



# COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом: анализ результатов первого года пандемии

М.Л. Зубкин<sup>✉1-3</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>1</sup>, И.Г. Ким<sup>1,2</sup>, А.И. Ушакова<sup>1</sup>, С.С. Усатюк<sup>1</sup>, Р.Т. Исхаков<sup>1</sup>, Е.Н. Дьякова<sup>1</sup>, В.И. Червинко<sup>3</sup>, Е.В. Володина<sup>2</sup>, Н.А. Томилина<sup>4</sup>, Е.В. Крюков<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Представления о прогнозе новой коронавирусной инфекции у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД), в настоящее время достаточно противоречивы. Практически отсутствует информация об эффективности и безопасности терапии заболевания у этих пациентов.

**Цель.** Изучить особенности течения COVID-19, прогностические факторы, связанные с фатальным исходом, а также эффективность и трансформацию терапии на разных этапах первого года пандемии у больных, получающих лечение программным ГД.

**Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование включили 653 гемодиализных больных с COVID-19, которые с 1 апреля до 31 декабря 2020 г. получали лечение в Московском городском научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ №52.

**Результаты.** За анализируемый период летальность составила 21,0%. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у гемодиализных пациентов оказались распространенность легочного поражения (по данным компьютерной томографии – КТ стадии 3–4), высокий индекс коморбидности и применение искусственной вентиляции легких. Подходы к лечению COVID-19 в разные периоды наблюдения существенно модифицировались. На более поздних этапах расширилось использование иммуномодулирующих препаратов (моноклональные антитела к интерлейкину-6 и кортикостероиды). При назначении тоцилизумаба летальность составила 15,1%, а тоцилизумаба и дексаметазона – 13,3%; в отсутствие их применения – 37,8% ( $p < 0,001$ ). Назначение тоцилизумаба в первые 3 сут после госпитализации у больных со стадиями КТ-1–2 оказалось связано с более благоприятным исходом болезни: умер 1 из 29 vs 6 из 20 пациентов, получивших препарат в более поздние сроки ( $p < 0,04$ ). У больных со стадиями КТ-3–4 достоверных различий частоты летального исхода в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба не установлено.

**Заключение.** COVID-19 у гемодиализных больных может проявляться тяжелым течением с неблагоприятным прогнозом. Неотложными задачами являются выделение надежных предикторов исхода болезни и разработка эффективных методов лечения в этой популяции.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, COVID-19, иммуномодуляторы

**Для цитирования:** Зубкин М.Л., Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., Усатюк С.С., Исхаков Р.Т., Дьякова Е.Н., Червинко В.И., Володина Е.В., Томилина Н.А., Крюков Е.В. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом; анализ результатов первого года пандемии. Терапевтический архив. 2021;93(11):1325–1333. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201215

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зубкин Михаил Леонидович** – д-р мед. наук, проф., рук. клинико-диагностического отд. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», проф. каф. терапии и неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», консультант нефрологического отд-ния ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(916)563-52-73; e-mail: m-zubkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5271-1902

**Фролова Надия Фяатовна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-6086-5220

**Ким Ирина Гиховна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», врач-нефролог КДНО ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-5555-9993

**Ушакова Анжела Ильинична** – зав. отд-нием гемодиализа ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-3959-6281

**Усатюк Сергей Сергеевич** – зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-8742-3860

**Исхаков Рустам Тимурович** – зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии для больных нефрологического профиля ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-2850-4465

**Дьякова Екатерина Николаевна** – врач нефрологического отд-ния ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-1599-1639

**Червинко Валерий Иванович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1051-2897

**Володина Елизавета Владимировна** – науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» ORCID: 0000-0002-3951-0097

✉ **Mikhail L. Zubkin.** E-mail: m-zubkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5271-1902

**Nadiya F. Frolova.** ORCID: 0000-0002-6086-5220

**Irina G. Kim.** ORCID: 0000-0001-5555-9993

**Anzhela I. Ushakova.** ORCID: 0000-0002-3959-6281

**Sergei S. Usatiuk.** ORCID: 0000-0002-8742-3860

**Rustam T. Iskhakov.** ORCID: 0000-0003-2850-4465

**Ekaterina N. Diakova.** ORCID: 0000-0003-1599-1639

**Valeriy I. Chervinko.** ORCID: 0000-0003-1051-2897

**Elizaveta V. Volodina.** ORCID: 0000-0002-3951-0097

## COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic

Mikhail L. Zubkin<sup>§1-3</sup>, Nadiya F. Frolova<sup>1</sup>, Irina G. Kim<sup>1,2</sup>, Anzhela I. Ushakova<sup>1</sup>, Sergei S. Usatiuk<sup>1</sup>, Rustam T. Iskhakov<sup>1</sup>, Ekaterina N. Diakova<sup>1</sup>, Valeriy I. Chervinko<sup>3</sup>, Elizaveta V. Volodina<sup>2</sup>, Natalia A. Tomilina<sup>4</sup>, Evgeniy V. Kryukov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Branch of the Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** Present concepts of the novel coronavirus infection prognosis in haemodialysis (HD) patients are rather controversial. There is little information on therapy efficiency and safety in such patients. We studied COVID-19 course specifics, prognostic factors associated with fatal outcomes, therapy efficiency and its transformation at different stages of the pandemic first year.

