

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА КРАТКОСРОЧНЫЕ И ОТДЕЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

В.Н. Сучков¹, О.А. Клиценко², К.К. Уртаева¹, Д.Д. Авдошина¹

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Analysis of the impact of various risk factors on short-term and long-term outcomes in patients with COVID-19 on maintenance hemodialysis

V.N. Suchkov¹, O.A. Klitsenko², K.K. Urtaeva¹, D.D. Avdoshina¹

¹ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию в виде программного гемодиализа, относятся к группе особо высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Большое влияние новая коронавирусная инфекция оказывает и на отдаленные исходы у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное обсервационное исследование были включены 510 пациентов, получающих программный гемодиализ, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с 1 апреля 2020 г. по 1 апреля 2021 г. В качестве первичной конечной точки исследования выбран исход госпитализации: выписка/перевод или 28-дневная (внутригоспитальная) смерть. В качестве вторичных конечных точек рассматривались смерть в течение 6 месяцев после выписки и развитие осложнений, связанных с COVID-19 в этот период.

Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных и архивных историй болезни. Количественные переменные: возраст, количество дней госпитализации (койко-день), дней в отделении интенсивной терапии, лабораторные показатели крови: уровень D-димера, глюкозы, интерлейкина-6, прокальцитонина, лимфоцитов и тромбоцитов, ЦРБ, КФК, КФК-МВ, АДГ, фибриногена, ферритина. Качественные показатели: пол, искусственная вентиляция легких, острый респираторный дистресс-синдром, наличие сахарного диабета, наличие ожирения, наличие осложнений: сердечно-сосудистых, со стороны желудочно-кишечного тракта, септических, макротромботических, стадия пневмонии. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов.

Результаты: средний возраст $57,8 \pm 14$ лет, мужчины – 59,5%, средний койко-день $17,6 \pm 10,6$ дней. В сопутствующих заболеваниях сахарный диабет был указан у 24% пациентов, ожирение зарегистрировано у 4,3% пациентов. Госпитальная летальность (28-дневная) в общей когорте наблюдения составила 16,05%, в сумме с внегоспитальной летальностью 22%. Смертность

Abstract

Patients receiving renal replacement therapy (RRT) in the form of maintenance hemodialysis (MHD) belong to a group of particularly high risk of infection and the course of COVID-19. The new coronavirus infection also has a great impact on long-term outcomes.

Materials and methods: A retrospective observational study included 510 patients on MHD, hospitalized from April 1, 2020 to April 01, 2021. The outcome of hospitalization was chosen as the primary endpoint of the study: discharge or 28-day mortality. Death within 6 months after discharge and the development of complications related to COVID-19 during this period were considered as secondary endpoints. Data collection was carried out by analyzing electronic and archival medical records. Quantitative variables: age, duration of hospitalization, days in the intensive care unit, laboratory blood parameters: the level of D-Dimer, Glucose, Interleukin-6, Procalcitonin, Lymphocytes and Platelets, CRP, CPK, CPK-MB, LDH, Fibrinogen, Ferritin. Qualitative indicators: gender, ventilator, ARDS, the presence of diabetes, the presence of obesity, the presence of complications: cardiovascular, gastrointestinal, septic, macrothrombotic, stage of pneumonia. To identify statistically significant predictors of the risk of an event, the odds ratio (OR) method was used.

Results: average age 57.8 ± 14 years, men – 59.5%, average bed day 17.6 ± 10.6 days. In concomitant diseases, diabetes mellitus was indicated in 24% of patients, obesity was registered in 4.3% of patients. Hospital mortality (28-day) in the total cohort of follow-up was 16.05%, in total with out-of-hospital mortality of 22%. Mortality in intensive care reached 62.7%, on ventilator more than 86%, with ARDS 94.3%. No statistical significance was revealed by gender and the presence of diabetes mellitus (DM) in concomitant diseases. When comparing short-term outcomes, the age groups over 65 differed statistically. The following laboratory blood parameters showed a significant difference ($P < 0.001$): D-Dimer, Glucose, IL-6 lymphocytes, Leukocytes, Neutrophils, Platelets, LDH, Ferritin. The following odds ratios (OR) were obtained: ARDS (OR 143.78; 95% CI 33.4-616.2; $p = 0.0001$), on ventilator (OR 57.96; 95% CI 23.1-144.5; $p = 0.0001$), the presence of septic complications (OR 26.4; 95% CI 13.8-50;

в реанимации достигла 62,7%, на ИВЛ более 86%, с ОРДС 94,3%. Не выявлено статистической значимости по полу и наличию в сопутствующих заболеваниях сахарного диабета. При сравнении краткосрочных исходов статистически различались группы по возрасту старше 65 лет. Значимую разницу ($P < 0,001$) показали следующие лабораторные показатели крови: Д-димер, глюкоза, ИЛ-6, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, ЛДГ, ферритин. Получены следующие отношения шансов: острый респираторный дистресс-синдром (ОШ 143,78; 95% ДИ 33,4–616,2; $p = 0,0001$), на искусственной вентиляции легких (ОШ 57,96; 95% ДИ 23,1–144,5; $p = 0,0001$), наличие септических осложнений (ОШ 26,4; 95% ДИ 13,8–50; $p = 0,0001$), тяжелое течение заболевания (ОШ 25,9; 95% ДИ 12,9–48,2; $p = 0,0001$), осложнённое течение заболевания (ОШ 11,6; 95% ДИ 6,8–19,7; $p = 0,0001$), наличие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ 6,5; 95% ДИ 2,28–18,4; $p = 0,0007$), наличие ожирения (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,0–6,5; $p = 0,039$). Смертность пациентов, получающих две основные схемы лечения Т-1 и Т-2, не различалась (15,8% vs 15,7%). Значимые различия ($p = 0,0001$) появлялись при сравнении со схемами Т-0 и Т-4, при которых зарегистрирована смертность 8,8% и 85,7% соответственно.

При сравнении отдаленных исходов анализ не выявил статистической значимости по полу. Статистическое различие отмечалось по возрасту. Среди лабораторных показателей уровень РСТ был выше у выживших с осложнениями. Значимую разницу среди всех выживших и умерших ($P < 0,001$) показали: Д-димер, уровень глюкозы крови, ИЛ-6, СРБ. Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей: наличие ЖКТ-осложнений (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,0–57,7; $p = 0,03$), уровня исходного ЛДГ крови 622 Ег/л (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,63–13,63; $p = 0,0086$), осложнённое течение заболевания (ОШ 4,05; 95% ДИ 1,97–8,33; $p = 0,003$), тяжелое течение заболевания (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,17–5,0; $p = 0,03$).

Выводы: наибольшее влияние на неблагоприятные краткосрочные и отдаленные исходы у пациентов с COVID-19 на программном гемодиализе оказали осложнения со стороны ЖКТ. В отношении таких лабораторных маркеров, как ферритин, СРБ, ЛДГ, были получены пороговые значения значимого увеличения шансов, характерные именно для диализных пациентов. За первый год эпидемии терапия оставалась в значительной степени поддерживающей и направленной на профилактику осложнений, основные выделенные схемы лечения не показали существенных различий по влиянию на исходы COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, программный гемодиализ, краткосрочные и отдаленные исходы.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) была впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в Ухане и быстро распространилась до масштаба пандемии [1, 2]. Стремительный рост заболевших привел к большому числу госпитализаций, в том числе — к значимому потоку пациентов в отделения интенсивной терапии (ОРИТ) с различ-

$p = 0,0001$), the course of the disease is defined as severe (OR 25; 95% CI 12.9–48.2; $p = 0,0001$), the course of the disease is defined as complicated (OR 11.6; 95% CI 6.8–19.7; $p = 0,0001$), the presence of gastrointestinal complications (OR 6.5; 95% CI 2.28–18.4; $p = 0,0007$), the presence of obesity (OR 2.57; 95% CI 1.0–6.5; $p = 0,039$). Mortality of patients receiving two main treatment regimens T-1 and T-2 did not differ (15.8% vs 15.7%). Significant differences ($p = 0,0001$) appeared when compared with the T-0 and T-4 schemes, in which mortality was recorded at 8.8% and 85.7%, respectively.

