

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Трушкин Руслан Николаевич

Официальные оппоненты:

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

Дмитриев Илья Викторович – доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, ведущий научный сотрудник научного отделения трансплантации почки и поджелудочной железы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2024 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1.

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

Автореферат разослан «_____»

2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [N. A. Zhu et al., 2020].

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом, и реципиенты почечного трансплантата формируют группу высокого риска неблагоприятного прогноза течения COVID-19 [K. J. Jager et al., 2020]. Высокая летальность среди данных пациентов связана с исходной полиморбидностью (широкой распространенностью артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета) [Е. М. Зелтынь-Абрамов и др. 2021]. 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 [L. Chan et al., 2021; N. V. Kolhe et al., 2020; N. Zhu, et al. 2020]. Гиперцитокинемия способствует формированию хронического воспалительного фона [L. Chan et al., 2021; N. V. Kolhe et al., 2020]. Персистирующий дисбаланс иммунной системы объясняет высокую частоту развития цитокинового шторма и острого респираторного дистресс синдрома у пациентов на заместительной почечной терапии [M. Vetjes, 2013; N. Kolhe et al., 2020; D. A. Kremer et al., 2021].

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 маршрутизации пациентов может способствовать снижению нагрузки на госпитальное звено системы здравоохранения [Временные методические рекомендации «Профилактика,

диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2023]. Стратификация риска наступления неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, 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 межокружного 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа является спланированным ретроспективным двухэтапным исследованием, с общей продолжительностью наблюдения 24 месяца (апрель 2020 г. – апрель 2022 г.).

На первом этапе (апрель 2020 г. – июль 2020 г.) сформирована общая когорта пациентов, в которой выделено 2 группы в зависимости от вида заместительной почечной терапии (ЗПТ). Первую группу составили 124 пациента, получающие лечение программным гемодиализом (ПГД), в возрасте от 22 до 85 лет, медиана (Me) возраста 65 [54; 73] лет, из них женщины – 49 (40,0 %). Во вторую группу вошли 53 реципиента почечного трансплантата (РПТ), в возрасте от 22 до 64 лет, Me возраста 47 [42; 58] лет, из них женщины 21 (39,6 %). Критериями включения являлись наличие терминальной почечной недостаточности, требующей проведения ЗПТ (ПГД или трансплантация почки); 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 компьютерной томографии грудной клетки (КТ ОГК); наличие результатов эхокардиографического исследования (Эхо-КГ), проведенного в первые два дня госпитализации или ближайший междиализный день среди пациентов на ПГД; определенность исхода заболевания (выздоровление или летальный исход); определенность исхода двухлетнего наблюдения. Критерии исключения: возраст менее 18 лет; беременность; лечение перитонеальным диализом (ПД); инициация лечения гемодиализом в период менее 3 месяцев до госпитализации; ранний послеоперационный период после трансплантации почки (3 месяца), наличие нефункционирующего почечного трансплантата у пациентов, получающих лечение ПГД, в случае продолжения иммуносупрессивной терапии (ИСТ); онкологическое заболевание, требующее противоопухолевого лечения в период госпитализации.

В качестве конечных точек первого этапа исследования приняты исходы заболевания (выздоровление или летальный исход). Сбор медицинских данных осуществляли с помощью анализа электронных историй болезни.

В ходе первого этапа исследования был проведен сравнительный анализ демографических, клинических характеристик и лабораторных данных, полученных при поступлении, в зависимости от исхода заболевания (выздоровление или летальный исход). Анализировались следующие переменные: *антропометрические* – пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ); *параметры, ассоциированные с хронической болезнью почек (ХБП)* – уровень креатинина (Pcr), протеинурии и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у РПТ; вид и продолжительность заместительной почечной терапии до трансплантации почки; тип сосудистого доступа, уровень альбумина плазмы; длительность диализа; *параметры, ассоциированные с COVID-19* – время «дебют-заболевания- госпитализация», степень поражения легких по данным КТ ОГК, оценка клинического состояния по шкале NEWS2; *структурные и гемодинамические характеристики сердца по данным Эхо-КГ*; *лабораторные показатели* – уровень гемоглобина, лейкоцитов,

лимфоцитов, тромбоцитов, гликемии натощак до начала терапии глюкокортикостероидами, СРБ, ИЛ-6, фибриноген.

Также был проведен анализ ряда клинических данных: анамнеза заболевания, наличия сопутствующей патологии, осложнений, возникших в ходе госпитализации, причин летальных исходов за время госпитализации. В качестве показателя объективизации выраженности коморбидного статуса рассчитывался индекс коморбидности Charlson (CCI).

По средствам ROC-анализа проведен расчет пороговых значений переменных, с последующим выполнением корреляционного и однофакторного анализов. В результате определены независимые факторы риска наступления летального исхода в каждой группе. С использованием многофакторного анализа построены математические модели риска наступления летального исхода для каждой группы пациентов.