**Materials and methods.** Single-centre retrospective uncontrolled study included 653 COVID-19 HD-patients treated at Moscow City Nephrology Centre from April 1 to December 31, 2020.

**Results.** This period mortality rate was 21.0%. Independent predictors of COVID-19 unfavourable outcome in HD patients were pulmonary lesion extension (CT grades 3–4), high comorbidity index, and mechanical ventilation. Approaches to COVID-19 treatment modified significantly at different periods. Immunomodulatory drugs (monoclonal antibodies to IL-6, corticosteroids) were used largely at later stages. With tocilizumab administration, mortality was 15.1%, tocilizumab together with dexamethasone – 13.3%; without them – 37.8% ( $p < 0.001$ ). Tocilizumab administration in the first 3 days after hospitalization of patients with CT grades 1–2 was associated with more favourable outcomes: 1 out of 29 died vs 6 out of 20 (tocilizumab administered at later periods);  $p < 0.04$ . There was no significant difference in death frequency in patients with CT grades 3–4 depending on tocilizumab administration time.

**Conclusion.** COVID-19 in HD patients can manifest in a severe course with unfavourable outcome. It is urgent to identify reliable disease outcome predictors and develop efficient treatment in this population.

**Keywords:** chronic kidney disease, haemodialysis, COVID-19, immunomodulators

**For citation:** Zubkin ML, Frolova NF, Kim IG, Ushakova AI, Usatiuk SS, Iskhakov RT, Diakova EN, Chervinko VI, Volodina EV, Tomilina NA, Kryukov EV. COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1325–1333. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201215

### Введение

В 2020 г. новый вирус, обозначенный Международным комитетом по таксономии вирусов как «тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2 (SARS-CoV-2)», распространился по планете, вызвав пандемию заболевания, названного Всемирной организацией здравоохранения «коронавирусная болезнь 2019 г.» (COVID-19) [1]. К началу 2021 г. Россия занимала 4-е место в мире по заболеваемости COVID-19 (после США, Индии и Бразилии): общее число заболевших к тому моменту составило более 3,3 млн человек, из которых умерли почти 60,5 тыс. пациентов [2].

Как выяснилось, на показатель летальности новой коронавирусной инфекции влияют возраст и наличие сопутствующей патологии. По данным Китайского центра по контролю и профилактике болезней, этот показатель повышается до 10,5% при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), 7,3% – при сахарном диабете (СД), 6,3% – при хронических респираторных болезнях, до 6% – при артериальной гипертензии и 5,6% – при онкопатологии [3]. Хроническая почечная недостаточность, согласно исследованиям Института здоровья Италии, также является важным фактором, отягощающим прогноз, уступая по значимости только артериальной гипертензии, СД 2 и ишемической болезни сердца [4].

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию гемодиализом (ГД) по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП5Д), относятся к группе высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, что обусловлено присутствием в диализных центрах значительного числа больных и медицинского персонала, часть из которых может оказаться вирусносителями. Более того, больные на ГД, как правило, имеют множество неблагоприятных прогностических факторов, осложняющих течение COVID-19, – пожилой возраст, иммунодефицит различного генеза, в том числе обусловленный уремией, нарушения нутриционного статуса, а также тяжелые сопутствующие заболевания [5, 6].

В литературе имеется широкий разброс мнений о характере течения COVID-19 в диализной популяции, что, по-видимому, связано с особенностями изучаемой выборки. Все изложенное свидетельствует об острой необходимости поиска предикторов неблагоприятного исхода и оптимальных подходов к лечению этой инфекции у больных на ГД.

**Цель исследования** – изучение особенностей течения COVID-19, прогностических факторов, связанных с фатальным исходом, а также эффективности и трансформации терапии на разных этапах первого года пандемии у гемодиализных больных.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Томилина Наталья Аркадьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нефрологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3603-8524

**Крюков Евгений Владимирович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., начальник ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-8396-1936

**Natalia A. Tomilina.** ORCID: 0000-0002-3603-8524

**Evgeniy V. Kryukov.** ORCID: 0000-0002-8396-1936

## Материалы и методы

С 1 апреля до 31 декабря 2020 г. под наблюдением в Московском городском научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГКБ №52, перепрофилированной для оказания медицинской помощи больным с COVID-19, находились 653 гемодиализных пациента.

Исследование – одноцентровое ретроспективное не-контролируемое. Конечной точкой наблюдения считали выписку пациента из стационара или смерть. Информация о больных представлена в **табл. 1**.

Наиболее многочисленными (26,3%) оказались пациенты с СД 2. Реже причиной развития ХБП5Д являлись хронический гломерулонефрит (21,1%), гипертонический нефроангиосклероз (10,1%) и др.