When comparing long-term outcomes, the analysis did not reveal statistical significance by gender. The statistical difference was noted by age. Among laboratory indicators, the PCT level was higher in survivors with complications. A significant difference among all survivors and deceased ($P < 0,001$) was shown by: D-Dimer, blood glucose level, IL-6, CRP. The highest OR was calculated for the following indicators: the presence of gastrointestinal complications (OR 7.7; 95% CI 1.0–57.7; $p = 0,03$), the initial LDH blood level of 622 units /l (OR 4.7; 95% CI 1.63–13.63; $p = 0,0086$), the course of the disease defined as complicated (OR 4.05; 95% CI 1.97–8.33; $p = 0,003$), the course of the disease is defined as severe (OR 2.4; 95% CI 1.17–5.0; $p = 0,03$).

Conclusions: gastrointestinal complications had the greatest impact on unfavorable short-term and long-term outcomes in patients on programmed hemodialysis. In relation to such laboratory markers as Ferritin, CRH, LDH, threshold values of a significant increase in the chances characteristic of dialysis patients were obtained. During the first year of the epidemic, therapy remained largely supportive and aimed at preventing complications, the main isolated treatment regimens showed no significant differences in the impact on the outcomes of COVID-19.

Key words: COVID-19, risk factors, maintenance hemodialysis, short-term and long-term outcomes.

ными выявленными легочными, сердечными, сосудистыми и почечными осложнениями [3–7].

НКВИ не только ознаменовала собой новую веху для здравоохранения как отрасли, но также оказала значимое влияние на макроэкономику, став значимым событием новой истории. Обладая особыми характеристиками возбудителя, НКВИ способна к быстрому распространению в попу-

ляции, без значимых клинических симптомов в первые дни инфицирования для заболевшего и его окружения, развиваясь в динамике в тяжелое течение инфекционного процесса [8]. По данным John Hopkins Coronavirus Resource Centre, НКВИ уже стала причиной смерти более 6 млн человек в мире.

К группам высокого риска развития тяжелого течения были достаточно быстро и своевременно выделены пациенты старшей возрастной группы и пациенты с коморбидным фоном — сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями легких, хронической болезнью почек и др. По данным ВОЗ, каждый 9-й человек в мире имеет хроническую болезнь почек (ХБП), и данная проблема приобретает уровень неинфекционной эпидемии. Если быть точнее, то глобальная распространенность в общей популяции по результатам крупных когортных исследований составила в среднем 13,4% [9].

К группе особо высокого риска инфицирования и течения COVID-19 относятся пациенты, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) в виде программного гемодиализа по поводу терминальной стадии ХБП, в связи с невозможностью изоляции и необходимостью присутствия в диализных центрах для получения жизненно необходимой процедуры не менее чем 12 раз в месяц. Более того, пациенты, получающие ЗПТ вследствие терминальной стадии почечной недостаточности, зачастую имеют такие сопутствующие заболевания, как: сахарный диабет, артериальная гипертензия, системные заболевания с поражением легких и почек, онкогематологические заболевания, иммуноопосредованные и бактериальные поражения почек, иммунодефицит различного генеза, в том числе обусловленный уремией, а также нарушения нутриционного статуса. Данный спектр заболеваний значительно осложняет течение и отягощает прогноз НКВИ [10–12]. COVID-19-ассоциированная летальность составляет, по разным данным, от 25 до 52% [13–17].

По результатам крупного общероссийского исследования, в 2020 г. распространенность COVID-19 среди всех больных на ЗПТ в 6,7 раза превысила распространенность среди населения Российской Федерации, смертность — в 15 раз [18].

В какой степени COVID-19 повлиял на пациентов с терминальной стадией заболевания почек (тХПН), находящихся на диализе, до конца не выяснено. Понимание последствий заражения COVID-19 пациентов с тХПН и без него важно, потому что эта информация поможет стратифицировать пациентов с тХПН по степени риска для определенных методов лечения COVID-19 по мере их поступления в больницу, а также позволит кор-

ректировать различные возможные осложнения в период ранней реконвалесценции или затяжного течения инфекционного процесса (лонг-ковид). Большое влияние НКВИ оказывает на отдаленные исходы. На сегодняшний день долгосрочные последствия COVID-19 объединены общим определением постковидного синдрома, изучению которого в отношении пациентов на ЗПТ уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования — выявление факторов риска, в том числе и терапевтических стратегий на течение и исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов, получающих лечение программный гемодиализом, а также анализ долгосрочных последствий COVID-19.

Материалы и методы исследования

Представлены результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного на базе Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина (Больницы Боткина). В исследование были включены пациенты, получающие программный гемодиализ, госпитализированные с 1 апреля 2020 г. по 01 апреля 2021 г. Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз COVID-19, хроническая болезнь почек 5D стадии (ХБП 5D). В исследование не включались пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата, а также случаи острого почечного повреждения (ОПП).

В качестве первичной конечной точки исследования выбран исход госпитализации: выписка/перевод или 28-дневная (внутригоспитальная) смерть. В качестве вторичных конечных точек рассматривались смерть в течение 6 мес. после выписки и развитие осложнений, связанных с COVID-19, в этот период. Также оценивалось влияние различных факторов на тяжесть течения заболевания (нахождение в стационаре более 18 дней и/или нахождение в отделении интенсивной терапии как минимум 1 день и/или развитие пневмонии 3–4 стадии и осложнений).

Сбор клиничко-anamnestических данных осуществлялся путем анализа электронных и архивных историй болезни. Для оценки вторичных исходов проанализированы базы данных ковидных госпиталей, в которые осуществлялась маршрутизация пациентов на ПГД: Городская Мариинская больница и Городская больница № 15, а также анкетирование докторов диализных центров, в которых пациенты получали ПГД амбулаторно.

В исследование включено 510 пациентов. Возраст варьировал от 18 до 89 лет, средний возраст составил $57,8 \pm 14$ лет, мужчины — 59,5%. Длительность госпитализации колебалась от 1 до 96 дней, средний койко-день $17,6 \pm 10,6$ дней. Диагноз но-

вой коронавирусной инфекции подтверждался положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 и/или типичными изменениями в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). ПЦР-негативные пациенты (8,4%), которым нельзя было исключить диагноз COVID-19, т.е. имеющие высокую степень подтверждения новой коронавирусной инфекции по КТ ОГК и обязательные характерные для вирусной инфекции лабораторные изменения, также были допущены до участия в исследовании. На момент включения в исследование все пациенты получали лечение ПГД. К исследованию также были допущены пациенты, находящиеся в «вводном периоде в ПГД», т.е. с диализным стажем менее 3 месяцев (5,7%). Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет был указан у 24% пациентов, ожирение зарегистрировано у 4,3% пациентов.

В ходе госпитализации все пациенты получали различные схемы лечения, из которых были выделены 4 основные: Т-0 – монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-1 – комбинация гидроксихлорохина и противовирусного препарата лопинавир/ритонавир; Т-2 – комбинация ГКС, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 – основная схема и моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6 или его рецепторы.