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

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

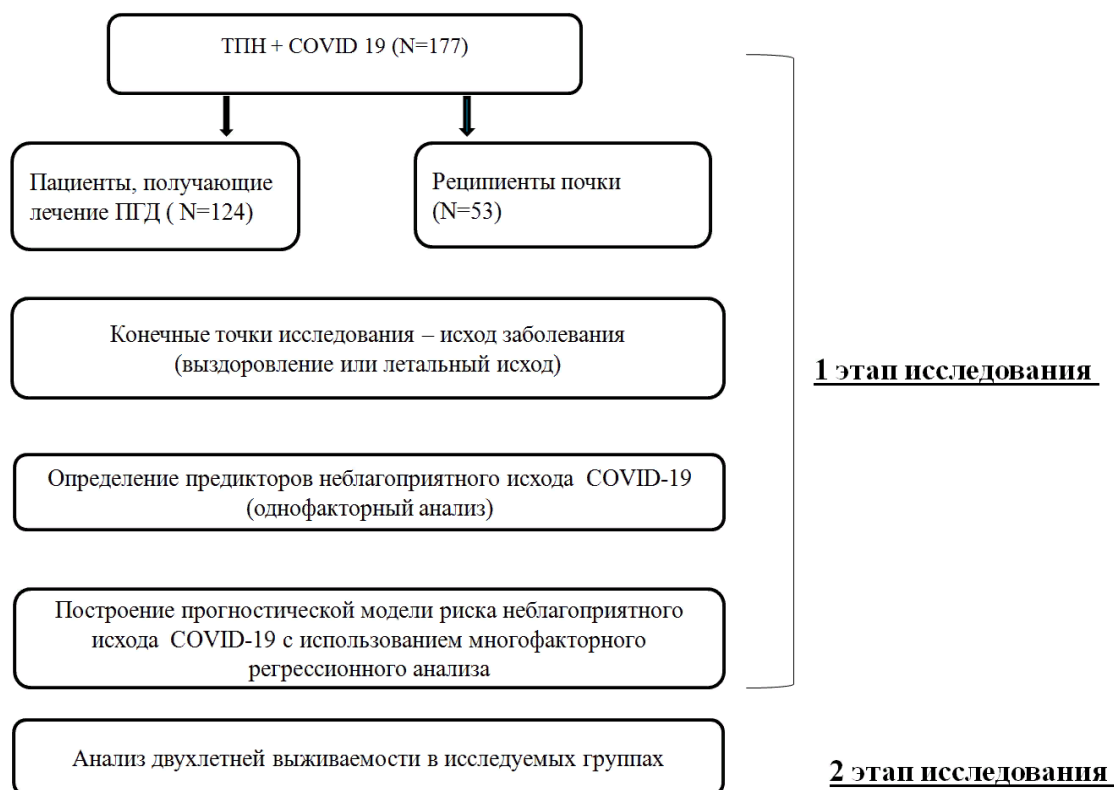


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациенты обеих групп с благоприятным исходом заболевания были включены во второй этап исследования. Включение пациента во второй этап начиналось с даты выписки из стационара, завершение наблюдения определялось датой окончания второго этапа исследования (июль 2022 г.). Конечными точками второго этапа исследования приняты: выжившие пациенты или смерть пациента от всех причин. Основываясь на полученных данных, был проведен анализа двухлетней выживаемости, методом Каплана-Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа 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 %.

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

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

Сравнительный анализ переменных, характеризующих коморбидность. Пациенты общей когорты наблюдения имели высокий уровень коморбидности – медиана ССИ составила 7 [5; 9] баллов, при этом значимо выше показатели ССИ отмечались в группе с неблагоприятным исходом: Ме 6 [5; 9] (выжившие) в сравнении с Ме 9 [6; 10] (летал. исход), $p = 0,018$.

Сравнительный анализ ХБП-ассоциированных переменных. Отмечалась тенденция, не достигшая статистической значимости, к более выраженной гипоальбуминемии среди пациентов с неблагоприятным исходом: Ме 36 [32; 39] г/л (выжившие) в сравнении с Ме 32 [31; 35] г/л (летал. исход), $p = 0,074$.

Сравнительный анализ COVID-ассоциированных переменных. В группе с летальным исходом 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: Ме 4 [3; 5] балла (выжившие) в сравнении с Ме 9,5 [6; 11] баллов (летал. исход), $p < 0,0001$.