Весь период наблюдения (первый год пандемии) разбит на III этапа. На I этапе с 1 апреля до 31 мая 2020 г. изучали течение болезни у 231 больного, на II этапе с 1 июня до 31 августа – у 97, на III с 1 сентября до 31 декабря 2020 г. – у 325 пациентов.

Для подтверждения диагноза COVID-19 использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с целью выявления РНК-вируса из материала мазков, полученных из рото- и носоглотки, и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). ПЦР проводили с помощью нескольких тест-систем: «Ампли Тест SARS-CoV-2» ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России; «Поливив SARS-CoV-2 Express» ООО «Научно-производственная фирма “Литех”», Россия; «РеалБест РНК SARS-CoV-2» ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”» Роспотребнадзора, Россия. Результаты КТ оценивали согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [7]. Стадия КТ-1 определялась при распространенности легочного поражения до 25%, КТ-2 – от 25 до 50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – более 75%. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностировали на основании положений Берлинской классификации 2012 г. [8]. Индекс коморбидности (ИК) рассчитывали по Charlson [9].

Лечение COVID-19 менялось на разных этапах пандемии в соответствии с имевшимися на тот период в мировой клинической практике тенденциями. Независимо от этапа наблюдения все пациенты получали антикоагулянтную терапию; для поддержания адекватного гемостаза доза антикоагулянтов корректировалась в соответствии с показателями коагулограммы и тромбоэластографии.

Больные с признаками дыхательной недостаточности получали кислородную поддержку, а в случае ее неэффективности проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Лечение ГД осуществляли в обычном режиме. Пациентам с тяжелым течением COVID-19, состояние которых требовало пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводили продленную вено-венозную гемодиализацию. При наличии показаний применяли плазмообмен с введением до 2,5–3 л свежзамороженной плазмы.

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывали средние значения со стандартной ошибкой средней ( $M \pm m$ ), а в случаях их неправильного распределения – медиану. Сравнительный анализ средних показателей выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Категориальные пере-

**Таблица 1. Характеристика больных**

**Table 1. Patient characteristics**

Параметры	Показатели
Число больных (мужчины/женщины)	653 (373; 57,1%/280; 42,9%)
Возраст, лет	61,1±0,6
Средняя продолжительность лечения ГД, мес	45,9±2,1
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, дни	6,0±0,2

менные выражали абсолютными числами или экстенсивным показателем в процентах. Достоверность различий оценивали методом  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении переменных статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для выявления факторов риска неблагоприятного исхода применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (модель Соx). При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

## Результаты

У 551 (84,4%) больного инфицирование SARS-CoV-2 подтверждено результатами ПЦР; у всех – характерной картиной, полученной при КТ ОГК. Из клинических симптомов наиболее часто регистрировали лихорадку (97,9%), выраженную слабость (95%), одышку (63,1%) и кашель (54,1%). По данным КТ ОГК более чем у 1/3 (36,3%) пациентов выявили тяжелую (3-я) или крайне тяжелую (4-я) степени поражения легких (**табл. 2**). Уровень сатурации кислорода в крови ( $SpO_2$ ) во время болезни находился ниже нормы у большинства больных (493/75,5%), составив в среднем  $85,8 \pm 0,5\%$ . При  $SpO_2 \leq 92\%$  все они получали респираторную поддержку (222/34%), в том числе 33 (5,1%) – неинвазивную ИВЛ, а 117 (17,9%) – ИВЛ.

За весь анализируемый период умерли 137 (21,0%) пациентов. Наиболее частой причиной летального исхода оказался ОРДС, который диагностировали у 118 (86,1%) больных. У 46 их них течение болезни отягощалось другими тяжелыми патологическими состояниями, такими как сердечная или полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечения, тромботическая микроангиопатия, инфекционные осложнения. Второй по частоте причиной смерти оказался сепсис, который развился у 12 (8,8%) пациентов.

Прогностическое значение различных факторов оценивали в группах больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом COVID-19. Летальность ассоциирована с более распространенным и тяжелым поражением легких; доля умерших пациентов со стадией КТ-3–4 была достоверно больше, чем при КТ-1–2 ( $73,7\%$  vs  $26,3\%$ ;  $p < 0,001$ ); **см. табл. 2**.

Показатель  $SpO_2$  в этих группах составил соответственно  $65,6 \pm 0,9$  и  $91,1 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,001$ ). Результаты анализа демографических и клинических показателей в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом представлены в **табл. 3, 4**.

Пациенты с летальным исходом были старше и имели статистически достоверно более высокий ИК, в том числе за счет конкурирующих ССЗ, цереброваскулярной болезни (ЦВБ), а также хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и онкопатологии. Не удалось подтвердить

**Таблица 2.** Распределение больных по тяжести поражения легких, в том числе в зависимости от исхода заболевания (данные КТ)**Table 2.** Patient distribution according to the severity of lung injury depending on the outcome of the disease computed tomography

Степень поражения легких по данным КТ	Распределение больных, абс. (%)			<i>p</i> *
	в целом	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)	
КТ-1	130 (19,9)	123 (94,6)	7 (5,4)	0,01
КТ-2	286 (43,8)	257 (89,9)	29 (10,1)	<0,05
КТ-3	193 (29,6)	125 (64,8)	68 (35,2)	<0,05
КТ-4	44 (6,7)	11 (25,0)	33 (75,0)	0,001
Всего	653 (100)	516 (79,0)	137 (21)	

\*Сравнение между 1 и 2-й группой.

**Таблица 3.** Отдельные параметры у больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом болезни**Table 3.** Selected parameters in patients with favourable (group 1) and adverse (group 2) disease outcomes

Исходные данные	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход		<i>p</i>
		клинико-демографические данные		
Возраст, лет	59,1±0,6	68,9±1,0		<0,001
Продолжительность ГД, мес	44,3±2,3	52,2±4,9		н/з
Срок до госпитализации, дни	6,1±0,2	5,5±0,5		н/з
ИМТ	28,1±6,6	29,5±7,2		н/з
ИК	6,1±0,1	8,4±0,2		<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5, 7: н/з – статистически незначимо.

**Таблица 4.** Связь сопутствующих заболеваний с исходом COVID-19**Table 4.** Correlation of comorbidities with the outcome of COVID-19

Сопутствующая патология	Диагностирована, <i>n</i> (%)		Не диагностирована, <i>n</i> (%)		<i>p</i> *
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
ССЗ	261 (68,3)	121 (31,7)	255 (94,1)	16 (5,9)	<0,001
ЦВБ	90 (60)	60 (40)	426 (84,7)	77 (15,3)	<0,001
ХОБЛ	25 (56,8)	19 (43,2)	491 (80,6)	118 (19,4)	<0,007
Онкопатология	61 (64,2)	34 (35,8)	455 (81,5)	103 (18,5)	<0,001
СД	153 (79,7)	39 (20,3)	363 (78,7)	98 (21,3)	н/з

\*Здесь и далее в табл. 7: сравнение частоты неблагоприятных исходов.

связь СД 2 и индекса массы тела (ИМТ) с характером течения COVID-19 у гемодиализных больных.

Установлена неблагоприятная прогностическая роль некоторых лабораторных параметров (табл. 5). Сниженные уровни гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и альбумина крови, а также высокие показатели С-реактивного белка (СРБ), ферритина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена, D-димера и прокальцитонина были статистически достоверно связаны с фатальным исходом. Низкий уровень лейкоцитов наблюдался, как правило, у тяжелых больных в дебюте заболевания с тенденцией к увеличению в случае развития септических осложнений. Повышенный уровень прокальцитонина определялся у 20,9% умерших

пациентов и только у 7,1% выживших ( $p < 0,05$ ). Концентрация глюкозы в крови практически не отличалась у больных в 1 и 2-й группах.

Также не удалось установить связь летального исхода с этиологией ХБП и поздним оказанием квалифицированной медицинской помощи: сроки госпитализации от начала болезни в группах выживших и умерших пациентов составили соответственно 6,2±0,2 и 5,5±0,5 дня. Сравнимые группы оказались сопоставимы по продолжительности лечения ГД: 44,3±2,3 и 52,2±4,7 мес соответственно ( $p > 0,05$ ).

При использовании многофакторной модели Соx независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение ГД, оказались распространенность легочного поражения (стадии КТ-3–4), высокий ИК и применение ИВЛ (табл. 6).

**Таблица 5. Лабораторные показатели больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом болезни****Table 5. Laboratory values of patients with a favourable (group 1) and adverse (group 2) disease outcome**

Параметры	Лабораторные показатели		p
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
L <sub>min</sub>	3,1±0,06	3,9±0,2	<0,001
L <sub>max</sub>	10,3±0,2	17,5±0,8	<0,001
Лимфоциты	0,63±0,01	0,48±0,05	<0,002
Альбумин	30,4±0,18	25,9±0,4	<0,001
Тромбоциты	152,8±4,2	109,9±7,3	<0,001
Ферритин	589,4±18,8	722,5±53,3	<0,012
СРБ	91,2±3,7	172,6±8,5	<0,001
АЛТ	48,2±2,5	74,9±12,1	<0,032
АСТ	53,9±2,3	186,4±58,5	<0,025
ГГТ	66,3±3,1	96,6±8,9	<0,002
Щелочная фосфатаза	106,8±3,8	157,4±10,9	<0,001
ЛДГ	391,8±9,4	722,9±37,6	<0,001
D-димер	1302,4±68,9	2383,8±174,5	<0,001
Глюкоза	6,3±0,1	6,6±0,3	n/3

**Таблица 6. Предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение ГД (многофакторный регрессионный анализ, модель Cox)****Table 6. Predictors of adverse COVID-19 outcome in haemodialysis patients (multivariate regression analysis, Cox model)**

Параметры	Коэффициент риска (соотношение шансов)	95% доверительный интервал	p
КТ-3–4	2,3	1,3–4,1	0,007
ИК	1,2	1,0–1,3	0,009
ИВЛ	10,0	5,4–18,6	0,0001

Летальность на I этапе пандемии составила 31,2%, II – 16,5%, на III – 15,1%. Представления о подходах к лечению COVID-19 в разные периоды наблюдения 2020 г. существенно модифицировались по мере накопления знаний о заболевании и клинического опыта. Трансформация схем терапии на выделенных этапах пандемии представлена на **рис. 1**. На II этапе прекратили применение комбинации лопинавир/ритонавир и практически не использовались другие противовирусные препараты, тогда как на III этапе их получили менее 1/3 больных в виде препарата риамиловир (Триазавирин). На каждом последующем этапе уменьшалась доля пациентов, в лечении которых использовались антибиотики (АБ), гидроксихлорохин и барицитиниб.

На более поздних этапах расширилось применение иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ)-6 и другим провоспалительным цитокинам, а также кортикостероидов. По сравнению с I, на II и III этапах чаще назначали плазму реконвалесценто́в.

Анализ эффективности лечения COVID-19 затруднен частым изменением использовавшихся схем терапии, а также одновременным применением широкого спектра препаратов, направленных на различные звенья патологического процесса. При анализе частоты летальных исходов в зависимости от назначения различных групп препаратов

(**табл. 7**) оказалось, что доля умерших пациентов была статистически значимо выше в случаях использования противовирусных средств, гидроксихлорохина и барицитиниба. Аналогичная тенденция (не подтверждена статистически) выявлена при назначении АБ. Важно подчеркнуть, что указанные препараты использовались преимущественно на ранних сроках пандемии до активного внедрения супрессоров цитокинов и кортикостероидов. Не удалось получить положительные результаты при использовании плазмы реконвалесценто́в новой коронавирусной инфекции.

Для уточнения эффективности моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 и кортикостероидов сравнили частоту фатальных случаев в 2 выборках – у пациентов, которые получали лечение препаратами разных групп, но без иммуномодуляторов, и у больных, применявших эти препараты («условная монотерапия» тоцилизумабом или комбинация тоцилизумаба с дексаметазоном). Доля умерших среди пациентов, в лечении которых не использовали иммуномодулирующие средства, была в 2 раза больше. Также выявили статистически достоверную связь раннего назначения тоцилизумаба с благоприятным исходом при небольшом объеме поражения легких. Из 29 пациентов со стадией КТ-1–2, получавших тоцилизумаб в первые 3 сут после госпитализации, умер только 1 (3,4%) больной, тогда как в группе из 20 пациентов с более поздним применением препарата – 6 (24,1%) человек;  $p < 0,04$ . У больных с КТ-3–4

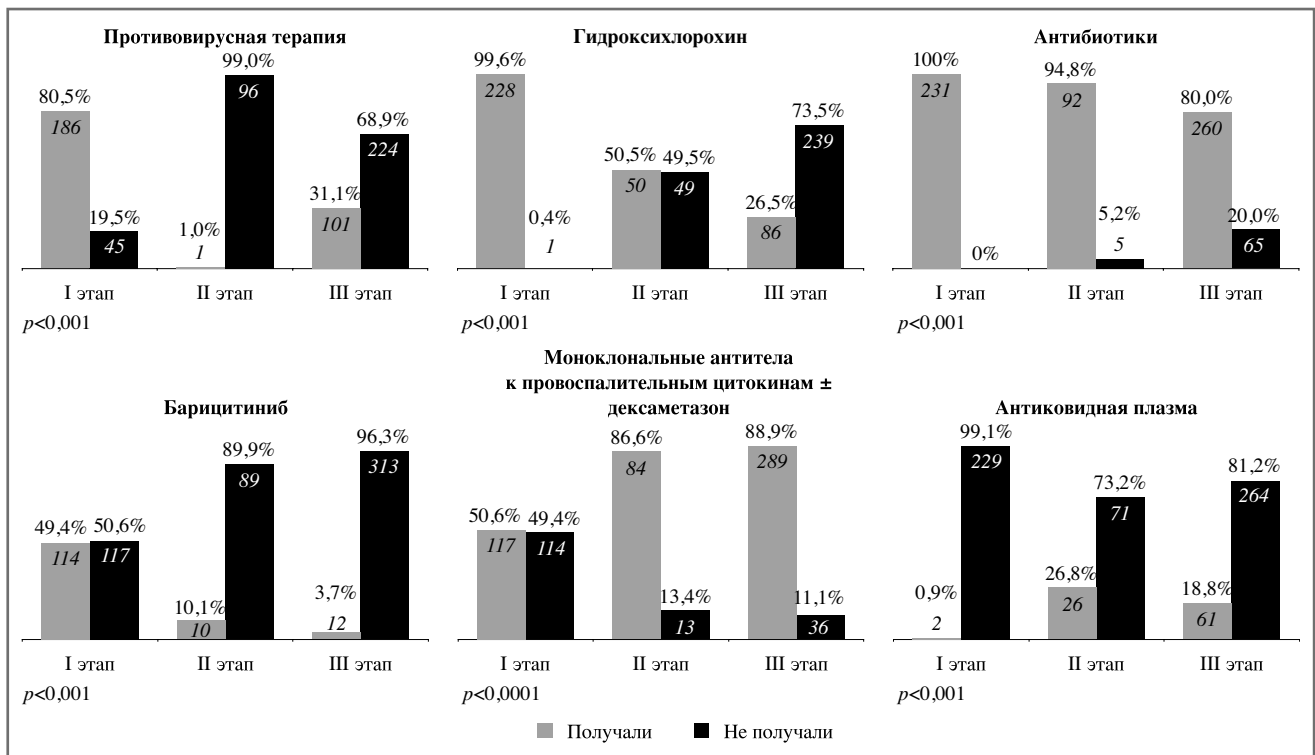


Рис. 1. Трансформация подходов к лечению на разных этапах первого года пандемии.

Fig. 1. Pandemic's first year: transformation of treatment approaches at different stages.

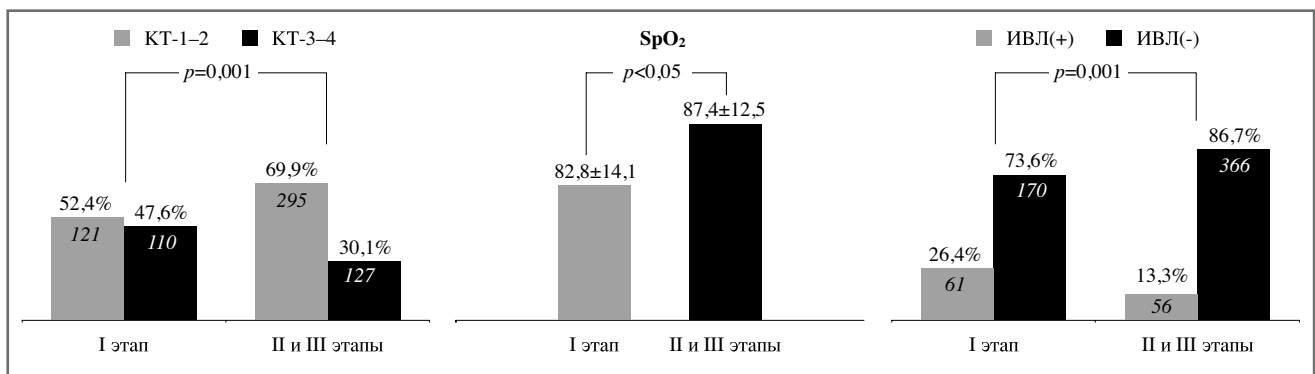


Рис. 2. Показатели поражения легких и частота применения ИВЛ на разных этапах первого года пандемии.

Fig. 2. Pandemic's first year: lung lesion indicators and frequency of mechanical ventilation at different stages.

обнаружена лишь тенденция к увеличению числа неблагоприятных исходов болезни: 14/38 (36,8%) в случае лечения в ранние сроки против 11/23 (47,8%) в поздние сроки ( $p > 0,05$ ).

Летальность на II и III этапах наблюдения была практически одинаковой и почти в 2 раза ниже показателя I этапа. Анализ трансформации клинических проявлений COVID-19 показал (рис. 2), что в указанные периоды статистически значимо снизилась частота тяжелых форм легочного поражения, уменьшилась степень десатурации и, соответственно, реже применялась ИВЛ, что могло быть связано с изменением характера терапии.

Это подтверждается уменьшением почти в 2 раза доли больных, нуждавшихся в ИВЛ, тогда как доля пациентов с КТ-3-4 на последних этапах по сравнению с I снизилась лишь на 1/3. В то же время у больных на I этапе пандемии

констатирован более высокий ИК по сравнению с последующими периодами ( $7,02 \pm 0,18$  vs  $6,34 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) в отсутствие достоверно значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, этиологии ХБП, сроку лечения ГД, времени госпитализации после начала болезни и результатов лабораторных исследований, за исключением выраженности лейко- и лимфопении. У пациентов на II и III этапах среди причин летального исхода увеличилось количество септических осложнений: 21/65 (32,3%) по сравнению с 5/72 (6,9%) на I этапе ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Несмотря на более чем годовой срок после начала пандемии новой коронавирусной инфекции, информации о характере течения, прогнозе и оптимальных схемах лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д

**Таблица 7. Эффективность терапии в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания**  
**Table 7. The effectiveness of therapy in groups of patients with a favourable and adverse outcome of the disease**

Препараты	Получали лечение, n (%)		Не получали лечение, n (%)		P*
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
Противовирусные препараты	215 (74,7)	73 (25,3)	301 (82,5)	64 (17,5)	<0,01
АБ	455 (78,0)	128 (22,7)	61 (87,1)	9 (12,9)	н/з
Гидроксихлорохин	277 (76,1)	87 (23,9)	239 (82,7)	50 (17,3)	<0,04
Барицитиниб	94 (69,1)	42 (30,9)	422 (81,6)	95 (18,4)	<0,01
Тоцилизумаб	101 (84,9)	18 (15,1)	51 (62,2)	31 (37,8)	<0,001
Тоцилизумаб + Кортикостероиды	85 (86,7)	13 (13,3)	51 (62,2)	31 (37,8)	<0,001
Антиковидная плазма	71 (79,8)	18 (20,2)	445 (78,9)	119 (21,1)	н/з

остаётся недостаточно, и она по-прежнему противоречива. Полагают, что у пациентов на ГД заболевание COVID-19 приобретает более тяжелое течение по сравнению с больными, имевшими нормальную почечную функцию. Так, если уровень летальности среди населения колеблется в пределах от 0,6–1,4 до 8–10% [10–12], то, согласно данным регистра Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации [13], на начало 2020 г. среди 5596 диализных пациентов летальный исход наблюдали у 1331 (23,8%) больных. В разных регионах Италии летальность колебалась в пределах от 19–25 до 40% [12, 14], тогда как в нескольких диализных центрах Китая она не превышала 13–16% [15]. Установленная в данном исследовании частота фатальных исходов за весь период наблюдения составила 21%, однако на разных этапах колебалась от 31,2 до 15,1%, т.е. в рамках диапазона, указанного зарубежными коллегами.

Имелось ограниченное число сообщений об относительно благоприятном прогнозе COVID-19 у гемодиализных пациентов [16, 17]. В последнее время растет число публикаций, свидетельствующих о возможности легкого и даже латентного течения SARS-CoV-2-инфекции у этих больных, несмотря на наличие множества отягощающих факторов. Бессимптомный вариант заболевания выявляли в 40–50% случаев [18, 19]. Имеющиеся различия, по-видимому, связаны с особенностями изучаемого контингента. Госпитальные показатели, основанные на наблюдениях за тяжелыми больными, демонстрируют более высокий уровень летальности по сравнению с данными, полученными у амбулаторных пациентов, или в результате скрининг-исследований методом иммуноферментного анализа [20–23].

Основной причиной смерти большинства пациентов оказался ОРДС (86,1%) нередко в сочетании с другой, в первую очередь сердечно-сосудистой патологией, что сопоставимо с результатами других авторов [11, 15, 24–26]. Как и другим исследователям [25, 27, 28], не удалось установить связь неблагоприятного исхода COVID-19 с длительностью лечения ГД [26], а также сроком госпитализации после появления первых признаков заболевания. По аналогии с другими авторами [22, 28] подтверждена неблагоприятная прогностическая роль возраста и тяжелых сопутствующих заболеваний, в частности ССЗ, ЦВБ, ХОБЛ и онкопатологии, что нашло свое отражение в более высоком ИК, выявленном у больных с фатальным течением болезни. В отличие от многих публикаций [29–31] нами, как и в других

исследованиях, не выявлена связь избыточной массы тела и СД с неблагоприятным исходом COVID-19 [22, 26].

С фатальным исходом ассоциирован значительный перечень лабораторных показателей, однако независимыми предикторами летального исхода, по данным регрессионного многофакторного анализа, оказались высокий ИК, КТ-3–4 и необходимость применения ИВЛ. Полученные результаты полностью согласуются с выводами большой группы исследователей, анализировавших такого рода взаимосвязи как для больных на ГД, так и среди населения в целом [21, 23, 25, 31, 32].

В выполненном анализе эффективности лечения имеется ряд ограничений, снижающих достоверность полученных результатов. При тяжелом течении болезни в условиях назначения комплекса лекарственных препаратов, исследования их эффективности, в полной мере отвечающие требованиям доказательной медицины, затруднены. В этих условиях не удалось продемонстрировать позитивный эффект доступных противовирусных средств, таких как лопинавир/ритонавир или триазавирин, а также гидроксихлорохина, барицитиниба и АБ. Скептическое отношение к целесообразности их назначения при COVID-19 встречается также и в других сообщениях [33–36]. Нельзя исключить, что высокая частота неблагоприятного исхода при применении этих препаратов определяется не столько развитием нежелательных явлений, сколько главным образом тем обстоятельством, что пик их назначения пришелся на период более редкого использования иммуномодуляторов. Применение тоцилизумаба или его комбинации с дексаметазоном оказалось эффективным при COVID-19 у больных на ГД, хотя представленные в литературе по этому поводу мнения достаточно противоречивы и касаются главным образом пациентов без тяжелой патологии почек [37–39].

Особое внимание привлекает позитивный результат раннего использования (в первые 3 сут после госпитализации) моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 у больных с небольшим объемом поражения легких (стадия КТ-1–2). Назначение этих препаратов в начальной стадии болезни позволяет существенно повысить эффективность терапии COVID-19 в диализной популяции.

Уменьшение летальности на II и III выделенных этапах наблюдения сопровождалось снижением частоты тяжелого повреждения легких: стадии КТ-3–4 диагностировали у 30,1% пациентов по сравнению с 47,6% на I этапе. Также в меньшей степени выражена десатура-

ция (87,4 и 82,8%), почти в 2 раза реже использовалась ИВЛ (у 13,3 и 26,4% больных соответственно). Полученные результаты позволяют предполагать связь наблюдавшейся трансформации течения COVID-19 с изменением подходов к лечению, в частности с более активным использованием иммуномодулирующих средств. В то же время более низкий ИК на последних этапах не исключает возможности преобладания на I этапе пациентов, более предрасположенных к инфицированию и тяжелому течению заболевания.

Тенденция к увеличению частоты септических осложнений на поздних этапах наблюдения могла быть связана с более широким применением моноклональных антител к ИЛ-6 и дексаметазона.

### Список сокращений

АБ – антибиотики  
ГД – гемодиализ  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИК – индекс коморбидности  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИМТ – индекс массы тела  
КТ – компьютерная томография  
ОГК – органы грудной клетки  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

### Заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция у значительной части пациентов с ХБП5Д отличается тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Выявление надежных предикторов исхода болезни представляется неотложной задачей для клиницистов наряду с разработкой эффективных и безопасных методов лечения COVID-19 в группах повышенного риска, в том числе у гемодиализных больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ХБП5Д – хроническая болезнь почек терминальной стадии (лечение ГД)  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь  
SARS-CoV-2 – коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром  
SpO<sub>2</sub> – уровень сатурации кислорода в крови

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>. Accessed: 16.03.2020.
- Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., и др. COVID-19: связь с патологией почек. *Нефрология и диализ*. 2021;23(2):147-59 [Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LYu. et al. Covid-19: relationship with kidney diseases. *Nefrologiia i dializ*. 2021;23(2):147-59 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-147-159.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN*. 2020(31):1157-65. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;(8)7:738-42. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
- Зелтынь-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Фролова Н.Ф. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность (опыт одного центра). *Нефрология и диализ*. 2020;22:9-20 [Zeltyun-Abramov EM, Belavina NI, Frolova NF, et al. Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity (single center experience). *Nefrologiia i dializ*. 2020;22:9-20 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2020-Special\_Issue-9-20.
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020). Временные методические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2020 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 8.1 (1.10.2020). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Minzdrav RF, 2020 (in Russian)].
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. DOI:10.1001/jama.2012.5669
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):125-32. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00415-3
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;6(10):1753-66. DOI:10.7150/ijbs.45134. eCollection 2020
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-40. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286
- Scarpioni R, Manini A, Valsania T, et al. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. *G Ital Nefrol*. 2020;37(2):1-5.
- Covid-19 Registro ERA-EDTA. Available at: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19>. Accessed: 03.08.2020.
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):580-5. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.001
- 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. DOI:10.1101/2020.02.24.20027201
- Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):141-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.03.009
- Ugur M, Ebru HAS, Ozlem KA, et al. Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2020;18(3):275-83. DOI:10.6002/ect.2020.0194
- Clarke C, Prendecki M, Dhutia A, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1969-75. DOI:10.1681/ASN.2020060827
- Зубкин М.Л., Шило В.Ю., Новикова Л.И., и др. Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021 (в печати) [Zubkin ML, Shilo VYu, Novikova LI, et al. Frequency of SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. Нужен перевод. *Infektsionnye bolezni: novosti, mnenia, obuchenie*. 2021;10(3):23-32 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32
- Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Инфекционные*



- болезни: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):14-23 [Frolova NF, Kim IG, Ushakova AI, et al. COVID-19 in hemodialysis patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie*. 2021;10(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23
21. Goicoechea M, Camara LAS, Macias N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020;98(1):27-34. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.031
  22. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-15. DOI:10.1681/ASN.2020040470
  23. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(6):1530-9. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.030
  24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
  25. Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney* 360. 2020;1(8):755-62. DOI:10.34067/KID.0003672020
  26. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1387-97. DOI:10.1681/ASN.2020030354
  27. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1815-23. DOI:10.1681/ASN.2020040534
  28. Manganaro M, Baldovino S. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J Nephrol*. 2020;33(3):393-5. DOI:10.1007/s40620-020-00732-1
  29. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.004
  30. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse*. 2020;16(695):1115-9.
  31. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128-32. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.053
  32. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  33. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192(27):734-44. DOI:10.1503/cmaj.200647
  34. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):287-96. DOI:10.7326/L20-0945
  35. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. DOI:10.1371/journal.pmed.1003501
  36. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A review of pharmacology, safety and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843-56. DOI:10.1002/phar.2438
  37. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(5):265-74. DOI:10.1055/a-1336-2371
  38. Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):803-15. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219725
  39. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):215-27. DOI:10.1016/j.cmi.2020.10.036.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021



OMNIDOCTOR.RU