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сравнение количественных параметров, таких как: возраст, количество дней госпитализации (койко-день), дней в отделении интенсивной терапии, лабораторные показатели крови: уровень Д-димера в начале и в конце госпитализации (1 и 2), глюкозы (оценивался уровень глюкозы крови при поступлении для верификации исходного нарушения углеводного обмена), интерлейкина-6 (1 и 2), прокальцитонина (1 и 2), лимфоцитов и тромбоцитов (оценивался минимальный уровень как критерий тяжести вирусной инфекции), лейкоцитов и нейтрофилов (оценивался максимальный уровень как критерий тяжести воспалительного процесса), С-реактивного белка (СРБ) (1 и 2), креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (1 и 2), фибриногена, ферритина (1 и 2) в группах выживших и умерших пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному.

Частотные характеристики качественных показателей: пол, применение инвазивной венти-

ляции легких (ИВЛ), развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наличие сахарного диабета (СД), наличие ожирения (зарегистрированного в сопутствующих заболеваниях), наличие осложнений: сердечно-сосудистых (острый инфаркт миокарда, острые нарушения ритма и др.), со стороны желудочно-кишечного тракта (вирусопосредованные поражения, а именно тяжелые энтериты, энтеропатии); осложнения, связанные с COVID-19, – тромбозы и следующая за ними нарушенная функция ЖКТ (некротический энтерит, колит); осложнения терапии – АБ-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит), септических, макротромботических (тромбоз сосудистого доступа), степень изменений (стадия пневмонии) по данным компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки и их динамика, оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Принципиально значимые пороговые значения лабораторных показателей лимфоцитов, СРБ, ферритина и ЛДГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов риска смерти, были получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Полученные таким способом значения затем проверялись, и оценивалось отношение рисков по стандартным формулам доказательной медицины.

Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ).

Результаты исследования

Госпитальная летальность (28-дневная) в общей когорте наблюдения ($n=510$) составила 16,05%, если суммировать ее с летальностью в отдаленном периоде до 6 месяцев после выписки из стационара, то она составит уже 22%. В отделении реанимации находилось 18% пациентов, и у 8,2% функция дыхания протезировалась инвазивной вентиляцией легких (ИВЛ). Соответственно, смертность среди пациентов реанимации достигла 62,7%, среди пациентов, находившихся на ИВЛ, – более 86%. Из 510 обследуемых у 35 был диагностирован ОРДС, летальность в этой группе составила 94,3%. Если сравнивать с демографическими данными общей популяции пациентов Больницы Боткина, не находящихся на ПГД, то среди гемодиализных пациентов преобладают мужчины (59,5% vs 48,2%), значимых различий по возрасту не было. Пациенты на ПГД дольше находились в стационаре (17,5 койко-дней vs 14,5 койко-дней). Госпитальная летальность в общей популяции Больницы Боткина была значительно меньше и составила 6,5%, как и умерших в ОРИТ – 33,8% и на ИВЛ – 47,6% (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика демографических данных и показателей смертности в группах гемодиализных пациентов и пациентов общей популяции

Показатель	Общая популяция	Пациенты на ПГД
Мужчины, (%)	48,2%	59,5%
Женщины, (%)	56,4%	40,5%
Средний возраст, лет	52,3	57,7
Средний койко-день	14,5	17,5
В ОРИТ находилось, % (умерло, %)	13% (33,8%)	18% (62,7%)
На ИВЛ находилось, % (умерло, %)	6,5% (47,6%)	8,2% (86,05%)
ОРДС, абс. (умерло, %)		35 (94,3%)
Летальность внутриспитальная (28-дневная)	6,4%	16,05%
Летальность общая (с учетом отделенных исходов)		22,7%

Сравнение основных клинико-демографических и лабораторных параметров групп первичного исхода — Исход 1 (28-дневная летальность) не выявило статистической значимости по полу и наличию в сопутствующих заболеваниях сахарного диабета (СД). Статистически различались группы по возрасту, и в дальнейшем при ранжировании результатов удалось получить разницу у пациентов старше 65 лет. Сравнение длительности нахождения в стационаре (койко-дня) показало даже обратную взаимосвязь: у умерших он был значительно меньше. Среди лабораторных показателей уровень исходного прокальцитонина крови (РСТ 1), креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) и фибриногена также не показали статистической разницы (табл. 2).

Значимую разницу ($P < 0,001$) показали следующие лабораторные показатели крови (см. табл. 2): Д-димер (как исходный, так и в конце госпитализации), глюкоза крови при поступлении в стационар, интерлейкин-6 (как исходный, так и в конце госпитализации), лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы,

Таблица 2

Сравнение основных клинико-демографических данных и лабораторных показателей в группах гемодиализных пациентов с различными госпитальными исходами (выжившие/умершие)

Показатель	Характеристики	Выжившие		Умершие		P
		N	Значение	N	Значение	
Возраст (лет)	M ± s.d	428	56,61 ± 13,87	82	63,74 ± 12,83	P < 0,01
	min ÷ max		18 ÷ 89		26 ÷ 85	
	Me (LQ; UQ)		58 (46,5; 67)		64 (59; 73)	
Длительность госпитализации (дней)	M ± s.d	428	18,26 ± 10,34	82	14,05 ± 11,53	P < 0,01
	min ÷ max		1 ÷ 96		0 ÷ 48	
	Me (LQ; UQ)		17 (13; 21)		10,5 (6; 18)	
Длительность дней в ОРИТ (суток)	M ± s.d	428	0,5 ± 2,43	82	4,49 ± 5,06	P < 0,001
	min ÷ max		0 ÷ 30		0 ÷ 21	
	Me (LQ; UQ)		0(0; 0)		3(0; 7)	
Д-димер 1 (мкг/мл)	M ± s.d	341	1,58 ± 2,45	61	2,66 ± 3,47	P < 0,001
	min ÷ max		0,09 ÷ 21,2		0,18 ÷ 20	
	Me (LQ; UQ)		0,79(0,38; 1,66)		1,74(1,01; 3,2)	
Д-димер 2 (мкг/мл)	M ± s.d	266	1,61 ± 2,69	61	4,23 ± 5,17	P < 0,001
	min ÷ max		0,01 ÷ 27,1		0,17 ÷ 20,8	
	Me (LQ; UQ)		0,78(0,37; 1,97)		2,72(1,3; 4,57)	
Глюкоза (ммоль/л)	M ± s.d	423	5,96 ± 3,8	78	7,69 ± 4,89	P < 0,001
	min ÷ max		1,2 ÷ 56,0		3,0 ÷ 30,7	
	Me (LQ; UQ)		5,0(4,6; 6,0)		6,15(5,0; 8,6)	
Интерлейкин-6 в крови 1 (пг/мл)	M ± s.d	236	39,99 ± 84,67	44	80,6 ± 112,5	P < 0,001
	min ÷ max		0,3 ÷ 840,7		1,8 ÷ 500,6	
	Me (LQ; UQ)		14,1(4,4; 34,7)		41,3(11,6; 102,9)	
Интерлейкин-6 в крови 2 (пг/мл)	M ± s.d	66	32,24 ± 81,52	24	165,4 ± 208,7	P < 0,001
	min ÷ max		0,1 ÷ 539,4		0,7 ÷ 652	
	Me (LQ; UQ)		9,8(3,24; 23,7)		50,2(21,3; 299,6)	