Сравнительный анализ лабораторных параметров. Отмечалась статистически значимая разница в группах исхода в показателях СРБ, ИЛ-6, фибриногена, гликемии натощак. Ме уровня глюкозы 6,5 [5,5; 7,5] ммоль/л (выжившие) в сравнении с Ме 8,5 [5,9; 11,0] ммоль/л (летал. исход), $p = 0,0008$. Ме уровня СРБ 70 [27; 152] мг/л (выжившие) в сравнении с Ме 139 [76; 198] мг/л (летал. исход) мг/л, $p = 0,001$. Ме концентрации ИЛ-6 составила 32 [15; 54] пг/мл в сравнении с Ме 86 [55; 266] пг/мл (летал. исход), $p = 0,010$; Ме уровня глюкозы 6,5 [5,5; 7,5] ммоль/л в сравнении с Ме 8,5 [5,9; 11,0] ммоль/л (летал/исход), $p = 0,0008$. Ме показателя фибриногена 5,9 [5,0; 6,7] г/л (выжившие) в сравнении с Ме 6,4 [5,5; 7,4] г/л (летал/исход), $p = 0,020$. Выявлена тенденция к более выраженной лимфопении в группе летального исхода: Ме 0,9 [0,6; 1,3] $\times 10^9$ /л (выжившие) в сравнении с Ме 0,7 [0,5; 1,2] $\times 10^9$ /л (летал. исход), $p = 0,066$.

Сравнительный анализ структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным Эхо-КГ. Выявлена статистически значимая разница в показателях ФВЛЖ и TAPSE с преобладанием более низких значений в группе летального исхода. Ме

ФВЛЖ составила 55 [50; 60] % (выжившие) в сравнении с Me 52 [41; 55] % (летал. исход), $p = 0,044$. Me TAPSE составила 1,7 [1,7; 1,8] см в сравнении с Me 1,55 [1,5; 1,6] (летал. исход), $p = 0,045$.

Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых событий (КВС). Выявлено статистически значимое преобладание КВС в группе с летальным исходом: 2 (выжившие) в сравнении с 24 (летал/исход), $p < 0,0001$, с наибольшей частотой встречаемости острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений продемонстрировал 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.

Результаты однофакторного анализа факторов риска неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (корреляционный анализ, метод отношения шансов)

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода госпитализации проведен расчет отношения шансов для ряда показателей. Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных. Результаты анализа представлены на Рисунке 2.

