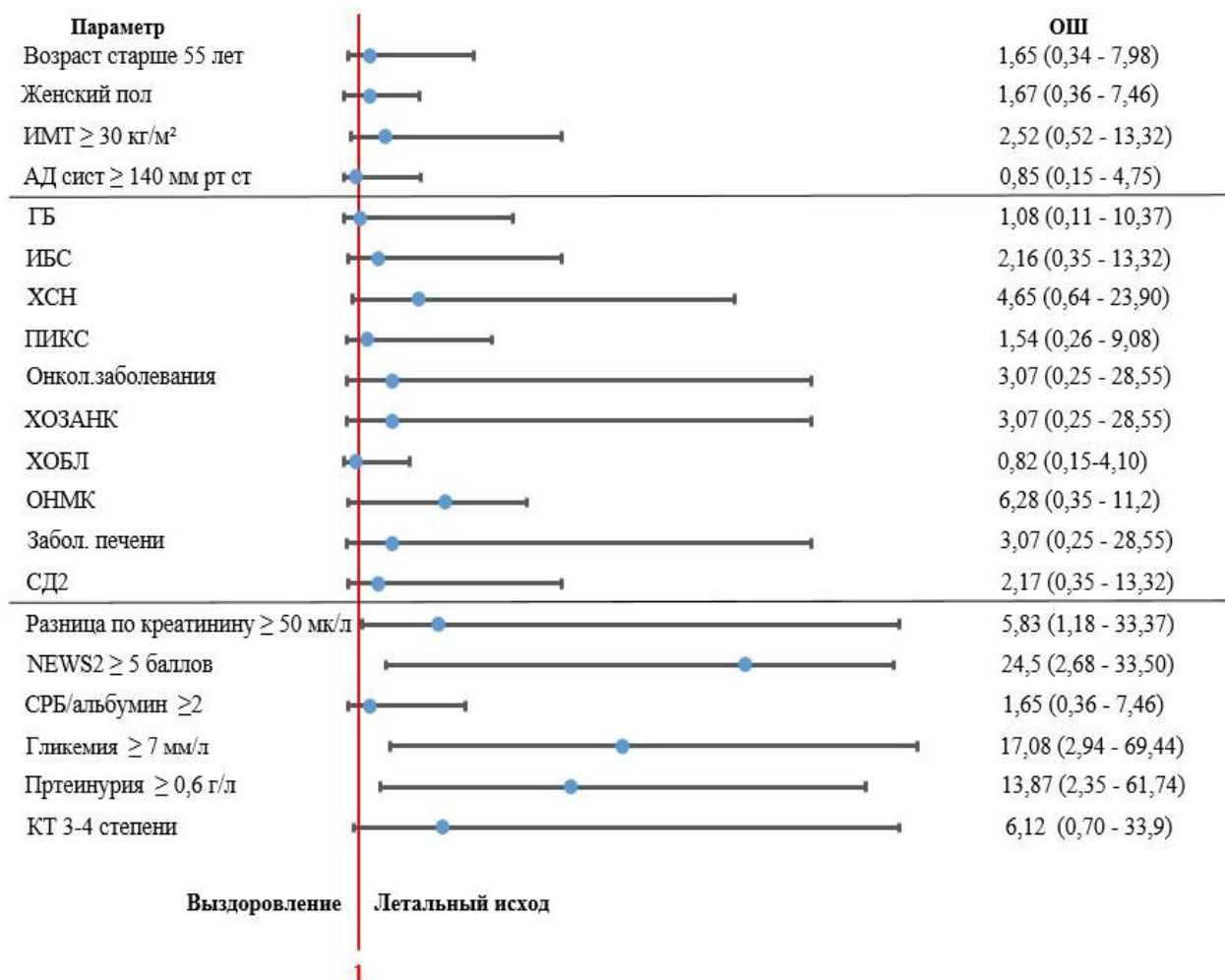
Пороговые значения для уровня глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л (ROC Area: 0,78: result value 7,08 deviate 0,70 (FPF, TPF – 0,18, 0,68)). Пороговое значение для возраста ≥ 55 лет (ROC Area: 0,51: result value 55 deviate 0,50 (FPF, TPF – 0,41, 0,44)), Рисунок 29 (А, Б).

4.4 Результаты однофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода заболевания проведен расчет ОШ для ряда показателей. Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных.

В группе реципиентов почечного трансплантата выявлена умеренная прямая корреляция между возрастом более 55 лет и глюкозой ≥ 7 ммоль/л ($|r| = 0,38$); Умеренная прямая корреляция между NEWS2 ≥ 5 баллов и степенью поражения легких по КТ 3-4 ст ($|r| = 0,39$), слабая корреляция между NEWS2 ≥ 5 баллов с протеинурией $\geq 0,6$ г/л ($|r| = 0,21$). Умеренная прямая корреляция между степенью поражения легких КТ 3-4 ст и разницей по креатинину более 50 мкмоль/л ($|r| = 0,39$), умеренная прямая корреляция между степенью поражения легких КТ 3-4 ст и уровнем протеинурией $\geq 0,6$ г/л ($|r| = 0,40$).

Результаты анализа вероятности наступления конечных точек исследования (выписка vs летал/исх) у пациентов группы РПТ в зависимости от выборочных демографических, клинических и лабораторных характеристик представлены на Рисунке 30.



*ИМТ – индекс массы тела, CCI - индекс коморбидности Charlson, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NEWS2 – National Early Warning Score, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, КТ – компьютерная томография.

Рисунок 30 – Оценка факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом среди реципиентов почечного трансплантата

Таким образом, в группе РПТ выявлены следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: исходный уровень гликемии натощак ≥ 7 ммоль/л (ОШ 17,08; 95% ДИ 2,94–69,44), протеинурия $\geq 0,6$ г/л (ОШ 13,87; ДИ 2,35 – 61,74), разница по креатинину ≥ 50 мкмоль/л (ОШ 5,83; ДИ 1,08 – 33,38), СРБ/ альбумин ≥ 2 (ОШ 1,65; 95% ДИ 0,36–7,46), NEWS 2 ≥ 5 баллов (ОШ 24,5; ДИ 2,68 – 33,50).

4.5 Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, была использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода в группе РПТ были выбраны ФР: протеинурия $\geq 0,6$ г/л при поступлении, News2 ≥ 5 баллов, разница по креатинину ≥ 50 мкмоль/л, News2 ≥ 5 баллов при поступлении, соотношение СРБ к альбумину ≥ 2 при поступлении. Полученная модель включала 90 объектов исследования. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2 = 50,675$ ($p < 0,001$). Свободный член $B_0 = -5,1$; $B_1 = 0,50$; $B_2 = 1,1$; $B_3 = 2,8$; $B_4 = 2,1$.

$$Y = \frac{\exp(-5,1 + 0,5 \times X_1 + 1,1 \times X_2 + 2,8 \times X_3 + 2,1 \times X_4)}{\exp(-5,1 + 0,5 \times X_1 + 1,1 \times X_2 + 2,8 \times X_3 + 2,1 \times X_4)} \quad (3),$$

Где: Y – вероятность исхода (от 0 до 1)

X_1 – соотношение СРБ к альбумину более 2 (1 = да; 0 = нет)

X_2 – разница по креатинину ≥ 50 мкмоль/л (1 = да; 0 = нет)

X_3 – News2 ≥ 5 баллов (1 = да; 0 = нет)

X_4 – протеинурия $\geq 0,6$ г/л (1 = да; 0 = нет)

Общая предсказательная ценность модели составила 91%. Положительная прогностическая ценность модели составила 97 %, отрицательная прогностическая ценность – 75 %. При получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 97 %, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0, процент верно предсказанных летальных исходов составит 75 %.

Общая прогностическая ценность модели, оцененная с помощью ROC-анализа (AUC 91%), представлена на Рисунке 31.

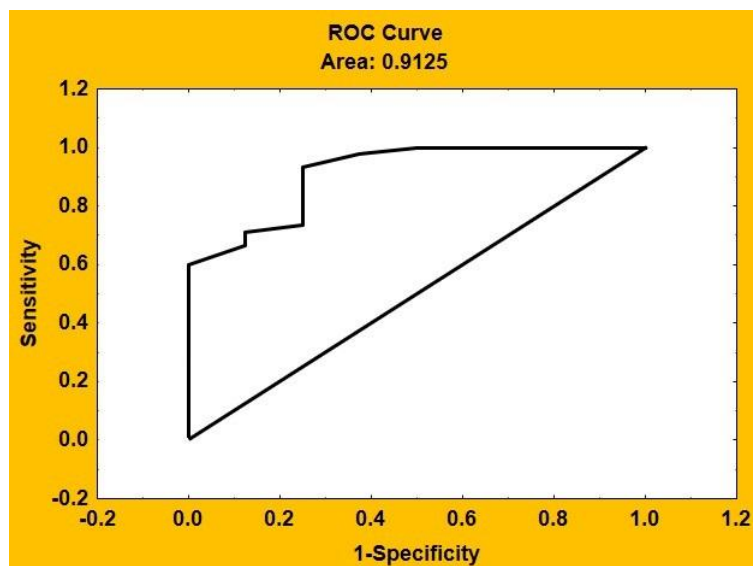


Рисунок 31 — Данные ROC-анализа

На Рисунке 32 изображена схема маршрутизации реципиентов почечного трансплантата с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в зависимости от полученных значений Y .

Данный алгоритм позволяет своевременно выделять пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза COVID-19, с последующей оптимальной маршрутизацией пациентов.