Показатель	Характеристики	Выжившие		Умершие		P
		N	Значение	N	Значение	
Прокальцитонин 1 (нг/мл)	M ± s.d	43	11,8 ± 35,96	44	10,79 ± 20,52	P<0,01
	min ÷ max		0,05 ÷ 181,2		0,12 ÷ 114,6	
	Me (LQ; UQ)		1,22(0,52; 6,33)		3,55(1,48; 8,87)	
Прокальцитонин 2 (нг/мл)	M ± s.d	19	2,14 ± 6,64	25	17,85 ± 33,89	P<0,005
	min ÷ max		0,2 ÷ 0,0		0,07 ÷ 153,68	
	Me (LQ; UQ)		1,0(0,6; 5,0)		4,3(2,09; 17,69)	
Лимфоциты (%)	M ± s.d	427	16,3 ± 10,37	77	4,4 ± 3,8	P<0,001
	min ÷ max		0,6 ÷ 71,0		0,7 ÷ 19,3	
	Me (LQ; UQ)		15,59,3; 21,8)		3,4(2,1; 4,8)	
Лейкоциты (*10 ⁹)	M ± s.d	426	8,5 ± 4,37	77	17,21 ± 10,89	P<0,001
	min ÷ max		1,13 ÷ 31,4		2,45 ÷ 57,5	
	Me (LQ; UQ)		7,42(5,5; 10,38)		14,1(8,98; 22,1)	
Нейтрофилы (%)	M ± s.d	424	73,26 ± 13,8	76	91,43 ± 6,12	P<0,001
	min ÷ max		7,9 ÷ 96,3		68,5 ÷ 97,8	
	Me (LQ; UQ)		74,8(65,05; 83,1)		93,55(89,85; 95,5)	
Тромбоциты (*10 ⁹)	M ± s.d	424	173,05 ± 64,86	76	132,79 ± 74,39	P<0,001
	min ÷ max		17 ÷ 464		6 ÷ 407	
	Me (LQ; UQ)		163,5(127; 212,5)		124,5(79,5; 173)	
ЦРБ 1 (мг/л)	M ± s.d	423	86,46 ± 108,1	78	184,92 ± 142	P<0,001
	min ÷ max		0,4 ÷ 546		5,4 ÷ 566,9	
	Me (LQ; UQ)		44,4(13; 119,7)		161,162,8; 270,5)	
ЦРБ 2 (мг/л)	M ± s.d	379	29,82 ± 44,8	67	163,13 ± 185,43	P<0,001
	min ÷ max		0,2 ÷ 369,8		2,8 ÷ 760	
	Me (LQ; UQ)		14,5(4; 34,1)		79,2(43,6; 221,2)	
КФК (Ед/л)	M ± s.d	364	203,7 ± 252,9	64	440,5 ± 567,5	P<0,001
	min ÷ max		11 ÷ 2020		26 ÷ 3152	
	Me (LQ; UQ)		120(63,15; 235)		231,5(112,5; 532)	
КФК-МВ (Ед/л)	M ± s.d	87	25,6 ± 40,8	16	27,58 ± 16,87	P<0,001
	min ÷ max		5 ÷ 334		9,7 ÷ 75,5	
	Me (LQ; UQ)		15,9(11,8; 24,7)		24,15(15,3; 35,3)	
ЛДГ 1 (Ед/л)	M ± s.d	397	322,9 ± 192	73	585,3 ± 655,1	P<0,1
	min ÷ max		78 ÷ 1823		131 ÷ 4860	
	Me (LQ; UQ)		269(209; 359)		383(279; 650)	
ЛДГ 2 (Ед/л)	M ± s.d	289	269,3 ± 138,8	55	1107 ± 2283,4	P<0,001
	min ÷ max		118 ÷ 1271		11,6 ÷ 16910	
	Me (LQ; UQ)		234(190; 295)		623,2(369; 986)	
Фибриноген (г/л)	M ± s.d	203	5,45 ± 1,47	64	5,8 ± 2,1	P<0,1
	min ÷ max		1,8 ÷ 9,7		1,8 ÷ 10,8	
	Me (LQ; UQ)		5,43(4,4; 6,56)		5,6(4,47; 7,06)	
Ферритин 1 (мкг/л)	M ± s.d	206	1021,4 ± 856,8	35	1716,1 ± 1009,6	P<0,001
	min ÷ max		6 ÷ 4938,4		93,9 ÷ 4935,5	
	Me (LQ; UQ)		718,7(353,2; 1547,9)		1806,6(859,1; 2213)	
Ферритин 2 (мкг/л)	M ± s.d	109	975,67 ± 692,6	14	2587 ± 2367,4	P<0,001
	min ÷ max		5,5 ÷ 3385,7		232,9 ÷ 9997,8	
	Me (LQ; UQ)		812(431,7; 1403)		2066,3(1654; 2742)	

тромбоциты, СРБ (как исходный, так и в конце госпитализации), ЛДГ (как исходный, так и в конце госпитализации), ферритин (как исходный, так и в конце госпитализации). Прокальцитонин показал разницу только при сравнении показателей в конце госпитализации (РСТ 2).

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (Исход 1) проведен расчет отношения шансов (ОШ) для ряда показателей и характеристик пациентов (табл. 3). Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей ОРДС (ОШ 143,78; 95% ДИ 33,4 – 616,2; $p=0,0001$), нахождение на ИВЛ (ОШ 57,96; 95% ДИ 23,1 – 144,5; $p=0,0001$), наличие септических осложнений (ОШ 26,4; 95% ДИ 13,8 – 50; $p=0,0001$), тяжелое течение заболевания (ОШ 25; 95% ДИ 12,9 – 48,2; $p=0,0001$), осложнённое течение заболевания (ОШ 11,6; 95% ДИ 6,8 – 19,7; $p=0,0001$), наличие осложнений со стороны ЖКТ (ОШ 6,5; 95% ДИ 2,28 – 18,4; $p=0,0007$), наличие ожирения (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,0 – 6,5; $p=0,039$).

Таблица 3

Оценка факторов риска, ассоциированных с внутригоспитальной летальностью (Исход 1)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины	1,31	0,79; 2,0	$p=0,25681$
Сахарный диабет	1,50	0,88; 2,5	$p=0,12527$
Ожирение	2,57	1,0; 6,5	$p=0,03938$
ИВЛ	57,96	23,1; 144,5	$p=0,0000$
ОРДС	143,78	33,4; 616,2	$p=0,0000$
Возраст (старше 65 лет)	1,82	1,13; 2,94	$p < 0,001$
Сердечно-сосудистые осложнения	1,5	0,75; 2,97	$p=0,14256$
ЖКТ-осложнения	6,5	2,28; 18,4	$p=0,00007$
Септические осложнения	26,4	13,8; 50,0	$p=0,0000$
Тромбоз АВФ	1,4	0,4; 5,2	$p=0,14123$
Осложненное течение	11,6	6,8; 19,7	$p=0,0000$
Тяжелое течение	25	12,9; 48,2	$p=0,0000$

Принципиально значимые пороговые значения лабораторных показателей лимфоцитов, СРБ, ферритина и ЛДГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов риска смерти, были получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Полученные таким способом значения затем проверялись, и оценивалось отношение рисков (ОШ) по влиянию на конечные точки исследования (Исход 1) (табл. 4).