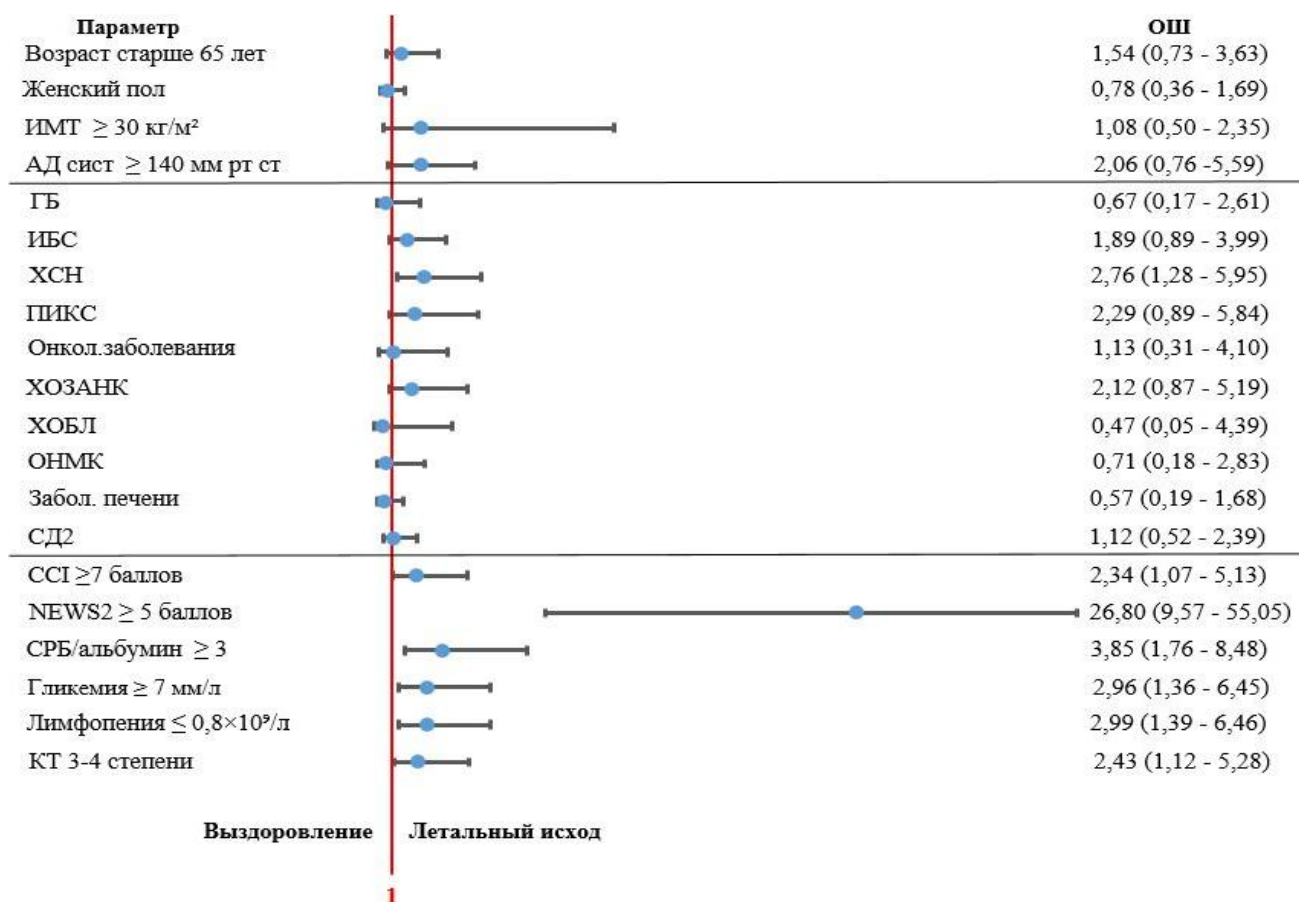


Рисунок 2 – Оценка факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, среди пациентов на программном гемодиализе

Таким образом, среди пациентов на гемодиализе выявлены следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: исходный уровень коморбидности CCI ≥ 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 ОГК (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).

Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2 = 63,37$ ($p < 0,0001$). Свободный член $B_0 = -3,8$; $B_1 = 1,0$; $B_2 = 0,6$; $B_3 = 3,5$; $B_4 = 1,0$; $B_5 = 0,9$.

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

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 $\leq 0,8 \times 10^9$ /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 90 %.

На Рисунке 3 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.

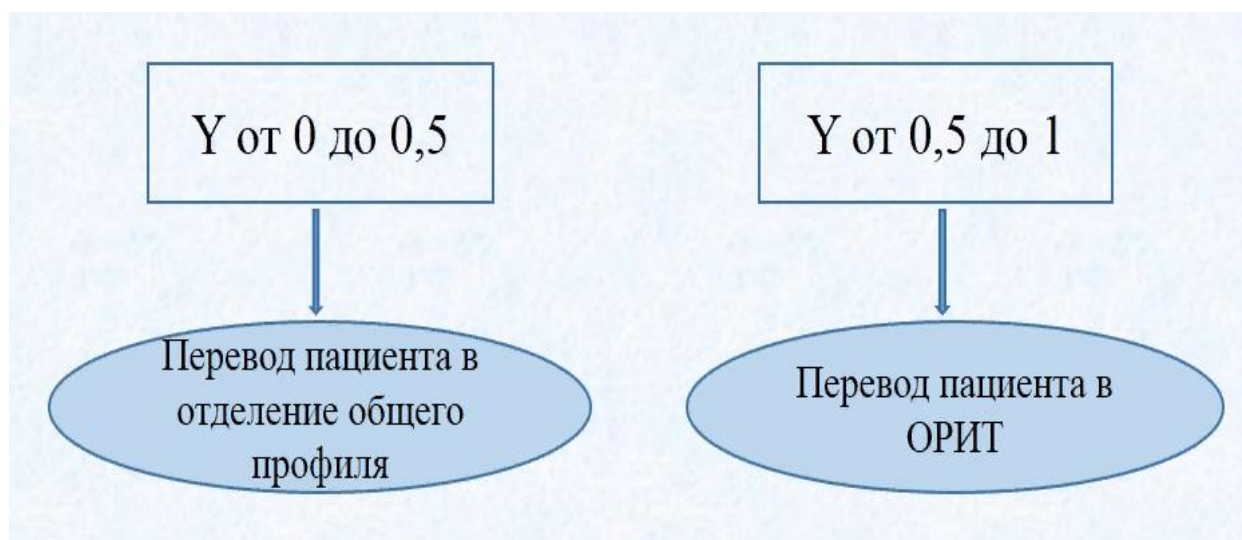


Рисунок 3 – Алгоритм выявления пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с последующей маршрутизацией

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.

Группа 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 %.

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

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 трансплантации почки и виду ЗПТ до трансплантации почки.

Сравнительный анализ переменных, характеризующих коморбидность. Пациенты общей когорты наблюдения имели умеренный индекс коморбидности, статистически значимо не отличавшийся в группах исхода: Me CCI составил 3 [2; 9] баллов (выжившие) в сравнении с Me 4 [2; 7] баллов (летал/исход), $p = 0,756$.

Сравнительный анализ ХБП-ассоциированных переменных. Сравнительный анализ исходных показателей СКФ, протеинурии, креатинина, альбумина, выявил статистически значимые различия в группах исхода: Ме СКФ составила 42,5 [24,4; 69,3] мл/мин/1,73 м² (выжившие) в сравнении с Ме 22,8 [16,3; 37,6] мл/мин/1,73 м² (летал. исход), $p = 0,036$; Ме протеинурии 0,28 [0,1; 0,52] г/л (выжившие) в сравнении с Ме 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: Ме Pcr 164 [119; 246] мкмоль/л (выжившие) в сравнении с Ме 241 [180; 353] мкмоль/л (летал. исход), $p = 0,053$. Значимых различий уровня альбумина в группах исхода выявлено не было: Ме 37 [31,5; 40] г/л в сравнении с Ме 35 [32,5; 35,5] г/л (летал. исход), $p = 0,323$.