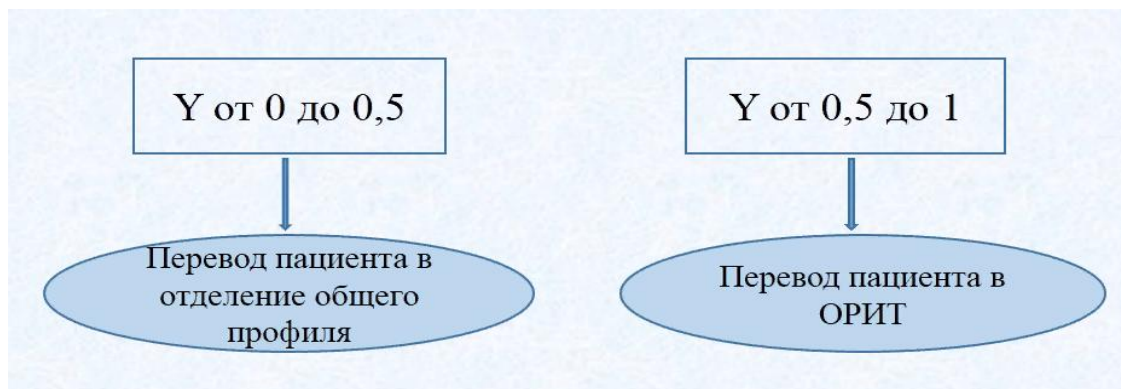


Рисунок 32 — Алгоритм выявления пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

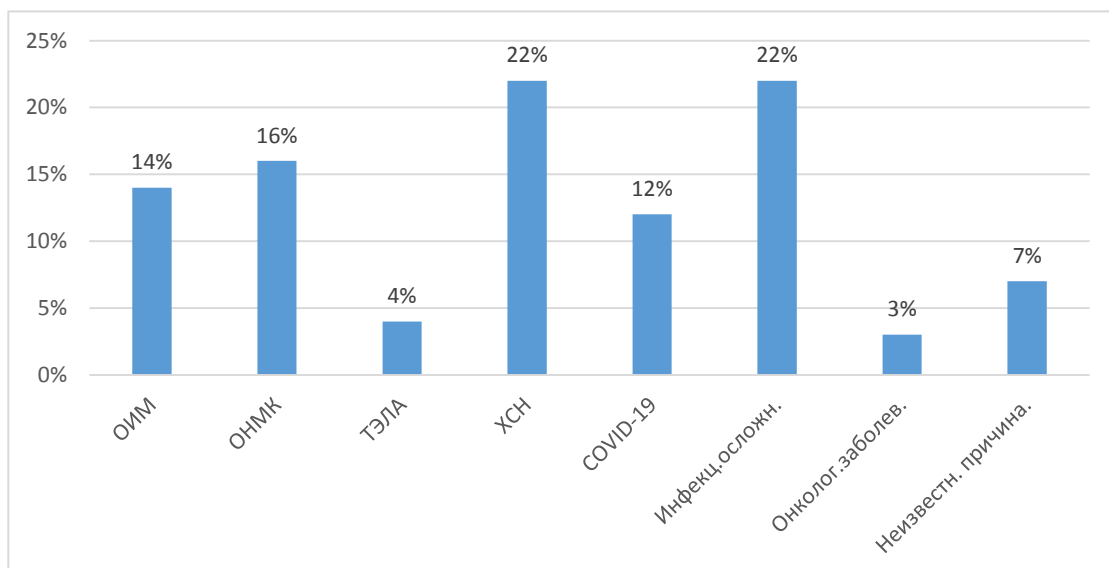
Пациенты, имеющие значение Y в диапазоне от 0 до 0,5, должны быть направлены в отделение общего профиля для дальнейшего лечения. Пациенты, имеющие значение Y от 0,5 до 1 должны быть в кратчайшие сроки переведены в ОРИТ.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ДВУХЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ И РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

В данной главе представлены данные о долгосрочной выживаемости пациентов на заместительной почечной терапии, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, а также проанализированы основные причины летальных исходов в течение двухлетнего наблюдения.

5.1 Анализ двухлетней выживаемости у пациентов на программном гемодиализе, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2

В группе пациентов, получающих лечение ПГД, в течение двух лет наблюдения после перенесенной НКИ умерли 27 пациентов (33%). У 4 пациентов причиной смерти стал ОИМ, у 1 – ТЭЛА, в 4 случаях – ОНМК, 6 пациентов скончались от декомпенсации ХСН, в 6 случаях причиной летального исхода стали инфекционные осложнения, верифицированные в медицинской документации, как сепсис, 3 пациентов умерли во время повторного заболевания COVID-19, 1 пациент имел некурабельное онкологическое заболевание. В 2 случаях причина смерти осталась неизвестна. Таким образом у 56 % наблюдаемых, причиной смерти стала сердечно-сосудистая патология. На Рисунке 33 представлен анализ причин летальных исходов в группе ПГД, в течение двух лет наблюдения, после перенесенной НКИ.



*ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 33 — Анализ причин летальных исходов среди пациентов на программном гемодиализе, в течение двух лет наблюдения, после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Результаты анализа двухлетней кумулятивной выживаемости среди пациентов на программном гемодиализе (метод оценки Каплан-Мейера) представлены на Рисунке 34.

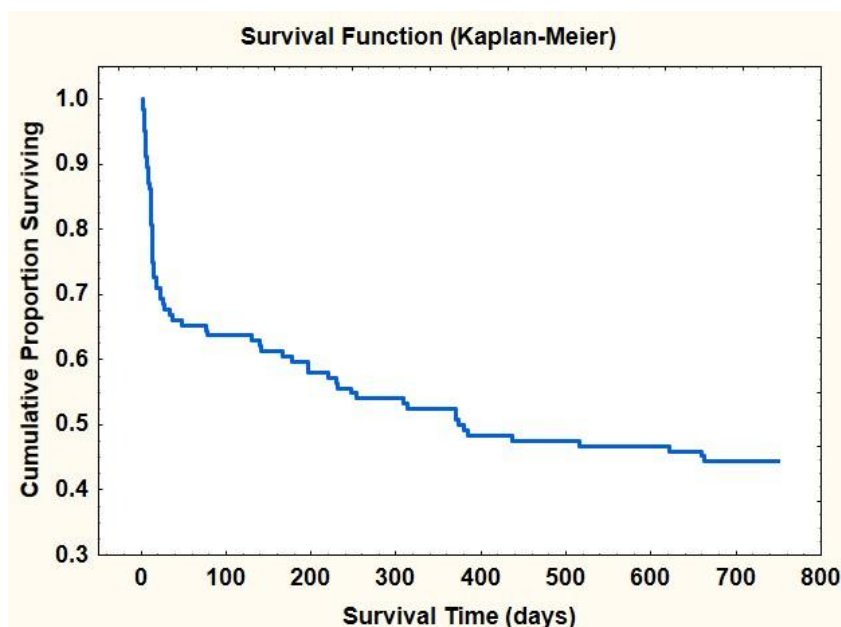


Рисунок 34 — График двухлетней кумулятивной выживаемости у пациентов на программном гемодиализе, перенесших COVID-19

Согласно проведенному анализу, двухлетняя выживаемость у пациентов на программном гемодиализе составила 45 %.

5.2 Анализ двухлетней выживаемости у реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2

В группе РПТ, в течение двух лет наблюдения после перенесенного COVID-19 умерли 2 пациента (4%). Один пациент скончался от ОНМК, причина смерти второго пациента неизвестна.

Результаты анализа двухлетней кумулятивной выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера) представлены на Рисунке 35.

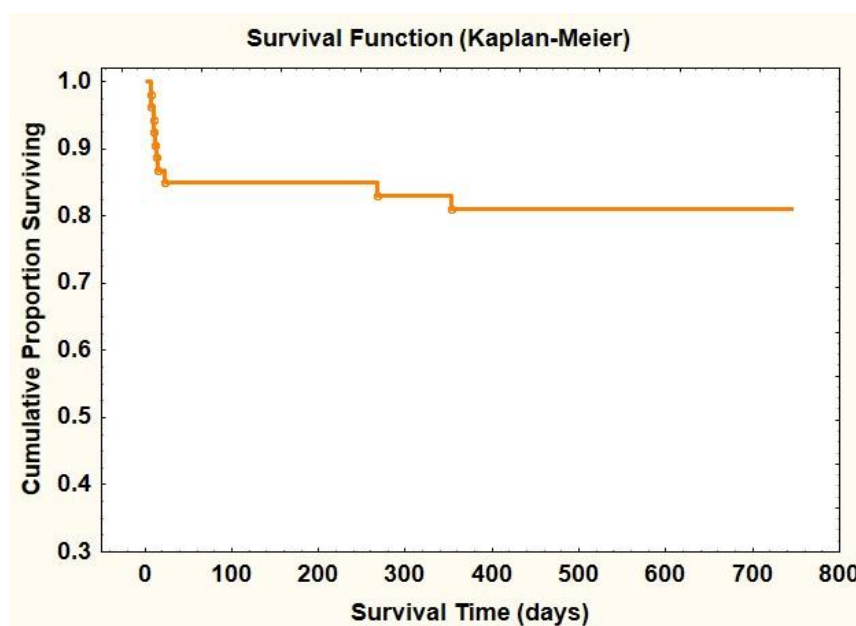


Рисунок 35 – График двухлетней кумулятивной выживаемости среди реципиентов почечного трансплантата, перенесших COVID-19

Согласно проведенному анализу, двухлетняя выживаемость у реципиентов почечного трансплантата составила 81 %.

В течение двух лет наблюдения у троих пациентов, перенесших НКИ отмечался возврат ТПН. По данным биопсии трансплантата у одного пациента выявлена ТМА (основное заболевание аГУС), у второго пациента были выявлены признаки хронического гуморального отторжения, в третьем случае выполнена трансплантатэктомия по поводу злокачественного новообразования ПТ. Одному из этих пациентов проведена ретрансплантация, остальные продолжили лечение гемодиализом.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, получающие ПГД и РПТ, формируют группу неблагоприятного течения НКИ. В 2020 году, на пике пандемии отмечалось значительное увеличение показателей смертности среди этих пациентов. Согласно данным USRDS, показатели летальности этой когорты пациентов существенно выше доковидных [165].

Такие особенности данной группы пациентов, как персистирующая уремиическая среда, гемодинамический стресс, перманентная перегрузка объемом и ИСТ определяют выраженность иммунопатологических реакций, предрасполагающих к тяжелому течению НКИ с развитием цитокинового шторма и ОРДС [15, 37, 42, 99].

В условиях массового поступления коморбидных пациентов особую важность приобретает выработка четкой системы прогнозирования течения НКИ уже на ранних стадиях заболевания. Общепопуляционные ФР неблагоприятного течения НКИ не могут быть в полной мере экстраполированы на группу пациентов, получающих ЗПТ. Физиологические особенности функционирования трансплантата и колебания волемиического статуса у диализных пациентов требуют персонализации диагностических подходов к этой когорте пациентов.

На первом этапе нашего исследования были определены независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 и построены модели риска наступления летального исхода для каждой группы пациентов, позволяющие на ранних сроках прогнозировать течение заболевания у лиц на ПГД и РПТ. На втором этапе исследования была проанализирована двухлетняя выживаемость пациентов в группах наблюдения.

Показатель летальности в группе пациентов, получающих лечение ПГД, составил 33,9 %, что сопоставимо с данными крупных международных исследований, где вариабельность данного показателя колеблется в интервале от 21 до 52 %. Показатели летальности значительно возрастали среди пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ и на ИВЛ. Так летальность среди пациентов,

получавших лечение в ОРИТ, составила 78 %, а летальность среди пациентов на ИВЛ – 93 %. Такого рода тенденция также совпадает с данными международных и отечественных исследований [15, 18, 70, 88, 103].

Среди группы РПТ летальность составила 15,1 %. Также, как и в группе пациентов, получающих лечение ПГД, отмечалось возрастание летальности у тех пациентов, которые находились на лечение в ОРИТ и на ИВЛ. Летальность РПТ, находившихся в ОРИТ составила 67 %, а среди пациентов на ИВЛ достигла 100%. Многочисленные исследования, соответствующие раннему периоду пандемии демонстрируют широкий диапазон госпитальной летальности среди РПТ от НКИ: от 10% до 30% [21, 31, 32, 62, 88].

Тяжесть предшествующего коморбидного фона и развившиеся сердечно-сосудистые события в ходе госпитализации играют основную роль в развитие неблагоприятного исхода среди пациентов на гемодиализе. Напротив, прогноз заболевания у РПТ определялся тяжестью COVID-ассоциированного легочного повреждения и степенью дисфункции ПТ. Вопреки первичным ожиданиям высокой частоты тромботических осложнений у пациентов с COVID-19, мы не получили подобных данных в нашем исследовании. У 12 % пациентов на гемодиализе была подтверждена ТЭЛА по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием легочной артерии и ее ветвей. Среди РПТ подобных осложнений выявлено не было. Мы полагаем, что превентивное применение антикоагулянтной терапии в нашей клинике способствовало снижению частоты развития тромботических осложнений. Однако оценка эффективности лекарственных препаратов не входила в задачи данного исследования и требует отдельного изучения.

В одном крупном европейском исследовании ERACODA [88], в которое были включены более 4 тысяч пациентов на ЗПТ, 28-дневная госпитальная летальность в группе РПТ составила 23,6 %. Столь существенная разница в показателях летальности в сравнении с нашими данными, вероятнее всего связана с более возрастной группой РПТ в исследовании ERACODA: средний возраст пациентов составил 60,9 лет в сравнении с 47 годами (в нашем исследовании).

Это, еще раз показывает прямую связь прогноза НКИ с возрастом пациентов и распространенностью сопутствующих заболеваний.

Прогностическая значимость демографических показателей и коморбидности

Группа пациентов, получающих лечение ПГД, ожидаемо была представлена более возрастными лицами, медиана возраста составила 65 [54; 73] лет, этот показатель не имел статистически значимых различий в зависимости от исхода заболевания. Медиана возраста в группе РПТ составила 47 [42; 58] лет, что значительно ниже в сравнении с возрастом пациентов группы ПГД. Существенных возрастных различий в зависимости от исхода среди РПТ также выявлено не было. В отличие от полученных нами результатов, ряд крупных исследований продемонстрировал тесную взаимосвязь между риском развития неблагоприятного исхода НКИ и возрастом, получающих ПГД и РПТ. Показатели летальности резко возрастали пропорционально возрасту [33, 167]. Подобное противоречие объясняется гетерогенностью изучаемых групп по возрасту: пациенты на ПГД имели медиану 65 лет, а РПТ 47 лет.

В нашем исследовании взаимосвязи риска наступления неблагоприятного исхода с мужским полом у пациентов, вошедших в исследование, выявлено не было, так же как и в исследованиях с большей выборкой [17, 53, 88, 102].

Ожирение традиционно является ФР неблагоприятного исхода НКИ в общей популяции. Однако в ходе проведенного исследования ожирение не было определено, как независимый предиктор смерти НКИ как в группе ПГД, так и в группе РПТ. При анализе распространенности ожирения среди исследуемой когорты, было выявлено, что пациенты на ПГД чаще страдали ожирением (ИМТ >30 кг/м²): 36 % (ПГД) vs 19 % (РПТ), однако значимых различий в группах исхода обнаружено не было. Наши данные совпадают с результатами ряда исследований, изучавших ФР неблагоприятного прогноза НКИ у пациентов с ТПН, согласно которым ожирение не являлось предиктором неблагоприятного исхода НКИ, в отличие от общей популяции [15, 28, 70]. Выживаемость пациентов на ПГД во

многим зависит от нутриционного статуса, лучшую выживаемость демонстрируют пациенты, имеющие более высокий ИМТ [19]. Подобного рода «парадокс ожирения» имеет место среди включенных в исследование диализных пациентов и определяет тот факт, что ожирение не стало независимым предиктором наступления летального исхода НКИ.

Общая когорта пациентов ПГД отличалась высокой коморбидностью: Ме ССИ составила 7 [5; 9] баллов. При сравнительном анализе группы ПГД в зависимости от исхода НКИ, данный показатель был выше у умерших пациентов: 6 [5; 9] vs 9 [6; 10], $p = 0,018$. В ходе однофакторного анализа показатель $CCI \geq 7$ баллов стал независимым фактором летального исхода (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,07–5,13). Пациенты группы РПТ имели умеренный индекс коморбидности: Ме ССИ 3 [2; 9] балла, что было ожидаемо, учитывая значимо меньший возраст лиц, вошедших в данную группу в сравнении с возрастом пациентов, формирующих группу ПГД. В ходе нашего исследования не было получено данных о влиянии показателя ССИ на течение НКИ в группе РПТ.

В обеих группах наиболее частым заболеванием в структуре коморбидных состояний была АГ. 95% пациентов группы ПГД и 89 % пациентов группы РПТ страдали этим заболеванием. Однако количество пациентов с трудноконтролируемой АГ было существенно больше в группе ПГД: 44 % vs 28 %. ИБС, ПИКС, ФП, СД, ХОБЛ также в большей степени были распространены в группе ПГД. 38 % пациентов, формирующих группу ПГД, страдали ХСН. В ходе однофакторного анализа ХСН была определена как независимый предиктор смерти COVID-19 в данной группе (ОШ 2,76; 95% ДИ 1,28–5,95). Эти данные совпадают с результатами исследования M. van Gerwen и соавт., в котором наличие у госпитализированных пациентов застойной сердечной недостаточности увеличивало риск неблагоприятного исхода НКИ в 1,47 раз [167]

Заболевания системы органов кровообращения внесли неоспоримый вклад в формирование тяжелого коморбидного статуса у пациентов на ПГД, этим же объясняется высокая частота развития фатальных КВС в ходе госпитализации. При анализе причин летальных исходов выявлено, что у 34 % пациентов развился

ОИМ, в 5 % случаев причиной летального исхода было ОНМК, в 12 % случаев - ТЭЛА. Остальные пациенты умерли от септических осложнений: ОРДС – 24 %, ИЭ – 9,5 %, вирусно-бактериальная пневмония – 14 %. COVID-19 - ассоциированный миокардит развился в 2% случаев. Влияние КВС, развившегося в ходе госпитализации, на исход заболевания подтверждается в отечественных исследованиях С. А. Бойцова и соавт., И. В. Маева и соавт, в которых наличие ОИМ/нестабильной стенокардии в период госпитализации было определено как независимый предиктор летального исхода [5, 23]. Наиболее распространенными осложнениями среди РПТ являлись септические, а не КВС. ОРДС стал причиной летального исхода в 50 % случаев, ВБП 37,5 % и лишь у 12,5 % развился ОИМ.

Таким образом, сочетание коморбидной патологии, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, оказало существенное влияние на развитие неблагоприятного течения COVID-19 в группе ПГД. Пациенты группы РПТ, отличавшиеся умеренным индексом коморбидности и более молодым возрастом, имели более благоприятный прогноз COVID-19 и более низкую частоту КВС в ходе госпитализации.

Прогностическая значимость исходных ассоциированных переменных с хронической болезнью почек

При анализе ХБП – ассоциированных переменных, таких как уровень альбумина сыворотки крови, длительность диализа, вид сосудистого доступа, вид ЗПТ и время ее проведения до трансплантации почки не имели существенного влияния на течение НКИ в исследуемых группах. Отмечалась тенденция к увеличению летальности в подгруппе пациентов ПГД с уровнем альбумина менее 35 г/л, однако статистически значимых различий по данному показателю в группах исхода выявлено не было ($p = 0,052$).

По данным ряда исследований, частота встречаемости дисфункции почечного трансплантата на фоне COVID-19 колеблется в широком диапазоне – от 35 % до 80 % [9, 36, 49, 102, 127]. В нашем исследовании у 75 % пациентов отмечалась дисфункция трансплантата той или иной степени выраженности. В

последние годы многочисленные исследования были направлены на поиск высокочувствительных биомаркеров диагностики и прогнозирования развития дисфункции трансплантата, в том числе на фоне вирусной инфекции. Однако в клинической практике для этой цели по-прежнему полагаются на динамику уровня креатинина и протеинурии [74, 89, 151]. В нашем исследовании при поступлении пациента в стационар оценивался уровень креатинина сыворотки крови, протеинурии, проводился расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

В ходе сравнительного анализа были выявлены более низкие показатели исходной рСКФ в группе летального исхода: Медиана СКФ составила 42,5 [24,4; 69,3] мл/мин/1,73 м² (выжившие) в сравнении с 22,8 [16,3; 37,6] мл/мин/1,73 м² (летал.исход), $p = 0,036$. Уровень креатинина сыворотки крови имел тенденцию к более высоким показателям у умерших пациентов: Медиана Pcr: 164 [119; 246] мкмоль/л (выжившие) в сравнении с 241 [180; 353] мкмоль/л (летал.исход), $p = 0,053$. При сравнении показателей протеинурии выявлено статистически значимое преобладание более высоких значений в группе летального исхода: медиана протеинурии: 0,28 [0,1; 0,52] г/л (выжившие) в сравнении с 1,28 [0,73; 4,05] г/л (летал.исход), $p = 0,0005$. В результате проведенного однофакторного анализа увеличение креатинина на ≥ 50 мкмоль/л от привычных значений при поступлении и наличие исходной протеинурии $\geq 0,6$ г/л при поступлении были определены как независимые предикторы неблагоприятного прогноза COVID-19 в группе РПТ. Протеинурия $\geq 0,6$ г/л увеличивала риск наступления летального исхода в 13,87 раз (ОШ 13,87; ДИ 2,35–61,74), разница по креатинину $50 \geq$ мкмоль/л – в 6 раз (ОШ 6,00; ДИ 1,08–33,38). Наши результаты совпадают с данными, полученными в исследовании Vajrai D. и соавт., в котором пороговое значение протеинурии $\geq 0,5$ г/л у РПТ было определено как предиктор неблагоприятного исхода НКИ [36]. На фоне выздоровления, в большинстве случаев, отмечалось разрешение дисфункции ПТ и возвращение показателей креатинина, рСКФ, протеинурии к привычным показателям до заболевания.

У 78 % РПТ функция ПТ восстановилась. У одной пациентки (2 %) отмечалась стойкая утрата функции ПТ, потребовавшая возобновления проведения ПГД. Следует отметить, что данная пациентка была госпитализирована с COVID-19 и тяжелой дисфункцией трансплантата на фоне самостоятельной отмены ИСТ. У всех пациентов группы летального исхода (15,1 %) на фоне тяжелого течения COVID-19 в рамках СПОН отмечалось развитие тяжелой дисфункции ПТ, потребовавшей проведения гемодиализа.

Ряд исследований, проведенных в доковидный период, демонстрирует тесную связь развития дисфункции трансплантата с повышением риска неблагоприятного прогноза в целом и риска сердечно-сосудистой смерти в частности. Так, по данным В.Л. Kasiske и соавт., наличие двух или более эпизодов острого отторжения в течение первого года после АТП увеличивает риск развития ИБС на 62 % [94]. Результаты исследования PORT продемонстрировали, что острое отторжение почечного аллографта повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности у РПТ [86].

Таким образом, в группе ПГД не было выявлено ХБП-ассоциированных переменных, которые могли бы играть значимую роль в прогнозировании течения COVID-19. В группе РПТ, напротив, ХБП-ассоциированные переменные, отражающие функцию ПТ на момент госпитализации, стали значимыми ФР неблагоприятного исхода заболевания.

Прогностическая значимость исходных переменных, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

В группе пациентов на ПГД показатель время «дебют заболевания – госпитализация» был меньше, чем в группе РПТ, то есть пациенты, получающие лечение ПГД, госпитализировались раньше. Данный результат является ожидаемым в связи с настороженностью медицинского персонала в отношении пациентов на ПГД и более частому проведению ПЦР тестирования в диализных центрах. Характерной особенностью данной группы наблюдения являлась

необходимость регулярного посещения медицинских учреждений для проведения гемодиализа, что повышало риски инфицирования на пике пандемии и требовало ранней диагностики заболевания и своевременной маршрутизации пациентов. При сравнительном анализе показателя время «дебют заболевания – госпитализация» в группах исхода статистически значимых различий выявлено не было как в группе ПГД, так и в группе РПТ.

Сравнительный анализ показателя NEWS2 при поступлении в группе ПГД в зависимости от исхода заболевания продемонстрировал статистически значимо более высокие показатели в группе летального исхода: Me NEWS2 4 [3; 5] баллов в сравнении с 9,5 [6; 11] баллов, $p < 0,0001$. Характерной особенностью в группе РПТ стали крайне высокие показатели NEWS2 при поступлении в группе летального исхода: 3 [2; 5] баллов в сравнении с 11 [6; 12] баллов, $p = 0,0007$. 13% пациентов при поступлении имели NEWS2 ≥ 7 баллов. При дальнейшем проведении однофакторного анализа показатель News2 ≥ 5 баллов при поступлении был определен как независимый предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 в обеих группах наблюдения: в группе ПГД он увеличивал риск неблагоприятного исхода в 26,8 раз (ОШ 26,8; 95% ДИ 9,57–75,05), в группе РПТ – в 24,5 раз (ОШ 24,5; ДИ 2,68–33,50).

Течение НКИ в исследуемых группах характеризовалось тяжелым COVID-ассоциированным поражением легочной ткани при поступлении: 3–4 ст. поражения легких по результатам КТ ОГК имели более 50 % пациентов группы ПГД и 60 % пациентов группы РПТ. Более тяжелое поражение легких по данным КТ ОГК было присуще пациентам подгруппы летального исхода: для группы ПГД – 46 % (выжившие) в сравнении с 68 % (летал.исход), $p < 0,023$; для группы РПТ – 53 % (выжившие) в сравнении с 100 % (летал.исход), $p < 0,0001$.

По результатам однофакторного анализа 3–4 ст. поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении в группе ПГД была определена предиктором неблагоприятного прогноза COVID-19 (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,12–5,28). При проведении однофакторного анализа в группе РПТ тяжелое поражение легких по данным КТ ОГК не стало предиктором летального исхода НКИ. Вероятнее всего,

прогностическая значимость данного показателя была нивелирована за счет частой встречаемости тяжелого поражения легких в целом среди РПТ и наличием умеренной прямой корреляции между NEWS₂≥5 баллов и степенью поражения легких по КТ 3-4 ст ($|r| = 0,39$) по данным корреляционного анализа.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, подтверждают актуальность анализа результатов КТ ОГК при поступлении, как инструмента прогнозирования исхода НКИ в группе ПГД. Результаты нашего исследования по этим позициям полностью совпадают с более репрезентативными международными рандомизированными клиническими исследованиями [104, 114, 130].

Прогностическая значимость исходных лабораторных данных

Для пациентов обеих групп характерными были высокие показатели ИЛ-6 и СРБ при поступлении, что отражало напряженность гипервоспалительного иммунного ответа. В своем метаанализе Schlesinger и соавт. приводят данные о возрастании риска смерти пациентов с COVID-19 в 1,07 раз при увеличении уровня СРБ на каждые 5 мг/л и в 1,13 раз при возрастании ИЛ-6 на каждые 5 пг/мл [146].

Показатели уровня СРБ и ИЛ-6 при поступлении превышали референсные значения более чем в 7 раз, как в группе ПГД, так и в группе РПТ. При сравнительном анализе было выявлено статистически значимое увеличение уровня СРБ и ИЛ-6 в группах летального исхода среди пациентов, получающих лечение ПГД. Среди РПТ уровень ИЛ-6 также значимо был выше в подгруппе летального исхода ($p = 0,045$), отмечалась тенденция к преобладанию более высоких показателей СРБ в группе летального исхода, однако данный показатель не достиг статистически значимой разницы ($p = 0,096$). В группе ПГД медиана СРБ составила 70 [27; 152] мг/л (выжившие) в сравнении с 139 [76; 198] мг/л (летал.исход), $p = 0,001$; медиана ИЛ-6 – 32 [15; 54] (выжившие) пг/мл в сравнении с 86 [55; 266] пг/мл (летал.исход), $p = 0,010$. В группе РПТ медиана СРБ составила 56 [21; 100] мг/л (выжившие) в сравнении с 88,5 [30,5; 191] мг/л

(летал.исход), $p = 0,096$; медиана ИЛ-6 – 37 [27; 74] пг/мл (выжившие) в сравнении с 130 [85; 324] пг/мл (летал.исход), $p = 0,045$. В результате однофакторного анализа показатель СРБ/альбумин ≥ 3 при поступлении (ОШ 3,85; 95% ДИ 1,76–8,48) являлся фактором риска наступления неблагоприятного исхода в группе ПГД и показатель СРБ/альбумин ≥ 2 (ОШ 1,65; 95% ДИ 0,36–7,46) в группе РПТ. Полученные результаты соответствуют мировым публикациям, в которых показатель соотношения СРБ/альбумин считается валидным диагностическим инструментом для выделения группы с тяжелым/неблагоприятным течением НКИ [140].

Лимфопения при поступлении была характерна для пациентов обеих групп наблюдения. Медианы уровня лимфоцитов как у пациентов группы ПГД, так и у РПТ были ниже референсных значений, со статистически значимым преобладанием у невыживших пациентов. Медиана уровня лимфоцитов в группе ПГД составила $0,9 [0,6; 1,3] \times 10^9/\text{л}$ (выжившие) vs $0,7 [0,5; 1,2] \times 10^9/\text{л}$ (летал.исход), $p = 0,066$; в группе РПТ – $0,8 [0,6; 1,3] \times 10^9/\text{л}$ (выжившие) vs $0,55 \times 10^9/\text{л} [0,5; 0,95]$ (летал.исход), $p = 0,033$. По данным однофакторного анализа лимфопения $\leq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ при поступлении являлась независимым предиктором смерти у пациентов группы ПГД, увеличивавшим риск летального исхода почти в 3 раза (ОШ 2,99; 95% ДИ 1,39–6,46).

Развитие лимфопении характерно для тяжелого течения коронавирусной инфекции и может служить инструментом для прогнозирования исходов заболевания [77]. Согласно литературным данным, увеличение количества лимфоцитов на $1 \times 10^9/\text{л}$ снижает относительный риск смерти у пациентов с НКИ (SRR 0,59 [95% ДИ 0,40–0,86] [146]).

Согласно полученным результатам в ходе нашего исследования исходные показатели гликемии натощак были выше среди лиц, формирующих группу ПГД, что вероятнее всего связано с более широкой распространенностью СД: 39% пациентов группы ПГД страдали СД. При сравнительном анализе показателей гликемии в группах исхода медиана уровня глюкозы крови натощак была статистически значимо выше в группе летального исхода: $6,5 [5,5; 7,5]$

(выжившие) ммоль/л vs 8,5 [5,9; 11,0] ммоль/л (летал.исход), $p = 0,0008$. Пациенты с гликемией более 10 ммоль/л также статистически значимо преобладали в группе с летальным исходом: 2,5 % (выжившие) в сравнении с 28 % (летал.исход), $p = 0,0001$. Среди РПТ в группе летального исхода статистически значимо преобладали пациенты с более высокими показателями гликемии натощак и уровнем гликемии более 10 ммоль/л. Медиана уровня глюкозы крови натощак в группе РПТ составила 5,3 [4,5; 5,8] ммоль/л (выжившие) в сравнении с 8,2 [6,1; 10,0] ммоль/л (летал.исход), $p = 0,001$. Гликемия более 10 ммоль/л: 5 % (выжившие) в сравнении с 25 % (летал.исход), $p = 0,043$. В ходе однофакторного анализа уровень гликемии ≥ 7 ммоль/л определен как независимый предиктор неблагоприятного исхода в обеих группах наблюдения. В группе ПГД показатель гликемии натощак при поступлении ≥ 7 ммоль/л увеличивал риск наступления неблагоприятного исхода в 2,96 раз, (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,36–6,45), в группе РПТ – в 17,08 раз (ОШ 17,08; 95% ДИ 2,94–69,44).

Данные нашего исследования совпадают с результатами ряда работ, в которых изучалось влияние гипергликемии на течение и прогноз НКИ. Гипергликемия создает предпосылки для повышения экспрессии рецепторов АПФ на поверхности клеток, способствуя индивидуальной восприимчивости и формированию патологического иммунного ответа, активной репликации вируса и усилению ответной воспалительной реакции, повышая риски развития ОРДС и цитокинового шторма [37, 38, 40, 138]. С большой вероятностью можно говорить о том, что значимое повышение уровня глюкозы плазмы способствует деструкции эпителиально-эндотелиального барьера у пациентов с СД, что предрасполагает к тяжелому течению заболевания [115]. По данным J. K. Yang и соавт. уровень гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л повышал риск смерти в 3,3 раза у пациентов с СД и COVID-ассоциированной пневмонией [177]. Не менее важное значение имели показатели гликемии и у пациентов, не имеющих в анамнезе СД. Так, по данным Wang и соавт., уровень гликемии при поступлении, превышающий 7 ммоль/л, был определен как значимый фактор риска 28-дневной COVID-19-ассоциированной госпитальной летальности среди пациентов без СД [170]. Таким образом,

гипергликемия натощак является независимым предиктором тяжелого течения и летального исхода НКИ, что подтверждено как данными нашего исследования, так и мировыми публикациями.

Прогностическая значимость исходных структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным эхокардиографического исследования при поступлении

При сравнительном анализе данных Эхо-КГ исследований, выполненных при поступлении, в группе ПГД была выявлена статистически значимая разница в средних показателях % ФВЛЖ и TAPSE в группах исхода, с преобладанием более низких значений в группе летального исхода. Медиана показателя % ФВЛЖ составила 55 [50; 60] % (выжившие) vs 52 [41; 55] %, $p = 0,044$. Медиана TAPSE – 1,7 [1,7; 1,8] см (выжившие) vs 1,55 [1,5; 1,6] см, $p = 0,045$. Отмечалась тенденция к более высокому значению СДЛА в группе летального исхода: медиана СДЛА составила 38 [33; 50] мм рт. ст. (выжившие) vs 41 [32; 52] мм рт. ст. (летал.исход), однако статистически значимых различий данный показатель не достиг ($p = 0,73$).

В группе РПТ отмечалась тенденция к преобладанию среди пациентов летального исхода более высоких значений СДЛА: медиана составила 29 [25; 36] мм рт. ст. (выжившие) vs 35 [30; 41] мм рт. ст. (летал.исход), данная тенденция также не достигла статистически значимой разницы ($p = 0,071$).

Полученные данные в ходе анализа ЭХОКГ протоколов еще раз подтверждают наличие высокой коморбидности пациентов группы ПГД с преобладанием в ее структуре сердечно-сосудистых заболеваний, которые непосредственно оказали существенное влияние на течение НКИ. Опираясь на общую характеристику пациентов группы РПТ, в частности, более молодой возраст и умеренную коморбидность, мы не планировали выявить существенные отклонения в функциональные характеристики сердца, что подтвердилось данными статистического анализа.

Следует отметить, что именно Эхо-КГ была основной и наиболее доступной методикой для диагностики кардиоваскулярных осложнений, как в первые часы

поступления пациента в стационар, так и в ходе госпитализации, в связи с ограниченными возможностями использования высокотехнологических инструментальных методов (коронароангиография, магнитно-резонансная томография и т.д.) [15].

Двухлетняя выживаемость пациентов на программном гемодиализе и реципиентов почечного трансплантата, перенесших COVID-19

Во второй этап исследования были включены выжившие в ходе госпитализации по поводу НКИ пациенты. При ретроспективном анализе медицинской документации были выявлены высокие показатели летальности среди пациентов ПГД, 27 пациентов (33 %) умерли в последующие два года. Лидирующее место в структуре летальности заняли сердечно-сосудистые заболевания: ОИМ, ТЭЛА, ОНМК, фатальная декомпенсация ХСН. Среди причин летальных исходов встречались: ХСН (22 %), ОНМК (16 %), ОИМ (14%). Таким образом, в целом сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти в 56 % случаев среди пациентов, получающих лечение ПГД. Хорошо известен вклад инфекционных осложнений в структуру летальности у пациентов на ЗПТ. 22 % пациентов умерли от инфекционных осложнений, верифицированных в медицинской документации, как сепсис. В течение двух лет наблюдения смертность от НКИ оставалась высокой, и заняла третье место в структуре летальности. 12 % пациентов умерли в результате повторного заражения НКИ. В 3 % случаев причиной смерти стало некурабельное онкологическое заболевание, в 7 % случаев - причина смерти осталась неизвестной.

Результаты нашего исследования совпадают с мировыми текущими данными. Согласно данным USRDS, в 2021 году смертность от НКИ среди пациентов на ПГД оставалась высокой, и так же, как и в нашем исследовании заняла третье место в структуре летальности, уступив лидирующие позиции сердечно-сосудистой патологии и онкологическим заболеваниям [165].

Оценка кумулятивной выживаемости была проведена с помощью метода Каплана-Майера, согласно которому, двухлетняя выживаемость у пациентов на

программном гемодиализе составила 45 %. Доковидные показатели пятилетней выживаемости пациентов в европейских странах, получающих лечение ПГД, находились на уровне 39,3% для пациентов в возрасте 65-74 лет и 21,3% для лиц старше 75 лет. При этом, наибольшее количество смертей приходится на первый год после начала проведения диализа [133].

РПТ имеют более благоприятный прогноз кумулятивной выживаемости в сравнении с группой ПГД. В течение двух лет наблюдения после перенесенной НКИ умерли 2 пациента (4%). Один пациент скончался от ОНМК, у второго пациента причина смерти осталась неизвестной. Двухлетняя кумулятивная выживаемость у РПТ составила 81 %. У большинства пациентов сохранялась стабильная, удовлетворительная функция трансплантата. У троих пациентов, перенесших НКИ, отмечалась возвратная ТХПН. По данным биопсии трансплантата у одного пациента выявлена ТМА (основное заболевание аГУС), у второго пациента были выявлены признаки хронического гуморального отторжения, в третьем случае - выполнена трансплантатэктомия по поводу злокачественного новообразования ПТ. Одному из этих пациентов проведена ретрансплантация, остальные продолжили лечение гемодиализом. Таким образом, согласно полученным данным выживаемость РПТ, перенесших НКИ остается ниже доковидных значений. Эти показатели соответствуют общемировым тенденциям [165], однако для более объективной оценки выживаемости РПТ требуются дальнейшие популяционные исследования. Согласно данным А. В. Пинчука и соавт. (с 2007 – 2019 гг.), годовичная выживаемость реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки составила 98 и 97%; 5-летняя – 98 и 93% соответственно (метод Каплана-Майера), что превышает таковую в нашем исследовании и закономерно объясняется осложнениями COVID-19 [27].

ВЫВОДЫ

1. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, характеризуется тяжелым течением с высокой госпитальной летальностью (33,9%), частым развитием осложнений, требующих наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии. У пациентов на гемодиализе с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и кардиоваскулярными событиями, развившимися в ходе госпитализации, частота неблагоприятного исхода достоверно выше ($p=0,018$, $p < 0,0001$ соответственно).

2. У реципиентов почечного трансплантата показатели госпитальной летальности превышают таковые в общей популяции (15,1%, 3% соответственно), но ниже в сравнении с пациентами, получающими программный гемодиализ. Прогноз заболевания у реципиентов почечного трансплантата ассоциировался с выраженностью COVID-ассоциированного легочного повреждения и дисфункцией почечного трансплантата, но не с тяжестью коморбидного фона (для тяжести поражения легких по КТ $p < 0,0001$, для протеинурии $\geq 0,6$ г/л ОШ 13,87; ДИ 2,35 – 61,74; возрастание уровня креатинина от исходных значений на 50 и более мкмоль/л ОШ 5,83; ДИ 1,08 – 33,38).

3. Предикторами неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, являются наличие при поступлении высокого уровня коморбидности (индекс Charlson ≥ 7 баллов), тяжелого клинического состояния (News 2 ≥ 5 баллов), 3–4 степень поражения легких по данным компьютерной томографии, гипергликемии натощак ≥ 7 ммоль/л, соотношение уровней СРБ/альбумин ≥ 3 , лимфопения $\leq 0,8 \times 10^9$ /л, наличие хронической сердечной недостаточности.

4. Предикторами неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у реципиентов почечного трансплантата при поступлении являются наличие тяжелого клинического состояния (NEWS2 ≥ 5 баллов), гипергликемия натощак ≥ 7 ммоль/л, уровень протеинурии $\geq 0,6$ г/л, возрастание уровня креатинина более, чем на 50 мкмоль/л от исходных значений, отношение уровней СРБ/ альбумин ≥ 2 .

5. Двухлетняя выживаемость у реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, превышает таковую у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (81% и 45 % соответственно).

6. Разработанная модель риска неблагоприятного исхода для пациентов на программном гемодиализе, включающая: тяжесть коморбидного фона (индекс Charlson) ≥ 7 ; 3–4 степень поражения легких по данным КТ; News2 ≥ 5 баллов; соотношение уровней СРБ к альбумину ≥ 3 ; уровень лимфоцитов $\leq 0,8 \times 10^9$ /л обладает высокой эффективностью с общей предсказательной ценностью 90 %.

7. Разработанная модель риска неблагоприятного исхода для реципиентов почечного трансплантата, включающая: тяжесть клинического состояния (News2 ≥ 5 баллов), соотношение уровней СРБ к альбумину ≥ 2 , увеличение уровня креатинина более, чем на 50 мкмоль/л от исходных значений, уровень протеинурии $\geq 0,6$ г/л обладает высокой эффективностью с общей предсказательной ценностью 91%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, получающие лечение программным гемодиализом и реципиенты почечного трансплантата составляют группу риска неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

2. Для прогнозирования течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом рекомендовано определить тяжесть клинического состояния по шкале NEWS2 при поступлении в стационар, показатель индекса коморбидности Charlson, степень поражения легких по данным КТ, соотношение СРБ/альбумин, уровень лимфоцитов.

3. С использованием полученных результатов и разработанной для пациентов на программном гемодиализе математической модели рассчитать значение прогностического показателя Y . При значении Y от 0 до 0,5 дальнейшее наблюдение и лечение пациента рекомендовано в отделении общего профиля; от 0,5 до 1 – осуществить транспортировку пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

4. В течение первых 48 часов после поступления в стационар (или в ближайший междиализный день) пациенту на программном гемодиализе рекомендовано провести эхокардиографическое исследование. При величине фракции выброса левого желудочка $< 50 \%$ и повышении систолического давления в легочной артерии ≥ 30 мм рт. ст. рекомендовано осуществлять дальнейшее наблюдение и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

5. Для прогнозирования течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у реципиентов почечного трансплантата рекомендовано определить тяжесть клинического состояния по шкале NEWS2

при поступлении в стационар, соотношение СРБ/альбумин, разницу возрастания креатинина от исходных значений, уровень протеинурии.

6. С использованием полученных результатов и разработанной для реципиентов почечного трансплантата математической модели рекомендовано рассчитать значение прогностического показателя Y . При значении Y от 0 до 0,5 дальнейшее наблюдение и лечение пациента рекомендовано в отделении общего профиля; от 0,5 до 1 – осуществить транспортировку пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВФ – артерио-венозная фистула
- АГ – артериальная гипертония
- АГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АР – аортальная регургитация
- АТП – аллотрансплантация трупной почки
- ВБП – вирусно-бактериальная пневмония
- ГД – гемодиализ
- ГНАС – гипертонический нефроангиосклероз
- ГН – гломерулонефрит
- ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИМТ – индекс массы тела
- ИКР – интерквартильный размах
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- ИСТ – иммуносупрессивная терапия
- ИЭ – инфекционный эндокардит
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- КАГ – коронарография
- КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока
- КВС – кардиоваскулярное событие
- КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

КСО – конечно-систолический объем

ЛГ – легочная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛР – регургитация клапана легочной артерии

МЖП – межжелудочковая перегородка

МР – митральная регургитация

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НЭ – нефропатия неясной этиологии

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОЛП – объем левого предсердия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения

Онко/забол. – онкологическое заболевание без признаков рецидива и прогрессирования

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКТ – прокальцитонин

ПП – правое предсердие

ПЖ – правый желудочек

ППТ – площадь поверхности тела

РПТ – реципиенты почечного трансплантата

СВ – сердечный выброс

СДЛА – систолическое давление легочной артерии

СИ – сердечный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С –реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТР – трикуспидальная регургитация

ТПН – терминальная почечная недостаточность

тЦВК – туннелированный центральный катетер

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦГД – центральная гемодинамика

ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

СС I– индекс коморбидности Charlson

NEWS – National Early Warning Score

Рсг – креатинин плазмы

TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана

Список литературы

1. Алексеева, Е. И. COVID-19 индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов / Е. И. Алексеева, Р. Ф. Тепаев, И. Ю. Шилькрот [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76. – №1. – С. 51–66.
2. Андрусев, А. М. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А. М. Андрусев, Н. Г. Перегудова, М. Б. Шинкарев, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2022. – № 24 – №4. – С. 555–565.
3. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) - Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации [Электронный ресурс]. – URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 (15.11.23).
4. Бегова, М. Р. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 / М. Р. Бегова, С. В. Нетесов, Ю. С. Аульченко // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т. 38. – № 2. – С. 51–58.
5. Бойцов, С. А. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19/ С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 4–14.
6. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Электронный ресурс]. – URL: https://minzdrav.midural.ru/uploads/COVID_method_view.pdf. (28.08.23).
7. Галкин, А. А. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) / А. А. Галкин, В. С. Демидова // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134. – № 4. – С. 377–394.
8. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]. –

URL: <https://ru.readkong.com/page/globalnyy-doklad-po-diabetu-world-health-organization-1599058> (06.11.23).

9. Готье, С. В. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент» / С. В. Готье, А. О. Шевченко, О. М. Цирульникова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 3. – 8–17.
10. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25–№3. – С. 8–30.
11. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 8–31.
12. Данович, Г. М. Трансплантация почки: руководство / Г. М. Данович; пер. с англ.; под ред. Я. Г. Мойсюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 40 с.
13. Зелтынь-Абрамов, Е. М. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заместительная почечная терапия (программный гемодиализ) / Е. М. Зелтынь-Абрамов, А. Ю. Земченков // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22 – №2. – С. 237–251.
14. Зелтынь-Абрамов, Е.М. Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов / Е. М. Зелтынь-Абрамов, Н. Г. Потешкина, А. М. Андрусев, Н. И Белавина, Н. В. Соколова // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18. – № 1 – С. 69–75.
15. Зелтынь-Абрамов, Е. М. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с Covid-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность. Опыт одного центра / Е. М. Зелтынь-Абрамов, Н. И. Белавина, Н. Ф. Фролова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, спец.выпуск 2020. – С. 9–20.

16. Зелтынь-Абрамов, Е. М. Covid-19 ассоциированные поражения сердца у пациентов на программном гемодиализе. Серия клинических наблюдений и краткий обзор литературы / Е. М. Зелтынь-Абрамов, Н. И. Белавина, Н. Ф. Фролова, В. В. Варясин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22 (Спецвыпуск). – С. 21–32.
17. Зелтынь-Абрамов, Е.М. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек / Е. М. Зелтынь-Абрамов, М. А. Лысенко, Н. Ф. Фролова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 1, № 24. – С. 7–31.
18. Зубкин, М.Л. Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода / М. Л. Зубкин, И. Г. Ким, Н. Ф. Фролова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 489–498.
19. Кичигин, В. А. Выживаемость пациентов, получающих программный гемодиализ (обзор) / В. А. Кичигин, О.В. Ких, Т.А. Волкова [и др.] // Клиническая и профилактическая медицина. – 2018. – №1. – С. 22–35.
20. Клочкова, Н. Н. Влияние уровня гликемии на течение COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек в исходе диабетической нефропатии / Н. Н. Клочкова, М. А. Лысенко, Т. Н. Маркова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 530–531.
21. Котенко, О. Н. Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / О. Н. Котенко, Л. Ю. Артюхина, Н. Ф. Фролова, Е. С. Столяревич // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 69–74.
22. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов, ДЗМ ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий города Москвы» Минздрав России, Москва 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://niioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf> (дата обращения)

23. Маев, И.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления / И. В. Маев, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 8. – С. 4–11.
24. Маркова, Т. Н. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Т. Н. Маркова, М. А. Лысенко, А. А. Иванова, Е. С. Павлова, А. А. Пономарева, В. В. Чибисова, Т. К. Исаев, Д. О. Синявкин, А. М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24 – № 3. – С. 222 – 230.
25. Методические рекомендации: организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 28.05.2020 № 2 [Электронный ресурс]. – URL:
https://remedium.ru/legislation/law/Methodicheskie_rekomendatsii_organizatsiya_okazaniya_a_meditainskoj_pomoshchi_beremennym_rozhenitsam (дата обращения).
26. Новикова, М.С. Смертность среди реципиентов почечного трансплантата с SARS-CoV-2: систематический обзор и мета-анализ когорт и клинических регистров / М. С. Новикова, Л. О. Минушкина, О. Н. Котенко [и др.] // Клиническая нефрология. – 2023. – Т. 1. – С. 13–20.
27. Пинчук, А. В. Анализ выживаемости реципиентов и трансплантатов после первичной и повторной трансплантации почки / А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина, И. В. Дмитриев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23 – № 3. 2 – С. 21–29.
28. Фролова, Н. Ф. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом / Н. Ф. Фролова, И. Г. Ким, А. И. Ушакова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – № 1. – С.14–23.
29. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.04.2022).
30. Abu, Jawdeh B. G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Outcomes, Immunosuppression Management, and Operational Challenges / B.G. Abu Jawdeh // Adv Chronic Kidney Dis. – 2020. – Vol. 27. – № 5. – P. 383–389.

31. Akalin, E. Covid-19 and kidney transplantation / E. Akalin, Y. Azzi, R. Bartash [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 – № 25. – P. 2475–2477.
32. Alberici, F. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia / Alberici F., Delbarba E., Manenti C. [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 97 – № 6 – P. 1083–1088
33. Alfishawy, M. COVID-19 Mortality in Transplant Recipients / M. Alfishawy, A. Elbendary, M. Mohamed, M. Nassar // *Int J Organ Transplant Med.* – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 145–162.
34. Azkur, A. K. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A. K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75 – № 7. – P. 1564–1581.
35. Baigent, C. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure / C. Baigent, K. Burbury, D. Wheeler [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – № 9224. – P. 147–52.
36. Bajpai, D. Clinical Course and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients / D. Bajpai, S. Deb, S. Bose [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2022. – Vol. 32 – № 5 – P. 467–475.
37. Betjes, M. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease / M. Betjes // *Nat Rev Nephrol.* – 2013. – Vol. 9 – P. 255–265.
38. Bode, B. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States [published correction appears in *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jun 10;:1932296820932678] / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – Vol. 14 – № 4. – P. 813–821.
39. Bruminhent, J. Impact of Cytomegalovirus Serostatus on Allograft Loss and Mortality Within the First Year After Kidney Transplantation: An Analysis of the National Transplant Registry / J. Bruminhent, T. Dajsakdipon, A. Ingsathit [et al.] // *Transplant Proc.* – 2020. – Vol. 52 – № 3. – P. 829–835.
40. Caballero, A. E. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus / A.E. Caballero, A. Ceriello, A. Misra [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2020. – Vol. 34 – №9. – P. 107671.

41. Cai, Y. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history / Y. Cai, S. Shi, F. Yang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 169:108437.
42. Chan, L. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha[et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2021. – Vol. 32 – №1 – P. 151–160.
43. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *J Chronic Dis.* – Vol. 40 – № 5 – P. 373–383.
44. Chaudhri, I. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 / I. Chaudhri, R. Moffitt, E. Taub [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2020. – Vol. 45 – № 6. – P. 1018–1032.
45. Chen, C. Hypoalbuminemia - An Indicator of the Severity and Prognosis of COVID-19 Patients: A Multicentre Retrospective Analysis / C. Chen, Y. Zhang, X. Zhao [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2021. – Vol. 14 – P. 3699–3710.
46. Cheng, Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 97 – № 5. – P.829–838.
47. Clark, I. A. The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol* / I. A. Clark // *Immunol Cell Biol.* – 2007. – Vol. 85 – № 4. – P. 271–273.
48. Covino, M. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores / M. Covino, C. Sandroni, M. Santoro [et al.] // *Resuscitation.* – 2020. – Vol. 156 – P.84–91.
49. Cravedi, P. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium / P. Cravedi, S. S. Mothi, Y. Azzi // *Am J Transplant.* – 2020. – Vol. 20. – №11. – P. 3140–3148.
50. Cron, R. Q. Cytokine Storm Syndrome / R. Q. Cron, G. Goyal, W. W. Chatham // *Annu Rev Med.* – 2023. – Vol. 74 – P. 321–337.
51. de Jager, D. J. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis / D. J. de Jager, D. C. Grootendorst, K.J. Jager [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 28. – № 16. – P. 1782–9.

52. Delshad, M. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19 / M. Delshad, N. Tavakolinia, A. Pourbagheri-Sigaroodi [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 95 – P. 107586.
53. Demir, E. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic / E. Demir, Z. A. Ucar, H. Dheir [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2022. – Vol. 23. – №1. – P. 183–194.
54. Devine, P. A. Cardiovascular risk in renal transplant recipients / P. A. Devine, A. E. Courtney, A. P. Maxwell // *J Nephrol.* – 2019. – Vol. 32. – 3. – P. 389–399.
55. Dogas, T. COVID-19 in kidney transplant recipients; a DALMATIAN single-center experience / T. Dogas, T. Brkovic, I. Novak, J. Radic // *TherApher Dial.* – 2023. – Vol. 27. – № 1. – P. 107–116.
56. Doyen, D. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes / D. Doyen, P. Mocerri, D. Ducreux, J. Dellamonica // *Lancet.* – 2020.
57. Elsoukkary, S. S. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience / S. S. Elsoukkary, M. Mostyka, A. Dillard [et al.] // *Pathobiology.* – 2021. – Vol. – 88. – №1. – P. 56–68.
58. England, J. T. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes / J. T. England, A. Abdulla, C. M. Biggs [et al.] // *Blood Rev.* – 2021. – Vol. 45.
59. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 62.
60. Falasca, L. Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and Without Comorbidities / L. Falasca, R. Nardacci, D. Colombo [et al.] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222 – № 11 – P. 1807–1815.
61. Fathi, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities / N. Fathi, N. Rezaei // *Cell Biol Int.* – 2020. – Vol. 44 – №9. – P. 1792–1797.
62. Fernández-Ruiz, M. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain / M. Fernández-Ruiz, A. Andrés, C. Loinaz [et al.] // *Am J Transplant.* – 2020. – Vol. 20 – №7 – P. 1849–1858.

63. Ferrara, J. L. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 / J. L. Ferrara, S. Abhyankar, D. G. Gilliland // *Transplant Proc.* – Vol. 1993 – № 25 (1 Pt 2) – P. 1216–1217.
64. First, M. R. Hypertension after renal transplantation / First M. R., Neylan J. F., Rocher L. L. [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1994. – Vol. 4. – № 8. – P. 30–36.
65. Fisher, M. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2020. – Vol. 31 – № 9. – P. 2145–2157.
66. Flythe, J. E. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States / J.E. Flythe, M.M. Assimon, M.J. Tugman [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2021. – Vol. 77. – № 2. – P. 190–203.
67. Fu, L. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80 – P. 656–665.
68. Gallo, Marin B. Predictors of COVID-19 severity: A literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine // *Rev Med Virol.* – 2021. – Vol. 31 – №1 – P. 1–10.
69. Gidari, A. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection / A. Gidari, G.V. S. De Socio, D. Sabbatini [et al.] // *Infect Dis (Lond).* – 2020. – Vol. 5 – №10 – P. 698–704.
70. Goicoechea, M. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain / M. Goicoechea, L. A. Sánchez Cámara, N. Macías [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98 – №1. – P. 27–34.
71. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 380 – P. 160–165.
72. Gupta, N. The stimulation of thrombosis by hypoxia / N. Gupta, Y.Y. Zhao, C. E. Evans // *Thromb Res.* – 2019. – Vol. 181. – P. 77–83.
73. Gupta, S. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 / S. Gupta, S. G. Coca, L. Chan [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2021. –

Vol. 32 – №1. – P. 161–176.

74. Guzzi, F. Urinary Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Acute Kidney Allograft Rejection: A Systematic Review / F. Guzzi, L. Cirillo, E. Buti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 – № 18. – P. 6889.
75. Hatle, L. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound / L. Hatle, B. A. Angelsen, A. Tromsdal // *Br Heart J.* – 1981. – Vol. 45 – № 2. – P.157–165.
76. He, J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis / J. He, Y. Guo, R. Mao, J. Zhang // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93 – №2 – P. 820–830.
77. He, Z. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets / Z. He, C. Zhao, Q. Dong [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2005. – Vol. 9 – № 6. – P. 323–330.
78. Hemmelgarn, B. R. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD / B. R. Hemmelgarn, B. J. Manns, H. Quan, W. A. Ghali // *Am J Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – № 1. – 125–132.
79. Herlekar, R. Hypoalbuminaemia in COVID-19 infection: A predictor of severity or a potential therapeutic target?. / R. Herlekar, A. Sur Roy, M. Matson // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93– № 1. – P. 83 – 84.
80. Hsu, C. M. COVID-19 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. – Vol. 77. – № 5. – P. 748–756.
81. Hu, H. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang // *EurHeart J.* – 2020. – Vol. 190 – P. 1754
82. Huang, J. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity / J. Huang, A. Cheng, R. Kumar [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92 – № 10. – P. 2152–2158.
83. Huang, K. J. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients / K. J. Huang, I. J. Su, M. Theron [et al.] // *J Med Virol.* – 2005. – Vol. 75 – №2. – P. 185–194.

84. Iglay, K. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus / K. Iglay, H. Hannachi, P. Joseph Howie [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2016. – Vol. 32 – № 7. – P. 1243–1252.
85. International Society of Nephrology. ISN Global Health Atlas. 2019 [electronic resource]. – URL: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas> (2021).
86. Israni, A. K. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study / A. K. Israni, J. J. Snyder, M. A. Skeans [et al.] // *Am J Transpl*. – 2010. – Vol. 10. – № 2. – P. 338–353.
87. Jager, K. J. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases / K.J. Jager, C. Kovesdy, R. Langham // *Nephrol Dial Transplant*. – 2019. – Vol. 34 – №11. – P.1803–1805
88. Jager, K. J. 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 [et al.] // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 98. – № 6. – P. 1540–1548.
89. Jamshaid, F. Novel non-invasive biomarkers diagnostic of acute rejection in renal transplant recipients: A systematic review / F. Jamshaid, S. Froghi, P. D. Cocco, F. J. Dor // *Int. J. Clin. Pract*. – 2018. – Vol. 72: e13220.
90. Jdiaa, S. S. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews / S. S. Jdiaa, R. Mansour, A. El Alayli [et al.] // *J Nephrol*. – 2022. – Vol. 35. – № 1. – P. 69–85.
91. Jensen, M.D. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D.Jensen, D.H.Ryan, C.M.Apovian [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (25 Suppl 2) – P. 102–138.
92. Kalligeros, M. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019 / M. Kalligeros, F. Shehadeh, E. K. Mylona [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28 – № 7 – P. 1200–1204.

93. Karras, A. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study / A. Karras, M. Livrozet, H. Lazareth // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. 514–521.
94. Kasiske, B. L. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation / B. L. Kasiske, H. A. Chakkerla, J. Roel // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – № 9. – P. 1735–1743.
95. Kasiske, B. L. Hypertension after kidney transplantation / B. L. Kasiske, S. Anjum, R. Shah [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – № 6. – P. 1071–1081.
96. Kim, I. C. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient / I. C. Kim, J. Y. Kim, H. A. Kim, S. Han // *EurHeart J.* – 2020. – Vol. 41 – № 19. – P. 1859.
97. Klok, F. A. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *ThrombRes.* – 2020. – Vol. 20. – P. 30120-1.
98. Kochi, A. N. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 / A. N. Kochi, A. P. Tagliari, G.B. Forleo [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1111.
99. Kolhe, N. V. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study / N. V. Kolhe, R. J. Fluck, N. M. Selby, M. W. Taal // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17 – №10.
100. Korakas, E. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes / E. Korakas, I. Ikonomidis, F. Kousathana [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. – 319 №1 – P. E105–E109.
101. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy // *Kidney Int Suppl.* – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 7 – 11.
102. Kremer, D. A. systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned / D. Kremer, T.T. Pieters, M.C. Verhaar, S.P. Berger, S.J.L Bakker, A.D. van Zuilen, J.A. Joles, R.W.M. Vernooij, B.W.M. van Balkom // *Am J Transplant.* – 2021. – Vol. 21. – №12. – P. 3936–39452.
103. La Milia, V. COVID-19 Outbreak in a Large Hemodialysis Center in Lombardy, Italy / V. La Milia, G. Bacchini, M. C. Bigi [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2020. – Vol. 5 – №

7 – P. 1095–1099.

104. Larici, A. R. COVID-19 pneumonia: current evidence of chest imaging features, evolution and prognosis / A. R. Larici, G. Cicchetti, R. Marano [et al.] // *Chin J Acad Radiol.* – 2021. – Vol. 4. – №4. – P. 229–240.

105. Le, R. Q. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* / R. Q. Le, L. Li, W. Yuan [et al.] // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23 – №8 – P. 943–947.

106. Li C. An Analysis on the Clinical Features of MHD Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. 2020 / C. Li, M. Min Yonglong, T. Can. [et al.] [Electronic resource]. – URL: [rs.3.rs-18043/v1https://www.researchsquare.com/article/rs-18043/v1](https://www.researchsquare.com/article/rs-18043/v1) (15.11.2023).

107. Li, M. Y. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* / M. Y. Li, L. Li, Y. Zhang [et al.] // *Infect Dis Poverty.* – 2020. – Vol. 9 № 1. – P. 45.

108. Liu, Q. Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of 12 COVID-19 autopsy cases / Q. Liu, Y. Shi, J. Cai [et al.] // *Natl Sci Rev.* – 2020. – Vol. 7 – № 12 – P. 1868–1878.

109. Long, A. N. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection / A. N. Long, S. Dagogo-Jack // *Journal of Clinical Hypertension.* – 2016. – Vol. 13 – №4 – P. 244–251.

110. Loomba, R.S. Serum biomarkers for prediction of mortality in patients with COVID-19 / R.S. Loomba, E.G. Villarreal, J.S. Farias [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 2022. – Vol. 59 – № 1. – P. 15–22.

111. Louie, J. K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California / J.K. Louie, M. Acosta, K. Winter [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – № 17. – P.1896–1902.

112. Mahalingasivam, V. Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation / V. Mahalingasivam, A. Craik, L. A. Tomlinson, L. Ge, L. Hou, Q. Wang, K. Yang, D.G. Fogarty, C. A. Keenan // *Kidney Int Rep.* – 2021. – Vol. 6. –№1. – 24–45.

113. Manuel, O. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients / O. Manuel, F. López-Medrano [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2014. – Vol. 20 – № 7. – P. 102–8.
114. Maroldi, R. Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? / P. Rondi, G. M. Agazzi, M. Ravanelli [et al.] // *Eur Radiol.* – 2021. – Vol. 31. – №6. – P. 4016–4022.
115. Marshall, R. J. Glycemic Variability in Diabetes Increases the Severity of Influenza / R. J. Marshall, P. Armart, K. D. Hulme [et al.] // *mBio.* – 2020. – Vol. 11 – № 2.
116. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function / K. Masutani // *Nephrology.* – 2018. – Vol. 2 – P. 31–37.
117. Matsushita, K. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. vander Velde [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – № 9731. – P. 2073–2081.
118. Matsushita, K. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data / K. Matsushita, J. Coresh, Y. Sang, J. Chalmers [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3. – № 7. – P. 14–25.
119. Melo, A. K. G. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis / A.K.G. Melo, K.M. Milby, M.A. Caparroz [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16 – № 6. – P. 0253894.
120. Mohamed, M. M. B. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans / M. M. B. Mohamed, I. Lukitsch, A. E. Torres-Ortiz [et al.] // *Kidney 360.* – 2020. – Vol. 1 – № 7. – P. 614–622.
121. Mohamed, M. M. B. Proteinuria in COVID-19 / M. M. B. Mohamed, J. C. Q. Velez // *Clin Kidney J.* – 2021. – Vol. 14 (Suppl 1) – P. 40– 47.
122. Moser, J. S. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses / J. S. Moser, A. Galindo-Fraga, A.A. Ortiz-Hernández [et al.] // *Influenza Other Respir Viruses.* – 2019. – Vol. 13 – № 1 – P. 3–9.

123. Mosquera-Sulbaran, J. A. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis / J. A. Mosquera-Sulbaran // *Trop Med Infect Dis.* – 2021. – Vol. 31 – №6.
124. Muntner, P. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study / P. Muntner, A. Anderson, J. Charleston // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 55 – P. 441–451.
125. Myrstad, M. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study / M. Myrstad, H. Ihle-Hansen, Tveita A. A. [et al.] // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2020. – Vol. 28 – №1. – P. 66.
126. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29 – № 4. – P. 277–314.
127. Nair, V. COVID-19 in kidney transplant recipients / V. Nair, N. Jandovitz, J. S. Hirsch [et al.] // *Am J Transplant.* – 2020. – Vol. 20 – № 7. P. 1819–1825.
128. Nava-Muñoz, Á. COVID-19 pneumonia: Relationship between initial chest X-rays and laboratory findings / Á. Nava-Muñoz, S. Gómez-Peña, M.E. Fuentes-Ferrer, B.Cabeza, A. Victoria, A. Bustos // *Radiologia.* – 2021. – Vol. 63. – № 6. – P. 484–494.
129. Noordzij, M. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon / M. Noordzij, K. J. Jager // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – № 1. –P. 12–4.
130. Nukovic, J. A. Brixia Chest X-ray Score, Laboratory Parameters and Vaccination Status for Prediction of Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients / J. A. Nukovic, V. Opancina, N. Zdravkovic // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 20. – № 12 – P. 2122.
131. Ortiz, A. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure / A. Ortiz, A. Covic, D. Fliser [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383 – № 9931. – P.1831–1843.
132. Pereira, M. R. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter / M. R. Pereira, S. Mohan, D. J. Cohen [et al.] // *Am J Transplant.* – 2020. – Vol. 20 – №7. – P. 1800–1808

133. Pippias, M. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report / M. Pippias, V. S. Stel, J. M. Abad Diez [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2015. – Vol. 8 – № 3. – 248–261.
134. Pranata, R. 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 Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2020. – Vol. 21. – № 2: 1470320320926899
135. Prevention CfDCa People at High Risk For Flu Complications. 2018. [electronic resource]. – URL: [Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.](#) (2023).
136. Prieto-Pérez, L. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection / L. Prieto-Pérez, J. Fortes, C. Soto [et al.] // *Mod Pathol.* – 2020. – Vol. 33 – № 11. – P. 2139–2146.
137. Rabbani, G. Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19 / G. Rabbani, S.N. Ahn // *Int J Biol Macromol.* – 2021. – Vol. 193 (Pt A) – P. 948–955.
138. Rajpal, A. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes / A. Rajpal, L. Rahimi, F. Ismail-Beigi // *J Diabetes.* – 2020. – Vol. 12 – № 12. – P. 895–908.
139. Rangaswami, J. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies / J. Rangaswami, R. O. Mathew, R. Parasuraman [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 760–773.
140. Rathore, S. S. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis / S. S. Rathore, S. Oberoi, K. Iqbal [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2022. – Vol. 32 – № 6 – P. 2390.
141. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 17 – № 4. – P. 412.

142. Richardson, S. 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. – Vol. 323. – № 20. – P. 2052–9.
143. Rombolà, G. COVID-19 and dialysis: why we should be worried / G. Rombolà, F. Brunini // J Nephrol. – 2020. – Vol. 33 – №3 – P. 401–403.
144. Royal College of Physicians NEWS2 and deterioration in COVID-19 [electronic resource]. – URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19> (2020).
145. Rudski, L. G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2010 – Vol. 23 – P. 685–713.
146. Schlesinger, S. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis / S. Schlesinger, A. Lang, N. Christodoulou [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66. – P. 1395–1412.
147. Seiglie, J. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19 / J. Seiglie, J. Platt, S. J. Cromer [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 – №12 – P. 2938–2944.
148. Semiz, S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? / S. Semiz // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12 – P. 1038908.
149. Singh, A. K. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19 / A.K. Singh, R. Singh // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 167 – P. 108382.
150. Singh, A. K. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. K. Singh, C. L. Gillies, R. Singh [et al.] // Diabetes ObesMetab. – 2020. – Vol. 22. – № 10. – P. 1915–1924.

151. Singh, N. Biomarkers of rejection in kidney transplantation / N. Singh, H. Samant, A. Hawxby, M. D. Samaniego // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2019. – Vol. 24 – P. 103–110.
152. Smilowitz, N. R. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N. R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick [et al.] // *Eur Heart J.* –2021. – Vol. 42 – № 23 – P. 2270–2279.
153. 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, A. Purwiga [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol. 14 – № 6 – P. 1897–1904.
154. Soeters, P. B. Pathogenesis and Clinical Significance / P.B. Soeters, R.R. Wolfe, A. Shenkin // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2019. – Vol. 43 – №2. – P. 181–193.
155. Softeland, J. M. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A national cohort study from Sweden / J. M. Softeland, G. Friman, B. von Zur-Mühlen [et al.] // *Am J Transplant.* – 2021. – Vol. 21. – № 8 – P. 2762–2773.
156. Stevens, P. E. Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P. E. Stevens, A. Levin // *Kidney Disease Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158 – № 11. – P. 825–830.
157. Su S. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses / S. Su, G. Wong, W. Shi [et al] // *Trends Microbiol.* – 2016. – Vol. 24. – № 6. – P. 490–502.
158. Suntharalingam, G. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 / G. Suntharalingam, M. R. Perry, S. Ward [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355 – № 10. – P. 1018–1028.
159. Tavakolpour, S. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned / S. Tavakolpour, T. Rakhshandehroo, E. X. Wei, M. Rashidian // *Immunol Lett.* – 2020. – Vol. 225. – P. 31–32.
160. Tay, M. Z. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.

161. Tisoncik, J. R. Into the eye of the cytokine storm / J. R. Tisoncik, M. J. Korth, C. P. Simmons [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – Vol. 76 – № 1. – P. 16–32.
162. Tonelli M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17– №7 – P. 2034–2047.
163. Tortonese, S. COVID-19 in patients on maintenance dialysis in the Paris Region / S. Tortonese, I. Scriabine, L. Anjou [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2020. – Vol. 5 – № 9 – P. 1535–1544.
164. Tuty Kuswardhani, R. A. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / R. A. Tuty Kuswardhani, J. Henrina, R. Pranata [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* –2020. – Vol.14 – №6 – P. 2103–2109.
165. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023. [Electronic resource]. – URL: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov> (07.12.23)
166. Valeri, A. M. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19 / A. M. Valeri, S. Y. Robbins-Juarez, J. S. Stevens [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* –2020. – Vol. 31 – №7 – P. 1409–1415.
167. van Gerwen, M. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study / M. van Gerwen, M. Alsen, C. Little // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. – №2. – P. 907–915.
168. Vilchez, R. A. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients / R. A. Vilchez, J. Fung, S. Kusne // *American Journal of Transplantation.* – 2006. – Vol. 6 – № 4 – P. 177–182.
169. Wan, Y. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // *J Virology.* – 2020. – (published online).
170. Wang, S. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre

retrospective study / S. Wang, P. Ma, S. Zhang [et al.] // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63 (10). – P. 2102–2111.

171. Weiner, D. E. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial / D. E. Weiner, M. A. Carpenter, A. S. Levey [et al.] // *Am J Transplant*. – 2012. – Vol. 12. – № 9. – 2437–2445.

172. Williams, B. Evaluation of the utility of NEWS2 during the COVID-19 pandemic / B. Williams // *Clin Med (Lond)*. – 2022. – Vol. 22 – № 6 – P. 539–543.

173. Williams, B. The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation / B. Williams // *Clin Med (Lond)*. – 2022. – Vol. 22 – №6 – P. 499–505.

174. Williamson, E. J. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584 – № 7821. – P. 430–436.

175. World Health Organization [Электронный ресурс]. – URL: <https://covid19.who.int> (17.01.2024 г.).

176. World Obesity Federation. World obesity atlas 2022. (London: World Obesity Federation;) [electronic resource]. – URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=15> (2022).

177. Yang J. K. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, MY. Yuan [et al.] // *Diabet Med*. – 2006. – Vol. 23 (6). – P. 623–628.

178. Zhu, N. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 8. – P. 727–733.

179. Zhu, N. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 8. – P. 727–733.