Таблица 4

Оценка лабораторных факторов риска, ассоциированных с внутригоспитальной летальностью (Исход 1)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Лимфопения $< 5,75\%$	29,28	15,4; 55,7	$p=0,00000$
ЦРБ $1 > 150$ мг/л	5,36	3,2; 8,9	$p=0,00000$
Ферритин $1 > 1339$ мкг/л	5,22	2,4; 11,3	$p=0,00000$
ЛДГ > 622 Ед/л	7,03	3,61; 13,48	$p=0,00001$

Проведен расчет ОШ и по тяжести поражения легких как фактора неблагоприятных исходов COVID-19. Риск каждой более высокой степени поражения оценивался по отношению к предыдущей, что более наглядно демонстрирует четкую зависимость неблагоприятных исходов от степени распространения патологического процесса в легких. Также оценены ОШ для заключений, которые можно объединить в один комплекс проявлений синдрома гипергидратации, без признаков вирусной пневмонии, и отдельно рассчитано ОШ для случаев, когда динамика заключений рентгенографии или компьютерной томографии легких была отрицательной (увеличение степени поражения) (табл. 5)

При сравнении влияния основных 4 схем лечения на Исход 1 не было выявлено разницы в отношении госпитальной смертности среди пациентов, получающих две основные схемы лечения Т-1 и Т-2 (15,8% vs 15,7%). Значимые различия ($p=0,0001$)

Таблица 5

Оценка влияния степени поражения легочной ткани по данным КТ или Rg легких на госпитальную летальность (Исход 1)

Степень поражения по КТ	ОШ	95% ДИ	p	Степень поражения по Rg	OR	95% ДИ	p
КТ 1	0,55	0,12; 2,44	$p=0,0000$	Rg 1	7,67	1,7; 34,1	$p=0,0000$
КТ 2	2,89 (1,6*)	1,0; 8,1	$p=0,0000$	Rg 2	1,52	0,63; 3,6	$p=0,03$
КТ 3	3,11	1,4; 6,9	$p=0,0000$	Rg 3	2,32	0,7; 7,3	$p=0,0001$
КТ 4	6,0 (30,0*)	1,4; 26,4	$p=0,0000$	Rg 4	13,75	1,45; 130,2	$p=0,0000$
Отрицательная динамика по КТ или Rg	3,08	1,56; 6,0	$p=0,00067$	Rg гипер-гидратация	8,65	1,3; 56,9	$p=0,0000$

появлялись при сравнении со схемами Т-0 и Т-4, при которых зарегистрирована смертность 8,8% и 85,7% соответственно (рис. 1).

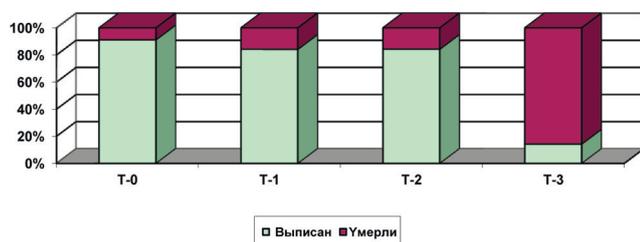


Рис. 1. Гистограмма влияния различных схем лечения на первичные конечные точки (госпитальная смерть): Т-0 – комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир; Т-1 – монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-2 – комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 – моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6

Сравнение основных клинико-демографических и лабораторных параметров групп вторичного исхода – Исход 2 (осложнившиеся: выжившие с осложнениями или с их развитием в течение 6 месяцев после выписки; умершие в течение 6 месяцев после выписки) не выявило статистической значимости по полу. Статистическое различие отмечалось по возрасту в группе умерших $64,7 \pm 11,8$ лет по сравнению с группой выживших в течение 6 месяцев после выписки $55,3 \pm 13,8$ и группой осложнившихся $57,4 \pm 13,5$ лет. Сравнение длительности нахождения в стационаре (койко-дня) так же, как и при изучении первичных исходов, показало обратную взаимосвязь: у умерших она была значимо меньше, чем у обеих групп выживших ($14,98 \pm 7,42$ vs $18,52 \pm 10,52$). Среди лабораторных показателей значимо не различались среди умерших, выживших без последствий и выживших с осложнениями по уровню глюкозы крови, лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, ЛДГ, фибриногена, КФК, КФК-МВ и ферритина. Уровень исходного прокальцитонина крови (РСТ 1) был значимо ниже ($P < 0,01$) у умерших, чем у выживших без и с осложнениями ($3,9 \pm 5,7$ vs $12,35 \pm 37,32$ и $18,42 \pm 49,79$ нг/мл соответственно). Значимую разницу среди всех выживших и умерших ($P < 0,001$) показали: Д-димер, как исходный, так и в конце госпитализации ($2,43 \pm 2,98$ vs $1,52 \pm 2,54$ мкг/мл для Д-димера 1 и $3,3 \pm 4,42$ vs $1,31 \pm 1,77$ мкг/мл для Д-димера 2), интерлейкин-6 в конце госпитализации ($104,23 \pm 199,82$ vs $28,26 \pm 60,86$ пг/мл), уровень СРБ 1 в конце госпитализации ($54,54 \pm 73,49$ vs $26,13 \pm 39,65$ мг/л).

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (Исход 2) проведен расчет отношения шансов (ОШ) для ряда показателей и характери-

стик пациентов (табл. 6). Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей: наличие ЖКТ осложнений (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,0 – 57,7; $p = 0,03$), уровня исходного ЛДГ крови 622 Ед/л (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,63 – 13,63; $p = 0,0086$), осложнённое течение заболевания (ОШ 4,05; 95% 1,97 – 8,33; $p = 0,003$), тяжелое течение заболевания (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,17 – 5,0; $p = 0,03$).

Таблица 6

Оценка факторов риска, ассоциированных с внегоспитальной летальностью (Исход 2)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Тяжелое течение	2,4	1,17; 5,0	$p = 0,03$
Осложнения ЖКТ	7,7	1,0; 57,7	$p = 0,03$
Осложненное течение	4,05	1,97; 8,33	$p = 0,0003$
ЛДГ > 622 Ед/л (для исхода 2)	4,7	1,63; 13,63	$p = 0,0086$

При сравнении влияния основных 3 схем лечения (схема Т-3 была зафиксирована только у 1 выжившего) на Исход 2 не было выявлено разницы в отношении внегоспитальной смертности. Развитие осложнений после выписки из стационара наблюдались значительно чаще при применении схемы Т-1 (комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир) (рис. 2).

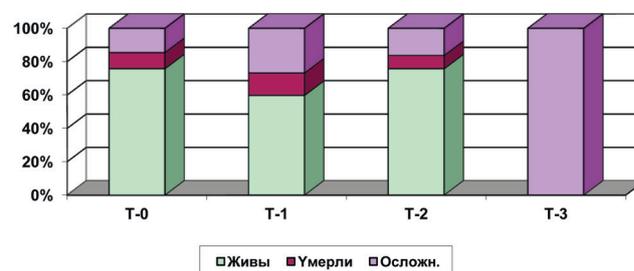


Рис. 2. Влияния различных схем лечения на вторичные конечные точки (внегоспитальная смерть, осложнения после выписки): Т-0 – комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир; Т-1 – монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-2 – комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 – моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6

Далее представлены результаты анкетирования диализных центров г. Санкт-Петербурга и анализ базы данных госпитализированных диализных пациентов в ковидные госпитали города за отчетный период. На рисунке 3 отражена частота осложнений после выписки пациентов, где с большей частотой встречаются легочные осложнения и осложнения со стороны ЖКТ. На рисунке 4 представлена частота известных причин смерти



Рис. 3. Детализация внегоспитальных исходов (> 28 дней до 6 мес.)

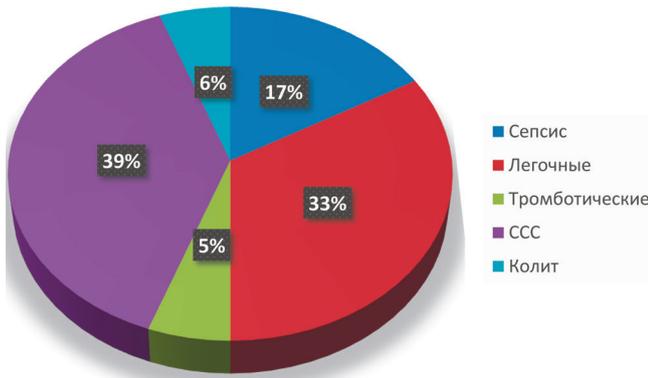


Рис. 4. Частота внегоспитальных причин смерти (> 28 дней до 6 мес.)