Сравнительный анализ COVID 19-ассоциированных переменных. В группе летального исхода статистически значимо преобладали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым поражением легких (КТ 3-4 ст.): 53 % (выжившие) в сравнении с 100 % (летал/исход), $p < 0,0001$, а также более высоким баллом по шкале NEWS2 при поступлении: Ме NEWS2 3 [2; 5] балла (выжившие) в сравнении с Ме 11 [6; 12] (летал/исход) баллов, $p = 0,0007$.

Сравнительный анализ лабораторных параметров: Отмечалась статистически значимая исходная лимфопения, гипергликемия натощак и значимо повышенные показатели ИЛ-6 в группе летального исхода: Ме уровня лимфоцитов 0,8 [0,6; 1,3] $\times 10^9$ /л (выжившие) в сравнении с 0,55 $\times 10^9$ /л [0,5; 0,95] (летал. исход), $p = 0,033$; Ме уровня глюкозы крови натощак: 5,3 [4,5; 5,8] ммоль/л (выжившие) в сравнении с Ме 8,2 [6,1; 10,0] ммоль/л (летал. исход), $p = 0,001$; Ме уровня ИЛ-6 37 [27; 74] пг/мл (выжившие) в сравнении с Ме 130 [85; 324] пг/мл (летал. исход), $p = 0,045$. Присутствовала тенденция к более высоким показателям уровня СРБ в группе пациентов с неблагоприятным исходом: Ме СРБ: 56 [21; 100] мг/л (выжившие) в сравнении с Ме 88,5 [30,5; 191] мг/л (летал. исход), $p = 0,096$.

Сравнительный анализ структурных и гемодинамических характеристик сердца по данным Эхо-КТ. Отмечалась тенденция к преобладанию в группе летального исхода пациентов с более высокими показателями систолического давления в легочной артерии (СДЛА): Ме 29 [25; 36] мм рт. ст. (выжившие) в сравнении с Ме 35 [30; 41] мм рт. ст. (летал. исход), $p = 0,071$.

Сравнительный анализ частоты кардиоваскулярных событий (КВС). Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов: 2 (4,4 %) (выжившие) в сравнении с 2 (25 %) (летал. исход), $p = 0,043$, с наибольшей частотой встречаемости ОИМ.

Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений продемонстрировал статистически значимое их преобладание в группе с летальным исходом: 14 (31 %) (выжившие) в сравнении с 8 (100 %) (летал. исход), $p = 0,0003$ с наибольшей частотой встречаемости вирусно-бактериальной пневмонии.

Сравнительный анализ частоты развития дисфункции почечного трансплантата продемонстрировал наличие тенденции к ее преобладанию в группе с летальным исходом: 73 % (выжившие) в сравнении с 100 % (летал. исход), $p = 0,097$.

Результаты однофакторного анализа факторов риска неблагоприятного прогноза течения COVID-19 (корреляционный анализ, метод отношения шансов)

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода госпитализации проведен расчет ОШ для ряда показателей. Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных. Результаты анализа представлены на Рисунке 4.

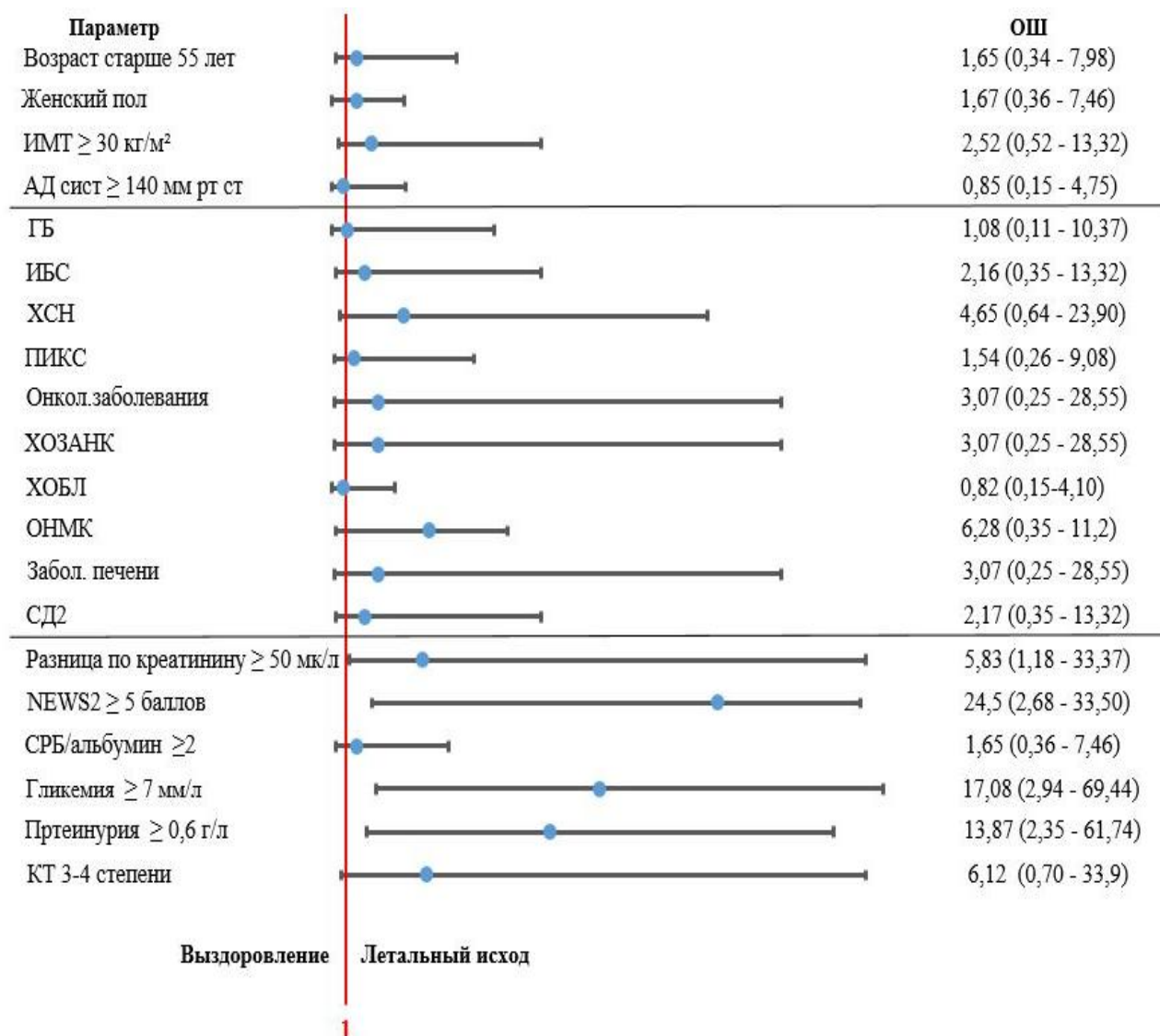


Рисунок 4 – Оценка факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, среди реципиентов почечного трансплантата

Таким образом, в группе РИТ 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).

Результаты многофакторного анализа факторов риска неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2 = 50,675$ ($p < 0,001$). Свободный член $B_0 = -5,1$; $B_1 = 0,50$; $B_2 = 1,1$; $B_3 = 2,8$; $B_4 = 2,1$.

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

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 процента верно предсказанных летальных исходов составит 75 %.

На Рисунке 5 изображена схема маршрутизации реципиентов почечного трансплантата с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в зависимости от полученных значений Y .