диализных пациентов в течение 6 месяцев после выписки. Наиболее частыми стали острые сердечно-сосудистые катастрофы и легочные заболевания (в основном, прогрессирование дыхательной недостаточности, повторные пневмонии).

Обсуждение

Первые месяцы пандемии COVID-19 показали немаловажную прогностическую пользу выявления факторов риска инфицирования и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции. Крупнейшие систематические обзоры и мета-анализы, проводимые среди общей популяции заболевших НКИ, выявили такие наиболее значимые факторы неблагоприятного течения заболевания, как коморбидные состояния: иммуносупрессия (коэф. 53,9), диабет (23,4), опухолевое заболевание (23,4), сердечно-сосудистые заболевания (19,6) и гипертензию (5,1). [19]

Из наиболее значимых демографических факторов выделяют возраст – увеличение риска на каждые 10 лет (OR 1,8, 95% ДИ 1,54 – 2,1) и мужской пол (OR 1,72, 95% ДИ 1,5 – 1,98). Среди наиболее значимых лабораторных маркеров риска неблагоприятного исхода и тяжести течения заболевания авторы выделили высокий уровень

прокальцитонина (OR 12,42, 95% ДИ 7,18 – 21,5), маркеры повреждения миокарда (OR 10,89, 95% ДИ 5,39 – 22,04), лейкоцитоз (OR 4,06, 95% ДИ 2,7 – 6,12), высокий уровень лактата (OR 3,66, 95% ДИ 2,26 – 5,94), тромбоцитопению (OR 5,43, 95% ДИ 2,55 – 11,56), повышение Д-димера (OR 4,81, 95% ДИ 3,15 – 7,34), ЛДГ (OR 4,09, 95% ДИ 1,18 – 14,17), ЦРБ (OR 6,6, 95% ДИ 3,36 – 12,99), лимфопению (OR 3,57, 95% ДИ 2 – 6,67) как показатели гипервоспаления, прогрессирования синдрома активации макрофагов, присоединения сердечно-сосудистых и бактериально-септических осложнений [20].

В первый год пандемии НКИ опубликовано большое количество работ, посвященных исследованию факторов риска неблагоприятного течения и исходов COVID-19, в том числе и у пациентов получающих программный гемодиализ. По мере распространения инфекции увеличивались и масштабы проводимых исследований: от локальных с десятками участвующих до мультинациональных с включением нескольких тысяч пациентов.

Самое первое исследование, посвященное течению и клиническим исходам у пациентов на ПГД, опубликовано в Ухане, КНР. Из 36 пациентов 11 (30,5%) умерли. Ни один из классических факторов сердечно-сосудистого риска в общей популяции не был связан с более высокой смертностью. Однако более длительный диализный стаж (коэффициент риска 1,008(95% ДИ 1,001 – 1,015) в год), повышенный уровень ЛДГ (1,006 (1,001 – 1,011)) и более низкое количество лимфоцитов (0,996 (0,992 – 1,000) через неделю после начала клинической картины были связаны с более высоким риском смертности [21]. Похожие результаты были получены в одном небольшом исследовании испанских авторов, куда было включено 36 диализных пациентов. Статистически значимыми маркерами неблагоприятного исхода оказались только лимфопения и высокий уровень ЛДГ [22]. Также одним из первых свое наблюдение опубликовали нефрологи из региона г. Брешиа, где общий уровень смертности для всей когорты (94 пациента) составил 29%. Лихорадка, кашель и С-реактивный белок выше 50 мг/л были связаны с более высоким риском смерти.[23] В исследовании профессора Зенлтынь-Абрамова и соавт. московской больницы № 52 среди 85 включенных диализных пациентов с НКИ общая летальность – 43,5%, среди пациентов ОРИТ – 75%, на ИВЛ – 89%. Получены следующие отношения шансов (ОШ): ИВЛ (ОШ 31; 95% ДИ 8 – 121; p=0,0001), КВС (ОШ 8,3; 95% ДИ 2,5 – 2,8; p=0,0001), ССИ ≥6 баллов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,6 – 11,2; p=0,002), ФВЛЖ ≤45% (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,3 – 11,3; p=0,018) [24].

Похожие результаты показали и более поздние и масштабные исследования. Так, при изучении 28-дневной летальности от COVID-19 в европей-

ской популяции пациентов на заместительной почечной терапией смертность у 3285 пациентов, получающих диализ, составила 20,0% (95% доверительный интервал 18,7% – 21,4). Выявлен повышенный риск смертности у пожилых пациентов и пациентов мужского пола, получающих диализ [25]. В ретроспективном исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 13 клиник Нью-Йорка с 1 марта 2020 г. по 27 апреля 2020 г., оценили первичный исход (смерть в больнице) и вторичные исходы (ИВЛ и продолжительность пребывания) у 10 482 пациентов с COVID-19, 419 из которых находились на ПГД. Пациенты с тХПН были старше, имели больший процент самоидентифицированных как черные и больше сопутствующих заболеваний. Независимыми факторами риска госпитальной смерти у пациентов с тХПН были повышенный возраст, нахождение на ИВЛ, лимфопения и повышенный ферритин сыворотки крови [15]. Наконец, в большом мультинациональном когортном ретроспективном исследовании (обсервационный период с 1 марта по 3 июля 2020 г.), было включено 1259 диализных пациентов, инфицированных COVID-19. Смертность составила 22%. Из факторов риска смерти выделили доступ для диализа, кроме артериовенозной фистулы, высокий индекс коморбидности (CCI), и все те же: возраст 70 лет и старше, мужской пол, ИБС [16].

В нашем исследовании мы подтвердили общие опасения в отношении пожилых мужчин (59,5%) для исхода заболевания, но, учитывая, что процентное соотношение мужчин в общей диализной популяции города на момент начала исследования составляло 56,1%, мужской пол нельзя считать фактором риска неблагоприятных исходов пациентов на программном гемодиализе. Летальность среди диализных пациентов составила 16%, что несколько меньше, чем в среднем по европейским странам, но значительно больше летальности в общей популяции больных в стационаре (6,5%), что еще раз подтверждает определение ХБП как самостоятельный фактор риска неблагоприятного течения и исходов COVID-19. Летальность же больных в отделениях интенсивной терапии и на ИВЛ была особенно высока и значительно выше летальности в общей популяции, а развитие респираторного дистресс-синдрома практически не оставляло шансов на выживание пациентов на ПГД. Обременительным для данной популяции пациентов является более длительное нахождение в стационаре по сравнению с пациентами без ХБП, что также само по себе может в определенной степени являться фактором риска в силу нарушения пациентом привычной диеты, образа жизни, режима диализа, иногда приема всех необходимых медикаментов и т.д.

При сравнении когорт умерших и выживших пациентов (28-дневная летальность) мы также не

нашли статистической разницы по полу в подтверждение исключения этого параметра из факторов риска. Не было разницы в когортах и по наличию или отсутствию сахарного диабета в сопутствующих заболеваниях, но, учитывая некоторые предвзятости в отношении указания всего спектра сопутствующих заболеваний в электронной медицинской карте в период разгара пандемии, мы проконтролировали данный параметр по уровню глюкозы крови при поступлении в стационар как признак нарушения углеводного обмена. Как раз исходно более высокий уровень глюкозы чаще встречался у умерших больных, что, с одной стороны, можно трактовать как возможное отнесение сахарного диабета к факторам риска неблагоприятных исходов, а с другой стороны, гипергликемия является одним из критериев тяжести воспалительной реакции, и поступление пациента в стационар с более высоким уровнем глюкозы может лишь свидетельствовать о более выраженном воспалительном ответе. В когорте умерших меньшую длительность госпитализации можно объяснить скоротечностью исхода у более тяжелых и терминальных пациентов. Наличие ожирения в сопутствующих заболеваниях было сопряжено с большими шансами смерти. Не удалось параллельно оценить влияние данного фактора по индексу массы тела в силу некоторых ограничений в ретроспективной оценке данного параметра.

В представленном исследовании мы оценили большой спектр лабораторных маркеров в отношении влияния на исходы НКИ в диализной популяции. В отличие от общей популяции больных, где уровень прокальцитонина и маркеров сердечного повреждения имели самые большие риски, в нашем исследовании эти показатели не имели статистической разницы среди выживших и умерших. Но увеличение прокальцитонина в динамике закономерно было присуще умершим пациентам. Так же, как в общепопуляционных исследованиях и других исследованиях пациентов ПГД, в нашем анализе была обнаружена сильная статистическая связь неблагоприятных исходов в отношении таких лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19, как: увеличение Д-димера, ЦРБ, интерлейкина-6, ферритина, ЛДГ, как исходных, так и в динамике; лимфопения и тромбоцитопения; лейкоцитоз и нейтрофилия как показатели присоединения бактериально-септических осложнений. Как известно, для диализной популяции характерны более высокие исходные показатели ЦРБ, ЛДГ и особенно ферритина. Для этих лабораторных маркеров мы нашли пороговые значения более достоверного увеличения отношения шансов неблагоприятных исходов (см. табл. 4): для ферритина пороговым значением оказался уровень 1339 мкг/л, а самый большой риск, как и в

большинстве других исследованиях, был получен в отношении развития лимфопении (ОШ 29) как показателя тяжести вирусной инфекции.

При оценке шансов неблагоприятного исхода в зависимости от наличия различных осложнений НКИ, к удивлению, сердечно-сосудистые осложнения, такие как ОИМ, острые нарушения ритма, миокардиты не показали значимой разницы. К еще большему удивлению, не было разницы и в отношении развития внутригоспитального тромбоза сосудистого доступа (артериовенозной фистулы), что само по себе несет целый ряд urgentных и опасных процедур для пациента. Самым грозным для летального исхода оказалось бактериально-септическое осложнение НКИ. Но здесь есть ограничение данного анализа: COVID-19 сам по себе имеет септический вариант течения, который является прогностически крайне неблагоприятным, но ретроспективно по данным электронной медицинской карты разграничить такой вариант течения и присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием сепсиса оказалось крайне затруднительно.

При оценке шансов неблагоприятного исхода в зависимости от степени распространенности патологического процесса в легочной ткани по данным КТ и Rg, в целом, были получены закономерные результаты с достоверно значимым возрастанием ОШ при увеличении каждой степени пневмонии относительно предыдущей. Но были также выявлены интересные результаты. Так, один из самых высоких ОШ определялся для описаний рентгенологической картины синдрома гипергидратации (выпот в плевральных полостях, застойные явления в легких вплоть до картины отека легких). И это отражено в национальных рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции о недопущении развития так называемого синдрома «влажных легких» у диализных пациентов. Также высокий риск смерти выявлен при обнаружении даже первой стадии пневмонии по данным рентгенографии, тогда как обнаружение первой стадии пневмонии по данным КТ даже имело обратное отношение шансов. Возможно, даже самые незначительные изменения в легких, обнаруженные при компьютерной томографии, в силу большей чувствительности метода могли быть описаны как признаки вирусной пневмонии.

Большие сложности и ограничения представились при оценке терапевтических схем лечения на исходы заболевания, начиная с выделения этих схем и заканчивая областью их применения. Так, самые неблагоприятные исходы получились у больных, которым к основной схеме лечения добавляли блокаторы рецепторов ИЛ-6. Такие неутешительные результаты, скорее всего, обусловлены немногочисленной группой диализных пациентов

с данной схемой лечения в нашем исследовании ввиду ограничения для них применением блокаторов ИЛ-6 в нашем стационаре в первые месяцы пандемии (отсутствие данной группы препаратов в рекомендациях для диализных пациентов и отсутствие разрешения для пациентов с СКФ менее 30 мл/мин). Поэтому зачастую блокаторы ИЛ-6 для наших пациентов применялись как терапия отчаяния. Отдельно была выделена группа со схемой лечения одним антибактериальным препаратом (азитромицин). В данной группе получен самый низкий показатель смертности, т.к. область применения для данной схемы, вероятнее всего, ограничивалась пациентами с бессимптомным и легким течением НКИ. При сравнении двух основных схем лечения (Т-1 комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир и Т-2 комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата) разницы в исходах получено не было, вероятно, по причине, что первая схема Т-1 была выведена из рекомендаций по причине своей неэффективности, а схема Т-2 ориентирована на симптоматическое лечение.

При оценке влияния различных факторов на отдаленные исходы (смерть или развитие осложнений в течение 6 месяцев после выписки) наибольшую значимость опять же показали возраст, лабораторные маркеры синдрома активации фагоцитов: ЦРБ, ИЛ-6, ЛДГ, Д-димер, прокальцитонин. А вот при оценке отношения шансов смерти в зависимости от наличия того или иного осложнения больший риск неблагоприятного исхода имели пациенты с осложнениями ЖКТ (в основном, с симптоматикой колита). Это же осложнение сыграло ключевую роль при оценке разницы в отдаленных исходах в зависимости от схем лечения. Если при сравнении двух основных схем Т-1 и Т-2 разницы в смертности также не наблюдалось, то развитие осложнений значимо превалировало при применении схемы Т-1.

Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов, находящихся на диализе, остаются плохо описанными. Длительный синдром COVID-19, определяемый Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) как не разрешающиеся или вновь возникающие симптомы в течение 4 недель после первоначальной инфекции [26], был выявлен у пациентов как с очень легкой, так и с тяжелой формой COVID-19. Основные симптомы включают усталость, одышку, поражение сердца, мышечную боль, головную боль, боль в суставах, нейропсихологические расстройства. Поскольку эти симптомы обычно возникают у пациентов, находящихся на диализе, трудно оценить распространенность длительного COVID. Недавнее исследование с участием 183 выживших паци-

ентов, находящихся на гемодиализе, с 6-месячным наблюдением после острой инфекции не выявило избыточных сердечно-сосудистых заболеваний или смертности, но кахексия и крайняя мышечная слабость наблюдалась у 13% пациентов [27]. В нашем исследовании долгосрочные осложнения и возможные причины смерти мы оценивали путем анкетирования докторов тех диализных центров, где конкретный пациент наблюдается на постоянной основе. Поэтому данные этого анкетирования не могут быть использованы в статистическом анализе в силу высокой субъективности, но могут быть полезны при сравнении для будущих исследований.