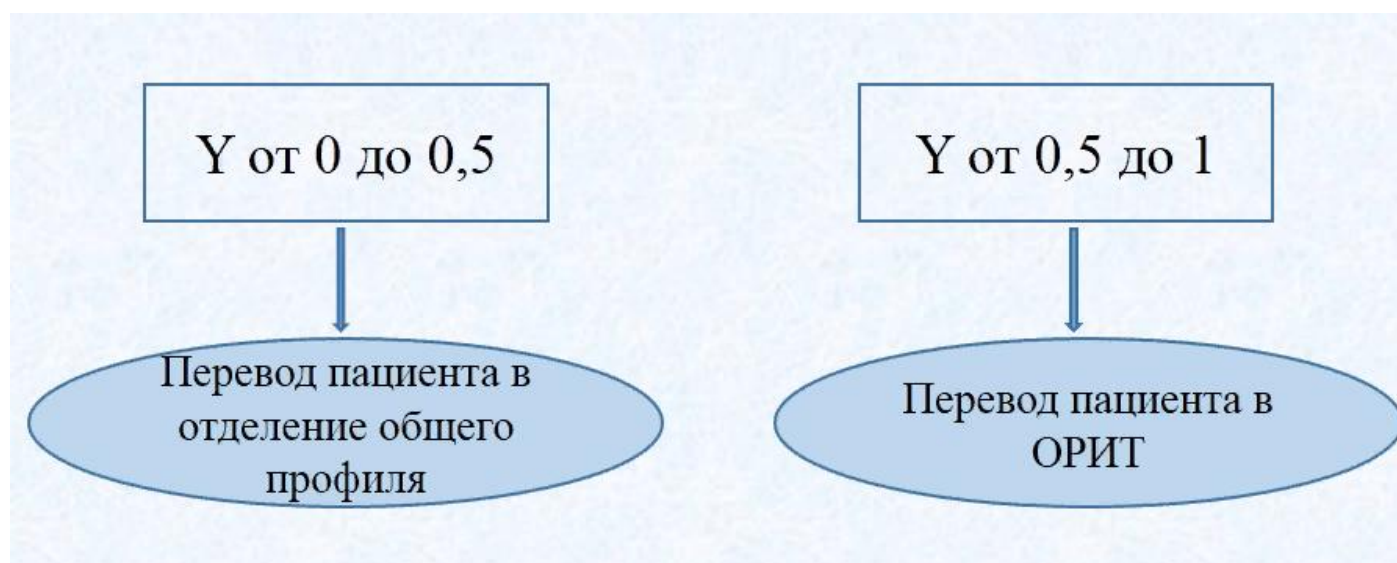


Рисунок 5 — Алгоритм выявления пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

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

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.

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

Результаты анализа двухлетней кумулятивной выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера) представлены на Рисунке 6.

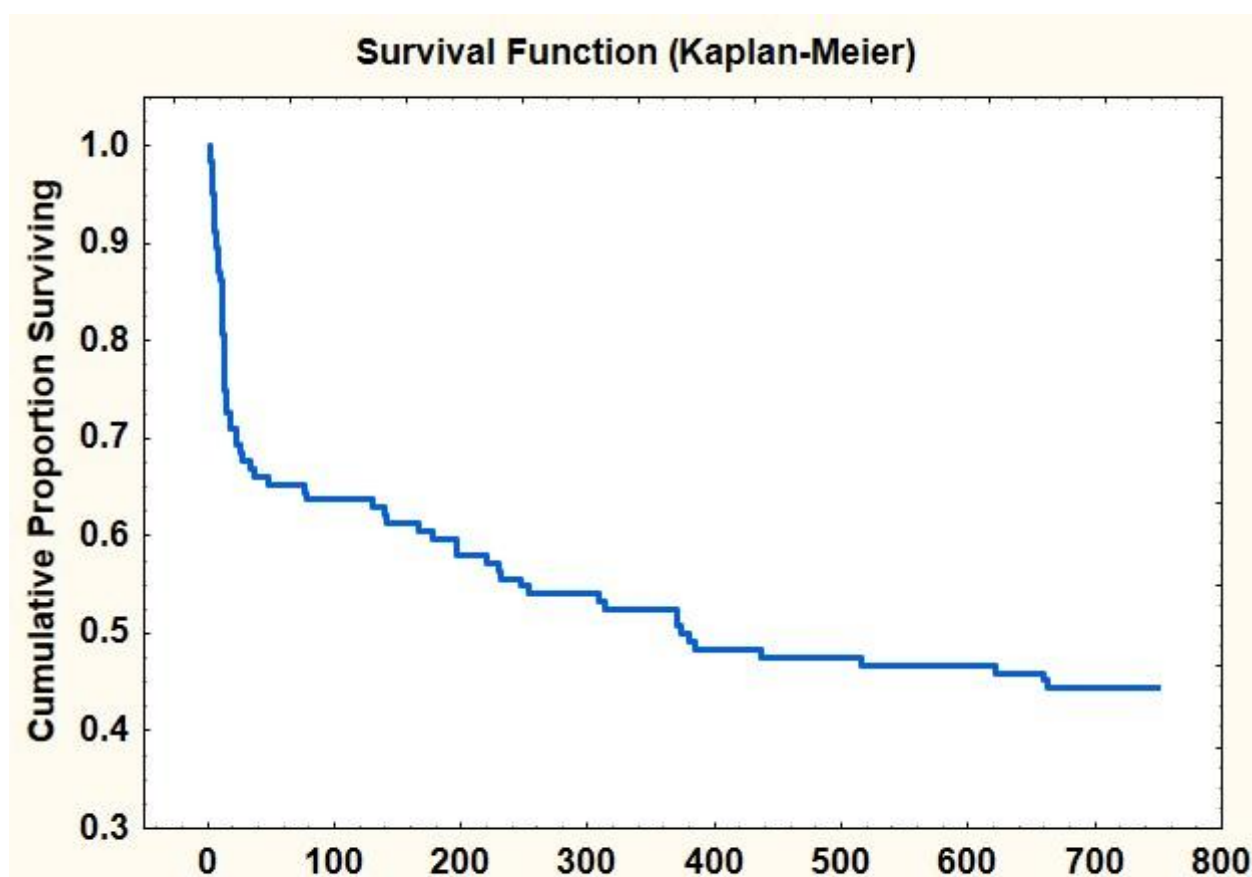


Рисунок 6 — График двухлетней кумулятивной выживаемости у пациентов на гемодиализе, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2

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

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

Результаты анализа двухлетней кумулятивной выживаемости (метод оценки Каплан-Мейера) представлены на Рисунке 7.

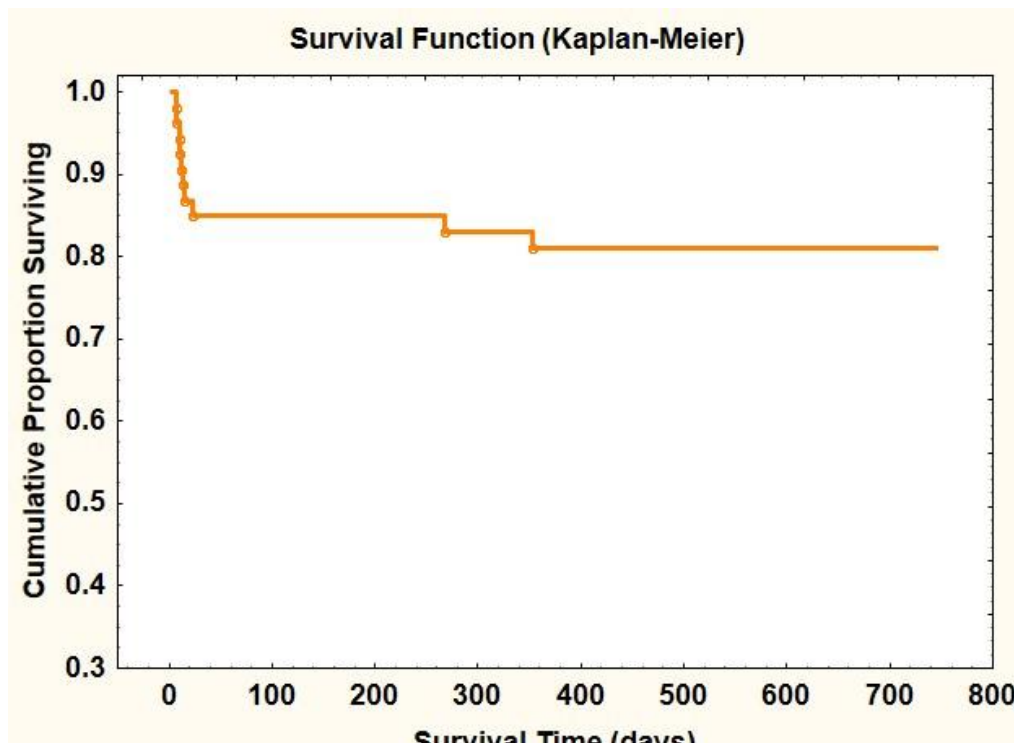


Рисунок 7 – График двухлетней кумулятивной выживаемости у реципиентов почечного трансплантата, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2

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

COVID-19 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 разработанных алгоритмов выявления пациентов высокого риска неблагоприятного исхода COVID-19, адаптированных для пациентов на ЗПТ, способствуют обеспечению своевременной маршрутизации пациентов, выбору оптимальных терапевтических стратегий и улучшению прогноза заболевания.

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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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, Кондрашкина С.В. и др. // Нефрология и диализ. Спец. выпуск – 2020. – Т. 22. – С. 9–20.**

2. **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, Кондрашкина С.В. и др. // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 1. – № 24. – С. 7–31.**

3. **Зелтынь-Абрамов, Е. М. Частота встречаемости ожирения и его связь с неблагоприятным исходом COVID-19 у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической нефропатии / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, Т.Н. Маркова, С.В. Кондрашкина и др. // Сборник тезисов Национального конгресса терапевтов. Приложение к журналу «Терапия». – 2020. – С. 28–29.**

4. **Клочкова, Н. Н. Влияние уровня гликемии на течение COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек в исходе диабетической нефропатии. Тезисы XVI Общероссийской научно-практической конференция РДО / Клочкова Н.Н., Лысенко М.А., Маркова Т.Н., Кондрашкина С.В. и др. // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 4 – С. 530–531.**

5. **Клочкова, Н. Н. COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе de novo как один из предикторов неблагоприятного исхода / Н.Н. Клочкова, М.А. Лысенко, Е.М. Зелтынь-Абрамов, Т.Н. Маркова, Н.Г. Потешкина, Н.И. Белавина, С.В. Кондрашкина и др. // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25. – № 1 – С. 57 –75.**

6. **Лысенко, М.А. Динамика лабораторных показателей у реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией / М.А. Лысенко, Р.Н. Трушкин, С.В. Кондрашкина и др. // Вестник трансплантологии. – 2023. — Т. 25, (приложение) – С. 103–104.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТП – аллотрансплантация трупной почки
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
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
ОЛП – объем левого предсердия
ПГД – программный гемодиализ
РПТ – реципиенты почечного трансплантата
СДЛА – систолическое давление легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ-С – реактивный белок
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
CCI – индекс коморбидности Charlson
NEWS – National Early Warning Score
Me – медиана
Pcr – креатинин плазмы