Ограничение исследования

В обсуждении результатов уже упоминалось, что не проводилась оценка влияния индекса массы тела по причине отсутствия данных в электронной истории болезни. По причине отсутствия данных о диализном стаже некоторых пациентов не учитывался и этот фактор, и по этой же причине в исследование были допущены пациенты с диализным стажем менее 3 месяцев. Также выше упоминалось о включении пациентов с возможным септическим вариантом течения НКИ к пациентам с бактериально-септическими осложнениями. Озвучены были и некоторые погрешности с указанием всего спектра сопутствующей патологии в электронной медицинской карте пациентов. Отсюда не учитывался такой важнейший фактор, как индекс коморбидности, и по этой же причине, а также по причине частой гипердиагностики сердечно-сосудистых заболеваний у данной популяции (например, артериальная гипертензия), мы не выделяли отдельно сопутствующую сердечно-сосудистую патологию у диализных пациентов. Были и ограничения с выделением схем лечения, так как за отчетный период полностью сменился спектр используемых препаратов по сравнению с первыми месяцами пандемии, некоторые варианты лечения можно отнести к переходным схемам, также не учитывались дозировки медикаментов.

Заключение

При суммарной оценке влияния на краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов на программном гемодиализе наибольшее влияние оказали осложнения ЖКТ, куда мы внесли вирус-опосредованные поражения, а именно тяжелые энтериты, энтеропатии; осложнения, связанные с COVID-19, — тромбозы и следующая за ними нарушенная функция ЖКТ (некротический энтерит, колит); осложнения терапии — АБ-ассоциированная диарея, псевдомембранозный

колит, состояния, ведущие к транслокационному синдрому [28]. Диарейный синдром для диализных пациентов представляет особую опасность ввиду терминального нарушения регуляции водно-электролитного баланса почками. В отношении таких лабораторных маркеров, как ферритин, ЦРБ, АДГ, были получены пороговые значения значимого увеличения шансов, характерные именно для диализных пациентов. В то же время мы не получили подтверждения неблагоприятного влияния на исходы таких строгих маркеров, как пол, сахарный диабет, уровень прокальцитонина и маркеров сердечного повреждения. Трудно оценивать влияние каких-то схем лечения в силу выраженных ограничений данной оценки, но в целом можно заключить, что за первый год эпидемии терапия оставалась в значительной степени поддерживающая и направлена на профилактику осложнений.

Литература

1. WHO. Novel Coronavirus — China. January 2020. Available online: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>, (accessed 17.05.2020)
2. Reese HE, Wallace M, Wang C, Moeller D, Korpics J. // First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA // *Lancet*. 2020. 395. P. 1137-1144. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620306073>
3. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. Vascular injury and COVID-19-related mortality: What lies below the tip of the iceberg? *Clin Nephrol*. 2020 Jul; 94(1):11-13. doi: 10.5414/CN110217.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
7. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1948-1958. doi:10.1681/ASN.2020050699.
8. Мурашко, М.А. Первая пандемия цифровой эпохи: уроки для национального здравоохранения / М.А. Мурашко // *Национальное здравоохранение*. — 2020. — № 1(1). — С. 4—8.
9. Hill NR, Fotoba ST, Oke JL et. al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
10. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208.

11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22; 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470.
14. Tortonese S., Scriabine I., Anjou L. et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep*. 2020 Sep; 5(9):1535-1544. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.016.
15. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Dec; 98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
16. M. Haarhaus, C. Santos, Others. Risk prediction of COVID-19 incidence and mortality in a large multi-national hemodialysis cohort: implications for management of the pandemic in outpatient hemodialysis settings. *Clin Kidney J*. 2021 Feb 5;14(3):805-813. doi: 10.1093/ckj/sfab037.
17. De Meester J. De Bacquer D. Naesens M. et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 385-396. doi: 10.1681/ASN.2020060875.
18. Шилов Е.М. Эпидемиология COVID-19 у больных, получающих заместительную почечную терапию в Российской Федерации: итоги 2020 года / Е.М. Шилов [и др.] // *Клиническая нефрология*. — 2021. — № 1. — С. 5 — 12.
19. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar; 93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
20. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
21. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv*. 2020 Jun 17; doi:10.1101/2020.02.24.20027201.
22. Alberici F, Delbarba E, Manenti C. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):20-26. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.
23. Goicoechea M, Sanchez C, Mara LA. et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
24. Зельтень-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. Зельтень-Абрамов // [и др.] *Нефрология и диализ*. — 2020. — № 22 (Спецвыпуск). — С. 9 — 20.
25. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC. et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.
26. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
27. Chawki S, Buchard A, Sakhi H. et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2021 Sep 27; 15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
28. Винокуров, А.С. Антибиотик-ассоциированный колит у пациентов с COVID-19 — от визуализации к диагнозу / А.С. Винокуров [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2021. — Т.13, № 4. — С. 25 — 34.

References

1. WHO. Novel Coronavirus — China. January 2020. Available online: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>, (accessed 17.05.2020)
2. Reese HE, Wallace M, Wang C, Moeller D, Korpics J. // First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA // *Lancet*. 2020. 395. P. 1137-1144. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620306073>
3. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. Vascular injury and COVID-19-related mortality: What lies below the tip of the iceberg? *Clin Nephrol*. 2020 Jul; 94(1):11-13. doi: 10.5414/CN110217.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
7. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1948-1958. doi:10.1681/ASN.2020050699.
8. Murashko M.A. Pervaya pandemiya cifrovoy e'poxi: uroki dlya nacional'nogo zdravooxraneniya. *Nacional'noe zdravooxranenie*. 2020;1(1):4—8. UDK [616.98:578.834.1]-036.21:614.2.
9. Hill NR, Fotoba ST, Oke JL et. al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
10. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208.
11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22; 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19.

- ID-19. J Am Soc Nephrol. 2020; 31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470.
14. Tortonese S., Scriabine I., Anjou L. et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep.* 2020 Sep; 5(9):1535-1544. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.016.
15. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Dec; 98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
16. M. Haarhaus, C. Santos, Others. Risk prediction of COVID-19 incidence and mortality in a large multi-national hemodialysis cohort: implications for management of the pandemic in outpatient hemodialysis settings. *Clin Kidney J.* 2021 Feb 5;14(3):805-813. doi: 10.1093/ckj/sfab037.
17. De Meester J. De Bacquer D. Naesens M. et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 385-396. doi: 10.1681/ASN.2020060875.
18. Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M., Mil'chakov K.S., Rumyancheva E.I., Xal'fin R.A. Epidemiologiya COVID-19 u bol'ny'x, poluchayushhix zamestitel'nyu pochechnuyu terapiyu v Rossijskoj Federacii: itogi 2020 goda. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2021;1:5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.1.5-12>.
19. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar; 93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
20. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
21. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv.* 2020 Jun 17; doi:10.1101/2020.02.24.20027201.
22. Alberici F, Delbarba E, Manenti C. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1):20-26. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.
23. Goicoechea M, Sanchez C mara LA. et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
24. Zel'tyn'-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. i soavt. Faktory` riska neblagopriyatnogo prognoza u pacientov na programmnom gemodialize s Covid-19. Akcent na serdechno-sosudistuyu komorbidnost'. Opy't odnogo centra. *Nefrologiya i dializ.* 2020. 22(Spezhvy'pusk): 9-20. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.
25. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC. et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.
26. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
27. Chawki S, Buchard A, Sakhi H. et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021 Sep 27; 15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
28. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Yudin A.L. Antibiotik-associirovannyj kolit u pacientov s COVID-19 – ot vizualizacii k diagnozu. *Zhurnal infektologii.* 2021;13(4):25-34. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-25-34>.

Авторский коллектив:

Сучков Виктор Николаевич — заведующий отделением гемодиализа Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-921-924-96-10, e-mail: vnsuchkov@mail.ru

Клиценко Ольга Анатольевна — доцент кафедры педагогики, философии и права Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-326-72-01, e-mail: olkl@yandex.ru

Уртаева Кристина Казбековна — врач-нефролог отделения гемодиализа Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-816-86-00, e-mail: kristi.urtaeva@gmail.com

Авдошина Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист инфекционного отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-953-358-56-71, e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru