

Анализ особенностей течения и исходов COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Н.Ф. Фролова^{1,2}, И.Г. Ким^{1,3}, В.И. Червинко^{1,3,4}, Е.В. Володина³, М.Л. Зубкин^{1,3,4}

¹ ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

³ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Червинко В.И. и соавт. Анализ особенностей течения и исходов COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):334-349. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-334-349

Analysis of the course and outcomes of COVID-19 at different stages of the pandemic in hemodialysis patients

N.F. Frolova^{1,2}, I.G. Kim^{1,3}, V.I. Chervinko^{1,3,4}, E.V. Volodina¹, M.L. Zubkin^{1,3,4}

¹ Moscow City Clinical Hospital №52, 3, Pekhotnaya street, Moscow, 123182, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str., build. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

³ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10, Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russian Federation

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya Str., Moscow, 107392, Russian Federation

For citation: Frolova N.F., Kim I.G., Chervinko V.I. et al. Analysis of the course and outcomes of COVID-19 at different stages of the pandemic in hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):334-349. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-334-349

Ключевые слова: гемодиализ, COVID-19

Резюме

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ особенностей течения и исходов COVID-19 у ГД-больных на разных этапах пандемии в аспекте применения иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 897 ГД-больных COVID-19 (возраст 60,7 лет, М 58,5%), находившихся на стационарном лечении в ГКБ №52 г. Москвы в период с 1.04.20 по 31.12.21 гг.

В зависимости от сроков возникновения заболевания от начала пандемии были выделены 2 группы больных. Группу 1 ($n=720$) составили пациенты, инфицированные в период с конца марта

Адрес для переписки: Фролова Надия Фяатовна
e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Frolova F. Nadiya
e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

2020 по апрель 2021 года (период доминирования на территории г. Москвы, так называемого, «уханьского» штамма вируса), группу 2 ($n=177$) – больные, госпитализированные в мае-декабре 2021 г. (во время преимущественной циркуляции в регионе Дельта штамма возбудителя).

Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от подходов к лечению. В подгруппу 1а ($n=231$) включены пациенты начального периода пандемии, не получавшие адекватной иммуномодулирующей терапии, в подгруппу 1б – больные позднего этапа ($n=489$), в лечении которых активно использовали блокаторы рецепторов ИЛ-6 и кортикостероиды. Подобную терапию получали и 108 пациентов подгруппы 2а. У других 69 больных (подгруппа 2б) в ранние сроки болезни применяли нейтрализующие моноклональные антитела (NmAb).

Результаты. Летальность в гр. 1 и гр. 2 составила 20,1% и 14,7%, соответственно, $p<0,09$. Частота неблагоприятного исхода была наиболее высокой в подгруппе 1а и минимальной в подгруппе 2б (31,2% против 5,8%, $p<0,01$), причем величина каждого из показателей достоверно отличалась от числа неблагоприятных исходов в подгруппах 1б и 2а. Летальность в подгруппах 1б и 2а была сопоставимой (14,9% и 20,4%), несмотря на более тяжелое исходное поражение легких по данным КТ в подгруппе 2а. У этих больных чаще применяли иммуномодуляторы в сочетании с терапевтическим плазмобменом (ТПО) (42,6% против 10,2% в подгруппе 1б). Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода оказались прогрессирование легочной патологии с трансформацией стадий КТ 1-2 в КТ 3-4 и высокий индекс коморбидности.

Выводы. Применение иммуномодулирующих препаратов повысило эффективность лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д. При тяжелом течении заболевания наиболее благоприятные результаты были получены при использовании комбинации иммунобиологических препаратов с кортикостероидами и ТПО. Еще более значимое снижение летальности было достигнуто у пациентов, получавших нейтрализующие моноклональные антитела. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у ГД-больных были высокий индекс коморбидности и трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4.

Abstract

The purpose of this study was a comparative analysis of the characteristics of the course and outcomes of COVID-19 in HD patients at different stages of the pandemic, focusing on the use of immunomodulatory therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 897 HD patients with COVID-19 (mean age 60.7 years, M 58.5%) who were hospitalized at Moscow City Hospital № 52. Group 1 ($n=720$) consisted of patients infected between the end of March 2020 and April 2021, group 2 ($n=177$) included patients hospitalized in May-December 2021. Each of group was divided into 2 subgroups based on treatment approaches. Subgroup 1a ($n=231$) included patients of the initial period of the pandemic who did not receive adequate immunomodulatory therapy, while Subgroup 1b ($n=489$) included patients of the late stage, were treated with IL-6 receptor blockers and corticosteroids. In group 2, 108 patients in Subgroup 2a received similar therapy, while 69 patients in Subgroup 2b were treated with neutralizing monoclonal antibodies in the early stages of the disease.

Results. Mortality rates in Group 1 and Group 2 was 20.1% and 14.7%, respectively ($p<0.09$). The incidence of unfavorable outcome was highest in Subgroup 1a and lowest in Subgroup 2b (31.2% vs 5.8%, $p<0.01$). Mortality in Subgroups 1b and 2a was comparable (14.9% and 20.4%), despite more severe initial lung damage according to CT data in Subgroup 2a. In these patients, immunomodulators was more frequently combined with therapeutic plasma exchange (TPE). Independent risk factors for an unfavorable outcome were the progression of pulmonary pathology, with the transformation of stages CT 1-2 to CT 3-4, and a high comorbidity index.

Conclusions. The use of immunomodulatory drugs improved the effectiveness of COVID-19 treatment in patients with CKD5D. In severe cases, the most favorable outcomes were achieved with a combination of immunobiological drugs, corticosteroids, and TPE. An even more significant reduction in mortality was observed following the introduction of neutralizing monoclonal antibodies into clinical practice. Independent predictors of unfavorable outcome of COVID-19 in HD patients were a high comorbidity index and the progression of CT 1-2 into CT 3-4.

Key words: hemodialysis, COVID-19

Введение

Быстрое распространение новой коронавирусной инфекции с ее непредсказуемыми серьезными последствиями вызвало острую необходимость в анализе особенностей течения и исходов болезни, а также в разработке методов ее эффективного лечения и профилактики. С первых месяцев после объявления ВОЗ пандемии COVID-19 было установлено, что у значительной части больных заболевание сопровождается выраженной иммунологической реакцией с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, способных вызывать неконтролируемый «цитокиновый шторм» с угрозой развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 2]. В частности выяснилось, что повышение уровня сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском фатального исхода [2, 3]. С учетом этих данных одним из методов лечения новой коронавирусной инфекции явилась иммуномодулирующая терапия, включающая применение кортикостероидов [4, 5] и иммунобиологических препаратов (ИБП), направленных на прямое или опосредованное подавление системного воспалительного ответа, в первую очередь на блокаду ИЛ-6 [6]. По данным мета-анализа 25 публикаций, выполненного Qiu Wei и соавт., применение блокатора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба – достоверно снижало риск смерти от COVID-19 (OR=0,70, 95%:0,54-0,90, $p=0,007$) и улучшало прогноз у пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (OR=0,59, 95% CI, 0,37-0,93, $p=0,02$). [7]. При этом было отмечено, что такая терапия была максимально эффективной у больных с выраженной воспалительной реакцией, сопровождавшейся значительным повышением уровня СРБ [2, 8].

Как известно, частота инфицирования и тяжелого течения COVID-19 возрастает в группах повышенного риска, к которым относят пациентов старшего возраста, больных, страдающих сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких и хроническими заболеваниями почек, а также иммунодефицитными состояниями разной природы [9, 10]. В этом аспекте особого внимания заслуживают пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, получающие заместительную терапию гемодиализом (ХБП 5Д). Для этих больных, как правило, более зрелого возраста характерно сочетание нескольких из вышеперечисленных заболеваний, что в условиях присущего ХБП5Д иммунодефицита еще больше повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения. По данным разных диализных центров, заболеваемость COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД-больных), достигает 40-58% [11-17], многократно превышая этот

показатель в общей популяции [18]. Вместе с тем, в этой когорте пациентов иммуномодулирующие препараты, в том числе ИБП, на ранних этапах пандемии не использовали, т.к. клинические исследования по оценке их эффективности и безопасности на тот момент проводили только у лиц с нормальной функцией почек. Принимая во внимание это обстоятельство, а также высокий коморбидный фон [19-22], лечение ИБП у этих пациентов начинали с большой осторожностью. Подтверждение об их возможном использовании в этой микропопуляции были представлены позднее в основном в виде описания клинических случаев или ограниченного числа наблюдений [23-28].

В условиях первоначального отсутствия специфической этиотропной терапии подходы к применению противовирусных препаратов у ГД-больных, как и в общей популяции, менялись по мере накопления клинического опыта. В конечном итоге предпочтение было отдано молниеправиру, который, как правило, назначали при более легком течении болезни, и ремдесивир – для применения в стационарных условиях [29-31]. У ГД-больных ранняя терапия молниеправиром достоверно снижала риск обращения за неотложной помощью (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,07-0,64; $p=0,006$) и повышала вероятность негативного ответа на выявление антигена SARS-CoV-2 на 7-й день болезни (ОШ 6,20, 95% ДИ 2,51-15,36; $p<0,001$) [32]. Лечение ремдесивиром в диализной популяции проводили с ограничением дозы и увеличением интервалов введения из-за возможных токсических эффектов, связанных с замедленным выведением через диализную мембрану наполнителя препарата – сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина [18, 33]. Применение ремдесивира повышало общую выживаемость ГД-больных по сравнению с группой контроля (ОШ: 0,45, 95% ДИ 0,26-0,80, $p=0,004$) и снижало длительность госпитализации в среднем на 4,7 дней (95% ДИ 2,2-7,4, $p<0,001$) [18, 34].

Важным этапом совершенствования терапии COVID-19 стала разработка и внедрение в практику препаратов на основе нейтрализующих моноклональных антител (NmAb), представляющих собой рекомбинантные иммуноглобулины класса IgG1 к различным эпитопам рецептор-связывающего домена шиповидного белка (S-белка) SARS-CoV-2 [35]. NmAb были рекомендованы для амбулаторного лечения пациентов с легким и средне – тяжелым течением и в первую очередь для групп повышенного риска [36, 37]. В терапевтических целях применяют как отдельные препараты нейтрализующих антител (регданвимаб, сотровимаб и др.), так и их комбинированные формы (бамланвимаб/этесвимаб, казиривимаб/имдевимаб, AZD8895/AZD1061 и др.). Предполагается, что в условиях частой мутации вируса такой «коктейль» антител, взаимодействуя с перекрывающимися эпитопами в S-белке, уменьшает

вероятность их одновременной неэффективности. Подтверждают сказанное данные о сохранении способности комбинации казиривимаб/имдевивимаб снижать как выраженность виремии, так и частоту тяжелого течения COVID-19 при ее применении у пациентов, инфицированных разными штаммами возбудителями [38-40]. По-видимому, терапия NmAb более эффективна при ее использовании в ранние сроки болезни при небольшом объеме легочного поражения [38, 39]. Информация о применении NmAb в диализной популяции лимитирована публикациями с малым числом наблюдений [41-44].

В нашем предыдущем исследовании назначение нейтрализующих моноклональных антител у 69 ГД-больных в первые 5-7 дней от начала болезни достоверно снижало частоту потребности в кислородной поддержке и необходимость лечения в условиях ОРИТ, а также вероятность фатальных исходов по сравнению с группой больных, не получавших NmAb [45].

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ особенностей течения и исходов COVID-19 у ГД-больных на разных этапах пандемии в аспекте применения иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование включено 897 пациентов с терминальной стадией ХБП, которые были госпитализированы по поводу SARS-CoV-2 – инфекции в период с 1 апреля 2020 по 31 декабря 2021 года. Все больные получали заместительную почечную терапию гемодиализом. Лечение проводили в специализированном нефрологическом стационаре на базе Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГКБ №52 г. Москвы, перепрофилированной во время пандемии для оказания медицинской помощи больным с COVID-19. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 14,7$ лет (М – 58,5%), продолжительность лечения ГД – 33,0 (11,0; 71,0) мес. В исследование были включены больные в возрасте 18 лет и старше, получавшие лечение гемодиализом в течение 3 месяцев и более.

В зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2 были выделены 2 группы больных. Группу 1 ($n=720$) составили пациенты, госпитализированные в ГКБ 52 в апреле 2020 – апреле 2021 года в период доминирования на территории г. Москвы, по данным Gushchin V.A. и соавт., так называемого «уханьского» штамма вируса, а группу 2 ($n=177$) – больные, находившиеся на стационарном лечении в мае-декабре 2021 г. во время циркуляции в регионе дельта штамма [46].

Принимая во внимание, что больные в анализируемых группах могли быть неоднородны не только

по тяжести течения, но и по подходам к лечению заболевания, которые корректировались на разных этапах пандемии по мере накопления научных данных и практического опыта, каждую из указанных выше групп разделили на 2 подгруппы. В группе 1 были выделены больные, инфицированные SARS-CoV-2 в первые 2,5 мес. пандемии (подгруппа 1а, $n=231$), когда практически еще не были разработаны подходы к терапии новой коронавирусной инфекции как для популяции в целом, так и для ГД-больных, в особенности. Поэтому, если им и назначали иммуномодулирующую терапию, то с осторожностью и в недостаточных дозировках. Подгруппу 1б ($n=489$) составили пациенты более позднего «уханьского периода», в лечении которых уже активно использовали блокаторы рецепторов ИЛ-6 (БИЛ-6) и кортикостероиды (КС). Подобную терапию получали и 108 пациентов подгруппы 2а, находившихся на стационарном лечении с начала мая по конец августа 2021 г. Остальные 69 больных 2 группы, госпитализированные по поводу COVID-19 в сентябре – декабре 2021 г., были включены в подгруппу 2б, в которой с первых дней болезни применяли нейтрализующие моноклональные антитела.

В выделенных подгруппах оценивали результаты лечения с учетом тяжести течения и исхода заболевания.

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки и/или визуализации специфической КТ-картины вирусной пневмонии, выраженность которой оценивали в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ [47]. При поражении до 25% легких констатировали степень тяжести пневмонии – КТ1; от 25% до 50% – КТ2; от 50% до 75% – КТ3, а при распространенности патологического процесса более 75% – КТ4. Антитела (классы IgM, IgG) к антигенам SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием тест-системы "SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ" производства АО "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия). Уровень антител исследовали, как правило, дважды (при поступлении в стационар и при выписке, за исключением умерших).

При развитии дыхательной недостаточности пациенты получали кислородную поддержку, а в случае ее прогрессирования – искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Заместительную почечную терапию пациентам с COVID-19 проводили в виде гемодиализа, как оптимального метода коррекции уремии в условиях острого инфекционного процесса, позволяющего за счет конвекции дополнительно выводить токсины и вещества со средней молекулярной массой. При этом особенно тщательно мониторировали сухой

вес и уровень кальциемии, который, по нашим наблюдениям, у многих пациентов снижался на фоне инфекции.

Лечение новой коронавирусной инфекции проводили с учетом действовавших на тот период времени международных и временных национальных рекомендаций, которые подвергались корректировке по мере накопления клинического опыта. На ранних этапах пандемии в условиях отсутствия специфической противовирусной терапии (ПВТ) применяли лопинавир, бустированный ритонавиром, которые достаточно быстро (через 2-2,5 мес) были исключены из клинической практики из-за недоказанной эффективности и высокой частоты нежелательных явлений, также как и гидроксихлорохин. В последующем в нашем центре их заменил противовирусный препарат риамиловир («Триазавирин»), обладающий широким спектром действия в отношении РНК-вирусов, и позднее – молнузиравир. С января 2021 г. в схемы стационарного лечения был введен противовирусный препарат ремдесивир.

С целью профилактики тромботических осложнений в обязательном порядке назначали антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин). При присоединении бактериальной инфекции, а также в случаях повышенного риска активации хронических инфекций терапию дополняли антибиотиками. Пациенты раннего периода пандемии (подгруппа 1а) получали их в 100% случаев, т.к. в то время азитромицин был включен в общепринятый протокол лечения COVID-19. У пациентов более позднего этапа антибактериальные препараты применяли в 72,8% случаев.

Для подавления цитокиновой активности использовали иммуномодулирующие препараты, такие как моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб или левилимаб), в единичных случаях – антитела к ИЛ-6 (олокизумаб). Также применяли ингибиторы янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб) и кортикостероиды (дексаметазон). По показаниям назначали человеческий иммуноглобулин, выполняли терапевтический плазмаобмен (ТПО)/инфузии свежезамороженной плазмы, в т.ч. полученной от реконвалесцентов COVID-19. С сентября 2021 г. у больных с легким и средне-тяжелым течением вирусной инфекции начали применять моноклональные нейтрализующие антитела (Бамланевимаб/Этесевимаб, Касиривимаб/Имдевиимаб, Регданвимаб или Сотровимаб) в дозах, рекомендованных фирмами-производителями.

Принимая во внимание, что противовирусные препараты и антикоагулянты, наряду с другими противовоспалительными средствами, назначали на разных этапах пандемии практически всем пациентам, а варианты иммуномодулирующей терапии претерпевали существенные изменения, мы выделили несколько схем лечения (табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

Схемы лечения с использованием разных комбинаций иммуномодулирующих препаратов
Treatment regimens using different combinations of immunomodulatory drugs

Вариант лечения	Иммуномодулирующая терапия	Число больных (n=897/100%)
Схема 0	Не проводилась	69/7,7%
Схема 1	иЯК* +/- БИЛ-6**	111/12,3%
Схема 2	БИЛ-6	177/19,7%
Схема 3	КС***	30/3,3%
Схема 4	БИЛ-6 + КС	341/38%
Схема 5	КС +/- БИЛ-6 + ТПО****	100/11,1%
Схема 6	NmAb***** +/- КС +/- БИЛ-6	69/7,7%

* ингибиторы Янус-киназа (Janus kinase inhibitors);

** блокаторы рецепторов интерлейкина 6 (IL-6 receptor blockers);

*** кортикостероиды (corticosteroids);

**** терапевтический плазмаобмен (therapeutic plasma exchange);

***** нейтрализующие моноклональные антитела (neutralizing monoclonal antibodies).

При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, рассматривали такие параметры, как возраст, пол, длительность заместительной терапии ГД, срок от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, распространенность легочного поражения по данным КТ, индекс коморбидности (ИК) по Charlson [48]. В соответствии с оценочными критериями Charlson M.E. и соавт. при расчете ИК всем пациентам с учетом тХБП добавляли 2 балла. Лабораторные показатели учитывали в точке максимальной клинической активности заболевания. Уровень прокальцитонина определяли в диапазоне значений: 0-0,49 нг/мл, 0,5-1,99 нг/мл, 2,0 нг/мл и более. За конечную точку исследования принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход. Больных, не завершивших лечение к концу наблюдения, в анализ не включали.

Статистический анализ выполняли с использованием методов вариационной статистики. В зависимости от характера распределения непрерывных переменных рассчитывали средние значения со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) либо медиану (Me). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью Т-критерия Стьюдента. Категориальные переменные выражали абсолютными числами или экстенсивным показателем (%), при сравнении которых применяли метод χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода использовали многофакторную регрессионную модель Соx. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 22).

Результаты

Диагноз COVID-19 был установлен у 87,5% (785 из 897) больных на основании идентификации РНК SARS-CoV-2; у 7,8% (70 пациентов) – только по данным КТ (преимущественно в раннем периоде пандемии) и у 4,7% (42 пациента) – на основании данных КТ и выявления антител острой фазы к антигену вируса. В целом типичную картину вирусной пневмонии при КТ-исследовании обнаружили у 98,3% (882 из 897) пациентов.

Летальность за весь период наблюдения составила 19,1% (171 из 897 пациентов). При сравнении исходов заболевания в группе 1 и в группе 2 число фатальных случаев было сопоставимым: 20,1% (145 из 720 больных) и 14,7% (26 из 177 пациентов), соответственно, $p < 0,09$). В то же время анализ в подгруппах, выделенных в зависимости от периода пандемии, показал, что частота неблагоприятного исхода COVID-19 была наиболее высокой в подгруппе 1а и минимальной в подгруппе 2б: 31,2% и 5,8%, соответственно (рис. 1а). При этом величина каждого из этих показателей достоверно отличалась от частоты неблагоприятных исходов в подгруппах 1б и 2а. Летальность в подгруппах 1б и 2а оказалась сопоставимой и составила 14,9% и 20,4%, соответственно. Больные подгруппы 1а с максимальной частотой неблагоприятных исходов имели достоверно более высокий ИК и большую распространенность легочного поражения на момент госпитализации по сравнению с пациентами других подгрупп. У 50,5% этих больных наблюдалось прогрессирование пневмонии с трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4, сопровождавшееся значимым снижением уровня сатурации и увеличением потребности в ИВЛ по сравнению с другими подгруппами (табл. 2). Пациенты подгруппы 2б с минимальным показателем летальности в отличие от всех других больных характеризовались относительно низкой коморбидностью и менее распространенным патологическим процессом в легких к началу стационарного лечения. Только в этой подгруппе были пациенты без рентгенологических признаков поражения легких, доля которых составила 21,7% (15 из 69). Обращало на себя внимание, что даже после исключения пациентов с КТ 0 из анализа летальность в подгруппе 2б оставалась достоверно ниже, чем в подгруппе 2а, больные которой не получали NmAb (7,4% против 20,4%, соответственно, $p = 0,001$). Кроме того оказалось, что в подгруппе 2б возраст пациентов и длительность болезни на момент госпитализации были ниже, чем в других подгруппах, между которыми эти показатели были сопоставимы (табл. 2).

С учетом разнородности анализируемых подгрупп на следующем этапе исследования исход заболевания был оценен только у больных с КТ 1-КТ 2 при поступлении в стационар, которые не получали NmAb ($n = 803$). Эти пациенты подгруппы 1а, 1б и 2а оказались сопоставимы по возрасту ($61,3 \pm 14,7$ и $60,8 \pm 14,3$ и $61,9 \pm 13,9$ лет, соответ-

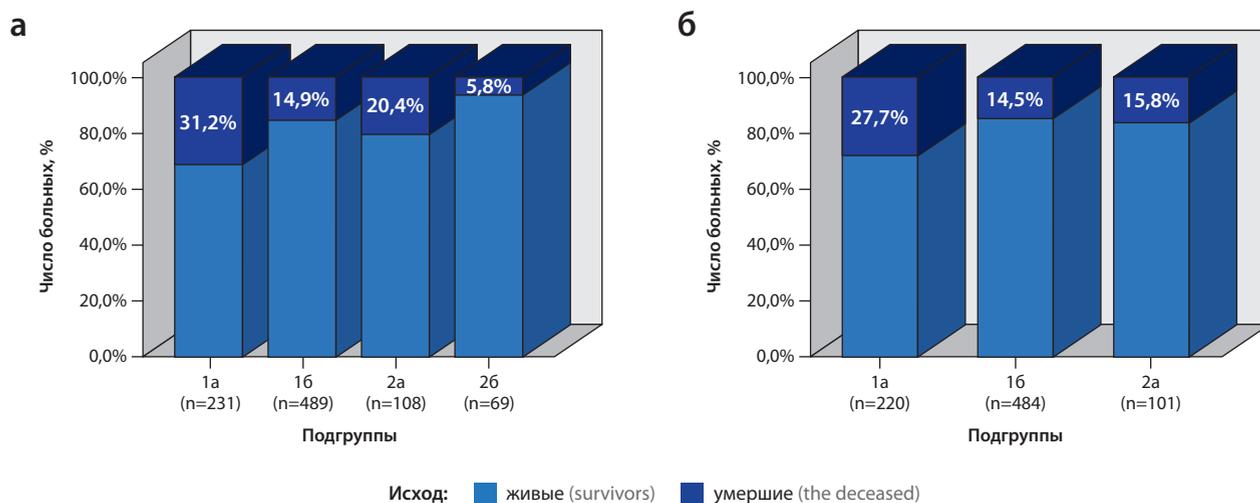


Рис. 1. Сравнение частоты летальных исходов в подгруппах:

- а) все больные ($n = 897$). Различия между подгруппами: 1а против 1б, $p < 0,01$; 1а против 2а, $p < 0,05$; 1а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2б, $p < 0,05$; 2а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2а – НЗ;
- б) У пациентов, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 ($n = 803$). Различия между подгруппами: 1а против 1б, $p < 0,01$; 1а против 2а, $p < 0,05$; 1б против 2а – НЗ.

Fig. 1. Comparison of the frequency of deaths in subgroups:

- а) all patients ($n = 897$). Differences between subgroups: 1a vs. 1b, $p < 0,01$; 1a vs. 2a, $p < 0,05$; 1a vs. 2b, $p < 0,01$; 1b vs. 2b, $p < 0,05$; 2a vs. 2b, $p < 0,01$; 1b vs. 2a $p > 0,05$;
- б) In patients of comparable age, frequency of CVD and DM and baseline CT1-CT2 ($n = 803$). Differences between subgroups: 1a vs. 1b, $p < 0,01$; 1a vs. 2a, $p < 0,05$; 1b vs. 2a, $p > 0,05$.

Таблица 2 | Table 2

Клиническо-демографическая характеристика сравниваемых подгрупп
Clinical characteristics of the compared subgroups

Показатели	Группа 1		Группа 2		Различия между подгруппами, p
	Подгруппа 1a (n=231)	Подгруппа 1б (n=489)	Подгруппа 2a (n=108)	Подгруппа 2б (n=69)	
Возраст, г	61,7±14,7	60,7±14,5	61,9±13,7	55,6±16,0	1a-2б, p=0,006 1б-2б, p=0,014 2a-2б, p=0,008 1a-1б, 1a-2a, 1б-2a, H3
Пол (М/%)	132/57,1%	282/57,7%	66/61,1%	45/65,2%	1a-1б, 1a-2a, 1a-2б, H3, 1б-2a, 1б-2б, 2a-2б, H3
Индекс коморбидности (по Charlson)	7,0±2,7	6,3±2,5	5,7±1,9	5,4±2,5	1a-1б, p=0,001 1a-2a, p=0,0001 1б-2a, p=0,019 1б-2б, p=0,0001 1a-2б, p=0,0001 2a-2б, H3
Сахарный диабет, n (%) (1 типа/2 типа)	77 (33,3%) 11/66	140 (28,6%) 37/103	23 (21,3%) 5/18	12 (17,4%) 3/9	1a-2a, p<0,05 1a-2б, p<0,05 1б-2б, p<0,05 1a-1б, 1б-2a, 2a-2б, H3
Сердечно-сосудистые заболевания	134 (58%)	256 (52,5%)	65 (60%)	33 (47,8%)	1a-1б, 1a-2a, 1б-2a, H3 1a-2б, 1б-2б, 2a-2б, H3
Продолжительность ГД-лечения, мес	30,0 (12,0; 68,0)	30,0 (8,0; 65,8)	48,0 (22,0; 86,0)	50,0 (24; 119,0)	1a-2a, p=0,026 1a-2б, p=0,0001 1б-2a, p=0,003 1б-2б, p=0,0001 1a-1б, 2a-2б, H3
Длительность болезни на момент госпитализации, сут	5,8± 4,7	6,3±4,8	6,5±3,5	4,9±2,4	1б-2б, p=0,016 2a-2б, p=0,001 1a-1б, 1a-2a, H3 1a-2б, 1б-2a, H3
Длительность лечения в стационаре, сут	12,2±6,7	17,2±11,3	15,1±9,2	11,4±3,9	1a-1б, p=0,0001 1a-2a, p=0,003 1б-2б, p=0,0001 2a-2б, p=0,002 1a-2б, 1б-2a, H3
Данные КТ на момент госпитализации					
0	-	-	-	15/21,7%	
1-2	220/95,2%	483/98,8%	102/93,5%	53/76,8%	1a-1б, p<0,01 1a-2б, p<0,01 1б-2a, p<0,01 1б-2б, p<0,01 1a-2a, 2a-2б, H3
3-4	11/4,8%	6/1,2%	7/6,5%	1/1,5%	1a-1б, p<0,01 1б-2a, p<0,01 1a-2a, 1a-2б, H3 1б-2б, 2a-2б, H3
Частота трансформации КТ1-2 в КТ3-4	111/50,5%	149/30,8%	21/21%	5/8,6%	1a-1б, p<0,01 1a-2б, p<0,01 1б-2a, p<0,05 1б-2б, p<0,01 2a-2б, p<0,05 1a-2a, p<0,01
SpO2, %	82,8±14,1	87,6±12,3	87,5±12,5	94,2±5,7	1a-1б, p=0,0001 1a-2a, p=0,003 1a-2б, p=0,0001 1б-2б, p=0,0001 2a-2б, p=0,0001 1б-2a, H3
Частота применения ИВЛ	61/26,4%	73/14,9%	25/23,1%	3/4,3%	1a-1б, p=0,0001 1a-2б, p=0,0001 1б-2a, p=0,037 1a-2б, p=0,016 2a-2б, p=0,001 1a-2a, H3

ственно), частоте ССЗ (56,5% (у 124 из 220), 52,5% (у 253 из 482) и 58,4% (у 59 из 101), соответственно) и СД (32,4% (у 69 из 220), 28,8% (у 139 из 482) и 20,8% (у 21 из 101), соответственно). При таком подходе, как и в предыдущем анализе, частота фатальных исходов в подгруппе 1а оставалась выше, чем в подгруппах 1б и 2а и не различалась между подгруппами 1б и 2а (рис. 1б). Исходя из допущения, что пациенты подгруппы 1б в подавляющем большинстве случаев были инфицированы «уханьским» штаммом, а в подгруппе 2а – Дельта штаммом, следует, что разновидность вируса SARS-CoV-2 не влияла на исход COVID-19.

Основной причиной смерти больных был ОРДС, на долю которого в структуре летальности приходилось в целом 82,5% (141 из 171). В подгруппе 1а этот показатель достигал 91,7% (66 из 72); в подгруппе 1б – 75,3% (55 из 73%); в подгруппе 2а – 81,8% (18 из 22) и в подгруппе 2б (2 из 4) – 50%. Септические осложнения, развивавшиеся более, чем в половине случаев на фоне ОРДС, были констатированы в целом у 16,4% (28 из 171) больных (рис. 2), в подгруппе 1а их частота составила 2,8% (2 из 72); в подгруппе 1б – 26% (19 из 73); в подгруппе 2а – 22,7% (5 из 22) и в подгруппе 2б – 50% (2 из 4).

Принимая во внимание разнообразие иммуномодулирующей терапии, которую применяли, как отмечено ранее, на фоне противовирусных, антикоагулянтных и других противовоспалительных препаратов, первоначально мы оценили влияние различных ее схем на исход COVID-19 у всех больных в целом (рис. 3а). Эффективность лечения была низкой у пациентов, не получавших иммуномодуляторы (схема лечения 0), точно так же, как и в случаях изолированного применения ингибиторов янус-киназы или их сочетания с БИЛ-6 (схема 1). Летальность у этих больных составила 37,7% и 32,5%, соответственно, и была достоверно выше, чем у пациентов, получавших другие варианты лечения (схемы 2, 3, 4, 5 и 6). Более углубленный анализ показал, что при использовании схемы 1 в подавляющем большинстве (94,9%) случаев назначали низкие дозы БИЛ-6 (тоцилизумаб 3-6 мг/кг). Адекватные дозы БИЛ-6 (8 мг/кг и более) получали только 5,1% больных, тогда как при применении схем терапии 2, 4, 5 и 6 их доля возрастала до 18,6% ($p < 0,01$), 43,4% ($p < 0,01$), 56,7% ($p < 0,01$) и 37,3% ($p < 0,01$), соответственно.

Особенно результативным оказалось применение нейтрализующих моноклональных антител (схема 6) в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуномодуляторами (рис. 3). Обращало на себя внимание, что наиболее результативные схемы лечения реже получали больные в раннем периоде пандемии. Частота их суммарного применения в подгруппе 1а составила лишь 33,7% против 95,3% в подгруппе 1б ($p < 0,01$) и 97,3% в подгруппе 2а ($p < 0,01$). В подгруппе 2б с минимальным числом неблагоприятных исходов всем больным назначали NmAb (табл. 3).

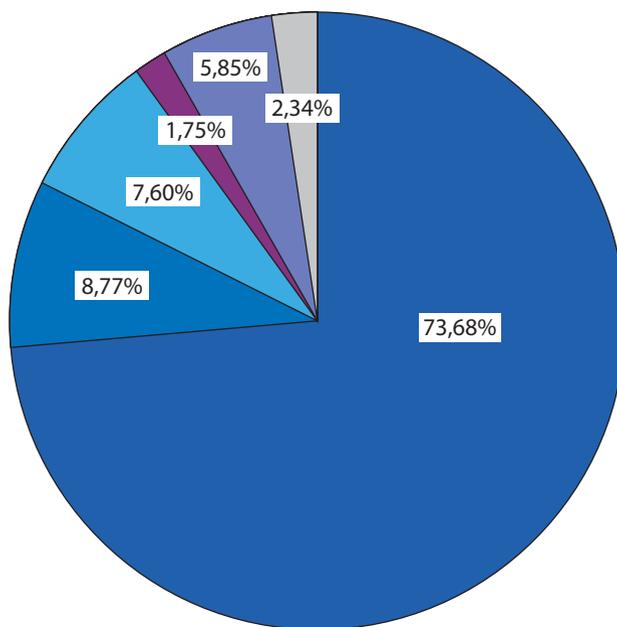


Рис. 2. Структура летальности больных с COVID-19 (n=171)

Fig. 2. Mortality structure of patients with COVID-19 (n=171)

- Острый респираторный дистресс синдром (acute respiratory distress syndrome)
- Острый респираторный дистресс синдром + сепсис (acute respiratory distress syndrome + sepsis)
- Сепсис (sepsis)
- Острое нарушение мозгового кровообращения (stroke)
- Сердечно-сосудистые осложнения (cardiovascular complications)
- Прочие (other)

Таким образом, пациенты подгруппы 1а отличались не только высоким показателем коморбидности и выраженностью легочного поражения при поступлении в стационар, но и неадекватными режимами терапии, обусловленными отсутствием опыта лечения новой коронавирусной инфекции на раннем этапе пандемии.

Учитывая вышесказанное аналогичный анализ был выполнен у больных, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 (рис. 3б). Также как и во всей группе в целом наиболее эффективными оказались варианты лечения с изолированным применением БИЛ-6 (схема 2), сочетание БИЛ-6 с КС (схема 4) или комбинация последних с ТПО (схема 5), в то время как монотерапия кортикостероидами не подтвердила своих преимуществ. Последнее возможно было связано с недостаточным числом наблюдений.

При сравнении частоты фатальных септических осложнений у всех больных в целом на фоне разных вариантов лечения выяснилось, что этот показатель был сопоставим в группе пациентов, не получавших ИБП, и у больных, терапия которых включала БИЛ-6

Таблица 3 | Table 3

Частота применения разных схем лечения в сравниваемых подгруппах
Frequency of use of different treatment regimens in the compared subgroups

Подгруппы	Схема 0 (без ИБП)	Схема 1 (ИЯК* +/- БИЛ-6)	Схема 2 (БИЛ-6**)	Схема 3 (КС***)	Схема 4 (БИЛ-6 + КС)	Схема 5 (КС +/- БИЛ-6 + ТПО****)	Схема 6 (NmAb***** +/- КС +/- БИЛ-6)	Всего
1а	51 22,1%	102 ¹ 44,1%	64 ¹ 27,7%	6 2,6%	4 ¹ 1,7%	4 ¹ 1,7%	0 0,0%	231 100,0%
1б	17 3,5%	7 1,4%	102 20,9%	22 4,5%	291 59,5%	50 10,2%	0 0,0%	489 100,0%
2а	1 0,9%	2 1,9%	11 10,2%	2 1,9%	46 42,6%	46 42,6%	0 0,0%	108 100,0%
2б	0 0,0%	0 0,0%	(21) ² 30,4%	(6) ² 7,2%	(38) ² 55,1%	0 0,0%	69 100%	69 100,0%
Всего	69	111	177	30	341	100	69	897

* ингибиторы Янус-киназ (Janus kinase inhibitors);
 ** блокаторы рецепторов интерлейкина 6 (IL6 receptor blockers);
 *** кортикостероиды (corticosteroids);
 **** терапевтический плазмаобмен (therapeutic plasma exchange);
 ***** нейтрализующие моноклональные антитела (neutralizing monoclonal antibodies).
¹ дозы БИЛ-6 были неадекватными (the doses of IL6 receptor blockers were inadequate);
² применение в сочетании с NmAb (use in combination with NmAb).

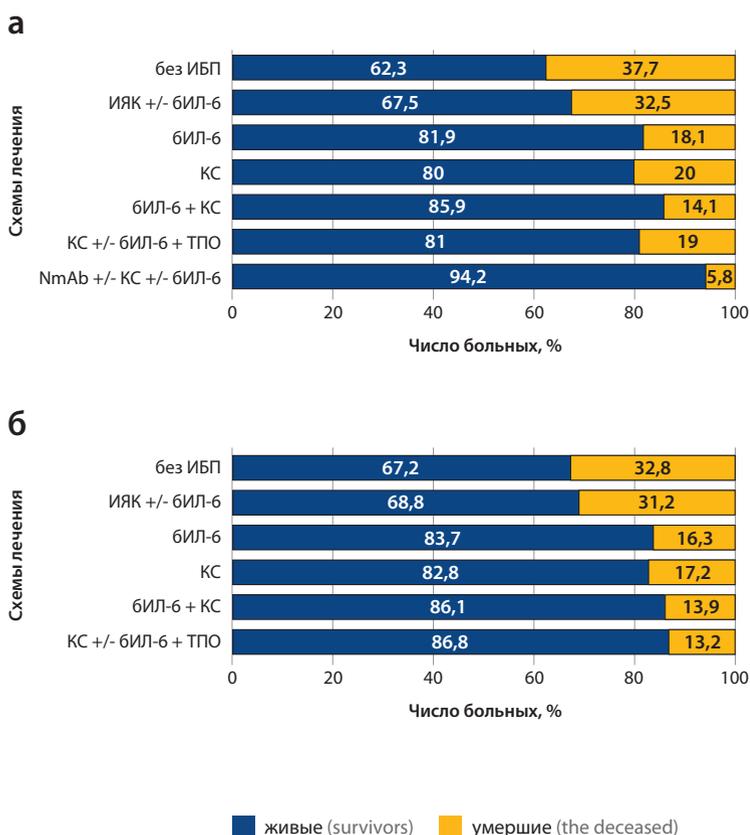


Рис. 3. Эффективность разных схем лечения с применением иммуномодулирующих препаратов

а) Все больные (n=897). Схемы лечения без ИБП и ИЯК +/- БИЛ-6 сопоставимы по результатам лечения и достоверно различаются от всех других сравниваемых вариантов терапии, p<0,01; БИЛ-6 + КС против БИЛ-6 (p<0,01); БИЛ-6 + КС против КС +/- БИЛ-6 + ТПО (p<0,01); NmAb против других видов лечения, p<0,01.

б) Пациенты, сопоставимые по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 (n=803). Схемы лечения без ИБП и ИЯК +/- БИЛ-6 сопоставимы по результатам лечения и достоверно ниже, чем при терапии БИЛ-6 (p<0,01), БИЛ-6 + КС (p<0,01) и КС +/- БИЛ-6 + ТПО (p<0,01), на фоне применения которых частота фатальных исходов не различалась (p>0,05).

Fig. 3. Efficacy of different treatment regimens using immunomodulatory drugs

a) all patients (n=897). Treatment regimens without immunomodulators and Janus kinase inhibitors +/- IL6 receptor blockers are comparable in terms of treatment results and significantly differ from all other compared therapy options, p<0.01. IL6 receptor blockers+ corticosteroids vs. IL6 receptor blockers (p<0.01); IL6 receptor blockers + corticosteroids vs. corticosteroids +/- IL6 receptor blockers + plasma exchange (p<0.01). NmAb vs. other treatments, p<0.01.

b) Patients comparable in age, frequency of CVD and DM and baseline CT1-CT2 (n=803). Treatment regimens without immunomodulators and Janus kinase inhibitors +/- IL6 receptor blockers are comparable in terms of treatment results and significantly differ from therapy of IL6 receptor blockers (p<0.01), IL6 receptor blockers + corticosteroids (p<0.01) and corticosteroids +/- IL6 receptor blockers + plasma exchange (p<0.01), against the background of which the frequency of adverse outcomes did not differ (p>0.05).

или КС, БИЛ-6 в комбинации с КС, а также NmAb +/- КС +/- БИЛ-6, и составил: 7,2% (5 из 69); 3,3% (1 из 30); 4,5% (8 из 177); 3,2% (11 из 341) и 2,9% (2 из 69). При применении КС +/- БИЛ-6 + ТПО число летальных исходов, вызванных сепсисом, оказалось даже ниже, чем у пациентов которым не назначали иммуномодуляторы: 1% (1 из 100) против 7,2%, соответственно, $p < 0,05$.

При анализе факторов риска неблагоприятного исхода для формирования более однородной выборки больные подгруппы 1а с максимально неблагоприятным исходом и подгруппы 2б, отличавшиеся более легким течением в условиях применения NmAb, из дальнейшего исследования были исключены. При сравнении пациентов подгруппы 1б и подгруппы 2а выявилась их сопоставимость по возрасту и срокам госпитализации от начала болезни (табл. 2), однако в подгруппе 2а, по данным КТ, чаще, чем в подгруппе сравнения констатировали тяжелую степень поражения легких при поступлении в стационар (6,5% против 1,2%, соответственно, $p < 0,01$) и более высокую потребность в ИВЛ (23,1% против 14,9%, соответственно, $p < 0,037$). Вместе с тем, летальность в сравниваемых подгруппах, как при анализе в целом, так и у больных, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и исходной КТ 1-2, как показано выше, достоверно не различалась. Обращало на себя внимание, что в подгруппе 2а чаще, чем в подгруппе 1б применяли иммуномодулирующие препараты в сочетании с ТПО (42,6% против 10,2%, соответственно, $p < 0,01$), что сопровождалось снижением частоты прогрессирования пневмонии с переходом КТ 1-2 в КТ 3-4 (21% против 30,8% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2). Кроме того, больные в подгруппе 2а отличались более низкой коморбидностью (ИК $5,7 \pm 1,9$ против $6,3 \pm 2,5$ в подгруппе 1б, $p = 0,019$), что, наряду с модификацией терапии, могло благоприятно отразиться на исходе заболевания.

При анализе факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 подгруппы 1б и 2а были объединены ($n = 597$). Летальность составила 15,9% (95 из 597). Сравнимые по исходу заболевания больные оказались сопоставимы по полу, длительности лечения ГД, срокам от начала болезни до госпитализации. Умершие пациенты были старше по возрасту и имели более высокий ИК; у них достоверно чаще наблюдалось тяжелое поражение легких (КТ 3-4) к моменту госпитализации и снижение сатурации, чем у больных с благоприятным течением (табл. 4). У пациентов с фатальным исходом в процессе болезни более выраженными оказались анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гипоальбуминемия и исходная лимфопения; были выше показатели СРБ, ферритина, ЛДГ и Д-димера. У них также достоверно чаще наблюдалось прогрессирование пневмонии с трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4 (83,9% против 19,5% в группе выживших) и, как следствие,

возрастала потребность в ИВЛ (90,5% против 2,4%, соответственно). Неблагоприятное прогностическое значение имело повышение уровня прокальцитонина до 2 нг/мл и более, частота выявления которого составила 71,9% у умерших и 33,5% у пациентов с благоприятным исходом.

При использовании многофакторной регрессионной модели Сох независимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались потребность в ИВЛ ($p = 0,0001$), выраженность лимфопении ($p = 0,016$) и тромбоцитопении ($p = 0,018$). Учитывая, что ИВЛ, как правило, применяли на поздних стадиях заболевания, для выделения более ранних прогностических факторов, мы исключили этот параметр из анализа. При таком подходе предикторами тяжелого течения COVID-19 стали трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4 ($p = 0,0001$) и высокий ИК по Charlson ($p = 0,04$).

Обсуждение и заключение

Мутации SARS-CoV-2 и быстро меняющиеся подходы к лечению заболевания в значительной мере определяли характер его течения и исходы на разных этапах пандемии. В ее ранние сроки максимальные показатели летальности у больных с ХБП5А, по данным разных авторов достигали, 38-41%, более, чем в 10 раз превышая их у населения в целом [20, 49, 50]. В нашем наблюдении в первые месяцы пандемии частота неблагоприятных исходов составила 31,2%. Вместе с тем, в течение последующего периода наблюдения в условиях продолжавшего доминировать на территории г. Москвы «уханьского» штамма на фоне изменений подходов к лечению частота неблагоприятных исходов снизились до 14,9% и достоверно не отличались от летальности пациентов, инфицированных штаммом Дельта, до внедрения в клиническую практику NmAb. Основной причиной смерти во всех случаях был ОРДС, который в целом констатирован у 82,5% умерших, что согласуется с другими наблюдениями [22, 51]. Доля септических осложнений, развивавшихся более, чем в половине случаев на фоне ОРДС, составила 16,4%, причем их частота не различалась у пациентов, не получавших и получавших иммуномодулирующую терапию, что также не противоречит данным литературы [52, 53].

Как уже было отмечено ранее, терапия COVID-19 у больных подгруппы 1а была неадекватной из-за отсутствия опыта лечения на начальном этапе пандемии. Кроме того, если в подгруппе 1а предпочтение отдавали изолированным моноклональным антителам к рецепторам ИЛ-6 (с использованием недостаточных дозировок), то в других подгруппах более, чем в половине случаев их комбинировали с кортикостероидами (табл. 3), сочетание с которыми оказалось более результативным. При этом следует отметить, что в настоящем наблюдении, как и в пре-

Таблица 4 | Table 4

Сравнение больных с благоприятным и неблагоприятным исходом COVID-19 в объединенной группе (1б и 2а)
Comparison of patients with favorable and unfavorable outcomes of COVID-19 in the combined group (1b and 2a)

Параметры	Все больные, n=597	Благоприятный исход n=502	Неблагоприятный исход n=95	p
Возраст, г (старше 65 лет, n/ %)	60,9±14,4 (259/43,4%)	59,3±14,4 (193/38,4%)	69,5±11,0 (66/69,5%)	0,0001 0,0001
Пол: м/% ж/%	348/58,3% 249/41,7%	299/59,6% 203/40,4%	49/51,6% 46/48,4%	НЗ
Длительность ГД, мес.	31,0 (9,0; 68,5)	30,0 (9,0; 66,0)	48,0 (17,0; 88,7)	0,034
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, сут.	6,3±4,5	6,4±4,4	5,9±4,4	НЗ
Длительность госпитализации, сут.	16,8±11,0	15,8±10,0	21,9±14,2	0,001
Индекс коморбидности (по Charlson) Индекс массы тела	6,2±2,4 28,1±6,1	6,0±2,4 27,9±6,2	7,7±1,8 29,2±4,4	0,0001 НЗ
Степень легочного поражения при поступлении в стационар:				
КТ1-2, n/%	584/97,8%	497/99,0%	87/91,6%	0,0001
КТ3-4, n/%	13/2,2%	5/1,0%	8/8,4%	0,0001
Трансформация КТ1-2 в КТ 3-4	170/29,1%	97/19,5%	73/83,9%	0,0001
Число больных с SpO ₂ менее 95%, n/% Средний показатель сатурации, %	401/67,2% 86,5±17,7	306/61,0% 91,7%±7,5	95/100,0% 65,6%±10,2	0,0001 0,0001
ИВЛ, n/%	98/16,4%	12/2,4%	86/90,5%	0,0001
Гемоглобин, г/л	87,4±18,2	88,4±17,1	76,0±17,1	0,0001
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (при поступлении в стационар)	3,1±1,6	2,9±1,5	3,4±1,9	0,028
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (максимальный уровень)	13,3±7,5	11,4±5,4	20,0±10,4	0,0001
Лимфоциты × 10 ⁹ /л (при поступлении в стационар)	0,5±0,4	0,6±0,4	0,4±0,4	0,01
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	125,6±66,1	134,9±63,8	76,7±55,6	0,0001
Ферритин, мкг/л	674,6±653,1	637,4±536,5	876,9±829,4	0,002
С-реактивный белок, мг/л	89,1±84,2	83,0±81,3	164,8±105,4	0,0001
Альбумин, г/л	29,5±4,8	30,4±4,3	24,8±4,0	0,0001
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	13,2 (9,3; 19,4)	13,3 (9,5; 19,5)	12,3 (8,6; 18,7)	НЗ
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	20,7 (15,3; 28,0)	20,4 (15,1; 27,6)	22,6 (16,8; 31,3)	0,038
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), Ед/л	45,2 (27,6; 82,7)	43,5 (25,7; 73,1)	65,1 (37,8; 130,5)	0,0001
Лактатдегидрагиназа (ЛДГ), Ед/л	439,7±286,9	273,3±104,6	302,4±106,6	0,016
Щелочная фосфатаза, Ед/л	105,3±66,7	94,5±50,0	138,4±97,6	0,0001
Фибриноген, г/л	6,1±1,7	6,1±1,6	6,2±1,9	НЗ
Д-димер, мкг/л	887,0 (440,0; 2205,8)	758,0 (381,5; 1852,5)	2227,0 (970,5; 3339,0)	0,0001
Прокальцитонин (число исследований, n)	504	415	89	
0-0,49 нг/мл	75/14,9%	71/17,1%	4/4,5%	0,01
0,5-1,99 нг/мл	226/44,8%	205/49,4%	21/23,6%	0,01
2,0 нг/мл и более	203/40,3%	139/33,5%	64/71,9%	0,01
Частота суммарного применения эффективных схем лечения	570/95,5%	482/96%	88/92,5%	НЗ

дыдущем [27], в отличие от ряда других авторов [13, 25] иммуномодуляторы применяли, как правило, на ранних стадиях воспалительной активности, что, по-видимому, сыграло решающую роль в снижении летальности. Эффективность раннего назначения тоцилизумаба у ГД-пациентов продемонстрирована и в публикации итальянских авторов [25].

Несмотря на общепринятые представления о более тяжелом течении COVID-19 в случаях инфицирования штаммом Дельта по сравнению с пер-

вичным возбудителем, неблагоприятные исходы в выделенных нами подгруппах 1б и 2а оказались сопоставимыми. Широкое применение иммуномодулирующих препаратов, особенно в комбинации с терапевтическим плазмообменом у тяжелых больных подгруппы 2а, позволило снизить частоту летальных исходов, а у пациентов с более легким течением болезни – предотвратить распространение легочного поражения с трансформацией КТ1-2 в КТ3-4. В этом аспекте особого внимания

заслуживает относительно новая группа препаратов – нейтрализующие моноклональные антитела, рекомендованные для применения в ранние сроки COVID-19 у пациентов с нетяжелым течением. В нашем наблюдении использование NmAb изолированно, либо в сочетании с другими иммуномодулирующими препаратами (подгруппа 2б) снижало летальность до 5,8%. Прогрессирование легочного процесса в таких случаях по данным КТ было отмечено лишь у 8,6% больных, при этом ни у кого из пациентов с исходной стадией КТ0 не наблюдалось отрицательной динамики.

Неблагоприятный исход заболевания, как и в предыдущем нашем исследовании [54] ассоциировался с возрастом, индексом коморбидности, степенью тяжести пневмонии (КТ3-4) к моменту госпитализации, трансформацией КТ1-2 в КТ3-4, уровнем десатурации и потребностью в ИВЛ, что согласуется с результатами, представленными в других публикациях [11, 55-58]. Летальность, как и у других авторов [21, 55, 56, 59], коррелировала с выраженностью анемии, лимфопении, тромбоцитопении, лейкоцитоза и гипоальбуминемии. Данным литературы [21, 55, 56, 57] не противоречат определявшиеся у больных с неблагоприятным исходом более высокие показатели СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера и прокальцитонина по сравнению с группой выздоровевших. Мнения о влиянии продолжительности диализного лечения на исход COVID-19 в литературе расходятся [56, 60, 61], также как и в отношении связи последнего с избыточной массой тела [21, 62, 63, 64]. В нашем наблюдении, как и в работах Goicoechea M. и соавт. и Savino M. и соавт. [21, 58], диализный стаж в группе умерших оказался более продолжительным, чем у выживших пациентов, в то время как ИМТ в сравниваемых группах не различался.

Ранними независимыми предикторами неблагоприятного исхода при использовании многофакторной модели оказались высокий индекс коморбидности Charlson и трансформация КТ1-2 в КТ3-4. Необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании в первые месяцы пандемии наиболее уязвимыми в отношении инфицирования и тяжелого течения COVID-19 оказались ГД-больные с серьезными сопутствующими заболеваниями и максимально высоким ИК, в то время как в более поздние сроки этот показатель достоверно снижался и был мини-

мальным у пациентов последнего периода исследования. Таким образом, представляется, что больные с высокими показателями коморбидности стали первыми жертвами новой коронавирусной инфекции со значительным уровнем смертности, и поэтому в более поздние сроки пандемии пациенты с COVID-19 характеризовались относительно низким ИК.

Выполненный нами анализ в силу объективных причин имел ряд существенных ограничений. Одним из важных был ретроспективный характер наблюдения, т.к. в условиях малоизученной патологии с очень высоким уровнем летальности проведение проспективного контролируемого исследования не представлялось возможным. Более того, в лечении ГД-больных, отличавшихся тяжелым течением, применяли несколько групп препаратов различной направленности (противовирусные, антикоагулянты, противовоспалительные), а схемы и режимы иммунобиологической терапии часто менялись. Тем не менее, учитывая относительную однородность базового лечения, мы посчитали допустимым оценить эффективность применения различных комбинаций иммуномодулирующих препаратов. Другим недостатком исследования являлось отсутствие возможности генотипирования вируса-возбудителя у большинства больных, а также определения уровня ИЛ-6 до и после назначения блокаторов рецепторов ИЛ-6. Не оценивалось также влияние вакцинации на течение заболевания, т.к. в раннем периоде пандемии вакцины еще не были разработаны, а после их внедрения – в связи с массовым отказом ГД-больных от иммунизации.

Таким образом, применение иммуномодулирующих препаратов повысило эффективность лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д и сыграло важную роль в снижении уровня летальности. При тяжелом течении заболевания наиболее благоприятные результаты были получены в условиях применения комбинации иммунобиологических препаратов с кортикостероидами и ТПО. Еще более значимое снижение летальности было достигнуто после внедрения в клиническую практику нейтрализующих моноклональных антител. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у ГД-больных были высокий индекс коморбидности и трансформация КТ1-2 в КТ3-4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Исследование не имело финансовой поддержки.

The study had no financial support.

Вклад авторов:

Н.Ф.Ф. – редактирование текста рукописи и общее руководство, И.Г.К. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ и написание рукописи; В.И.Ч.– сбор материала, Е.В.В. – сбор материала и обработка клинических данных; М.Л.З. – концепция исследования, окончательное редактирование текста рукописи, общее руководство.

Author's contribution:

N.F.F. – editing of the manuscript text and supervision; I.G.K. – the concept of the study, statistical analysis, writing the manuscript; V.I.C. – data collection; E.V.V. – data collection and processing of clinical data; Z.M.L. – the concept of the study, final editing of the manuscript text and supervision.

Информация об авторах:

Фролова Надия Фятовна – к.м.н., заместитель главного врача по нефрологии, заведующий межкорпусного нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры нефрологии ФДПО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>.

Ким Ирина Гиховна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», консультант-нефролог Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; e-mail: kig21@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>.

Червинко Валерий Иванович – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», нефролог консультативно-диагностического нефрологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" (филиал); e-mail: dok534@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>.

Володина Елизавета Владимировна – младший научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»; e-mail: vol.e.v@yandex.ru.

Зубкин Михаил Леонидович – докт. мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», консультант-нефролог Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; e-mail: m-zubkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>.

Author's information:

Frolova Nadiya Fatovna, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

Kim Irina Gikhovna, e-mail: kig21@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>

Chervinko Valeriy Ivanovich, e-mail: dok534@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>

Volodina Elizaveta Vladimirovna, e-mail: vol.e.v@yandex.ru

Zubkin Mikhail Leonidovich, e-mail: m-zubkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Список литературы

1. Manson J.J., Crooks C., Naja M., et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. Oct;2(10):e594-602. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7.
2. Galván-Román J. M., Rodríguez-García S.C., Roy-Vallejo E., et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Jan;147(1):72-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.
3. Zhang J., Hao Y., Ou W., et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Trans Med* 2020. 18:406. doi: 10.1186/s12967-020-02571-x.
4. Agarwal A., Hunt B., Stegemann M., et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Practice guideline // BMJ.* 2020. Vol. 370. P. m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
5. Horby P., Lim S., Emberson J.R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. The RECOVERY Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* 2021. 384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
6. Kyriakopoulos C., Ntritsos G., Gogali A., et al. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021. Nov;26(11):1027-1040. doi: 10.1111/resp.14152.
7. Qiu Wei, Hua Lin, Rong-Guo Wei, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty.* 2021. 10(1):71. doi: 10.1186/s40249-021-00857-w.
8. Martínez-Sanz J., Muriel A., Ron R., et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27(2):238-43. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021.
9. Yang J., Zheng Ya, Gou Xi, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
10. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020. 323:2052-2059, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
11. Xiong M.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):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
12. Chen C.Y., Shao S.C., Chen Y.T. et al. Incidence and

Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients // *Healthcare (Basel)*. 2021. 9(1): 47. doi: 10.3390/healthcare9010047.

13. *Ossareh S., Bagheri S. M., Abbasi M., et al.* A Role of Screening for COVID-19 in Hemodialysis Wards, Results of a Single Center Study. *IJKD*. 2020. 14(5):389-98.

14. *Clarke C., Predecki M., Dhutia A., et al.* High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *JASN*. 2020. 31: 1969-1975. doi: 10.1681/ASN.2020060827.

15. *Albalade M., Arribas P., Torres E., et al.* High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 in Haemodialysis: Learning Day by Day in the First Month of the COVID19 Pandemic. *Nefrologia*. 2020. 40 (3):279-286, doi: 1016/j.nefro.2020.04.005.24.

16. *Kbatri M., Islam S., Dutka P. et al.* COVID-19 Antibodies and Outcomes Among Outpatient Maintenance Hemodialysis Patients // *Kidney* 360. 2021. 2(2):263-269, doi: 10.34067/KID.0006292020.

17. *Зубкин М.А., Шило В.Ю., Новикова А.И. и др.* Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. 10(3):23-32. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32.

Zubkin M.L., Shilo V.Ju., Novikova L.I. i dr. Chastota inficirovaniya SARS-CoV-2 sredi bol'nyh, poluchajushhh lechenie programmny gemodializom. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie*. 2021. 10(3):23-32. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32.

18. *Ito J., Kimura M., Toya T., et al.* Remdesivir administration for Japanese COVID-19 patients undergoing maintenance hemodialysis: a retrospective observation with six case reports *Renal Replacement Therapy*. 2022. 8:14. doi: 10.1186/s41100-022-00404-9.

19. *Hsu C.M., Weiner D.E., Aneh G., et al.* COVID-19 among US dialysis patients: risk factors and outcomes from a national dialysis provider. *Am J Kidney Dis*. 2021. 77(5):748–56, doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.

20. *Jager K. J., Kramer A., Chesnaye N. C., 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.

21. *Goicoechea M., Ca'mara L.A.S., Mac'as N., et al.* COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney International*. 2020. 98: 27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

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 International*. 2020. 98:27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

23. *Abe T, Izumo T, Ueda A, et al.* Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia. *CEN Case Rep*. 2021. Feb;10(1):42-45. doi: 10.1007/s13730-020-00512-7.

24. *N. Nourie, M.A., Chamaa, S., Monawad, M.M., et al.* Effective treatment with Tocilizumab in a COVID-19 patient on

maintenance hemodialysis: A case report. *CEN Case Reports*. 2021. Aug;10(3):364-369. doi: 10.1007/s13730-021-00577-y.

25. *Castellano G., Infante B., Mercuri S., et al.* Treatment of COVID-19 atypical pneumonia by early Tocilizumab administration in “non-critically-ill” patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2021. Feb;34(1):259-262. doi: 10.1007/s40620-020-00872-4.

26. *Stephen S., Park Y-A., Chrysostomou A.* Clinical benefits of Tocilizumab in COVID-19-related cytokine release syndrome in a patient with end-stage kidney disease on haemodialysis in Australia. *Nephrol Carlton Vic*. 2020. 25(11):845-9. doi: 10.1111/nep.13767.

27. *Фролова Н.Ф., Кум 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. doi:10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

Frolova N.F., Kim I.G., Ushakova A.I. i dr. COVID-19 u bol'nyh, poluchajushhh lechenie programmny gemodializom // *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie*. 2021. 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

28. *Nilofar Salehi, Seyed Mojtaba Sobhvardi, Shabriyar Salehi Tali, et al.* Clinical Characteristics of Hemodialysis Patients with COVID-19 Referred to Hemodialysis Centers Affiliated with the Shahrekord University of Medical Sciences Between 2020 and 2021. *Chronic Dis Care*. 2023. April; 12(2):e135670. doi: 10.5812/jjcdc-135670.

29. *J. Bernal A., G. da Silva M.M., Musungaie D.B., et al;* MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *Engl J Med*. 2022. Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.

30. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd LE, et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020. Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

31. *Szarpak Ł., Dzięciatkowski T., Jaguszeński M.J., et al.* Is remdesivir important in clinical practice as a treatment of COVID-19? A study based on meta-analysis data. *Pol Arch Intern Med*. 2021. Jan 29;131(1):96-97. doi: 10.20452/pamw.15686.

32. *Chang Y.-C., Chen Y.-C., Huang C.-C., et al.* Clinical effectiveness of molnupiravir in patients with COVID-19 undergoing haemodialysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2023. July; 62(1):106834. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106834.

33. *Aiswarya D., Arumugam V., Dinesh Kumar T, et al.* Use of remdesivir in patients with Covid-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep*. 2021. 6:586–93. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.003.

34. *Kikuchi K, Nangaku M., Ryzuzaki M.n, et al.* Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther*. 2021. 7:59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.

35. *Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al.* Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021. 21:382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x.

36. Coronavirus (COVID-19) up-date: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA news release. 2020. November 21 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>).

37. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020. FDA. <https://www.fda.gov/media/143603/download>.
38. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton Th., et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. 384:238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
39. Baum A, Fulton BO, E. Wloga, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020. 369 (6506): 1014-1018. doi: 10.1126/science.abd0831.
40. Baum A., Ajithdoss D., Copin R., et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020. 370(6520):1110-1115. doi: 10.1126/science.abe2402.
41. Arikawa S., Fukuoka K., Nakamoto K., et al. Effectiveness of neutralizing antibody cocktail in hemodialysis patients: a case series of 20 patients treated with or without REGN-COV2. *Clin Exp Nephrol*. 2022. May;26(5):476-485. doi: 10.1007/s10157-021-02151-3.
42. Gasperoni L., Abenavoli C., Donati G., et al. Safety of Intradialytic Bamlanivimab/Etesevimab Administration in Two COVID-19 Dialysis Outpatients. *Blood Purif*. 2022. 51(10):875-878. doi: 10.1159/000521637.
43. Terakawa K., Katagiri D., Shimada K., et al. Safety of casirivimab/imdevimab administration in a SARS-CoV-2 positive maintenance dialysis patient in Japan. *CEN Case Rep*. 2022. Aug;11(3):328-332. doi: 10.1007/s13730-021-00671-1.
44. Takeda K., Kasai H., Sakao S., et al. Clinical Outcomes of Sotrovimab Treatment in 10 High-Risk Patients with Mild COVID-19: A Case Series. *Am J Case Rep*. 2022. Jul 8;23:e936832. doi: 10.12659/AJCR.936832.
45. Володина Е.В., Фролова Н.Ф., Лысенко М.А. и др. Применение нейтрализующих моноклональных антител при SARS-CoV-2-инфекции у больных, получающих лечение гемодиализом. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. 11(4):36-48. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-4-38-46.
- Volodina E.V., Frolova N.F., Lysenko M.A. i dr. Primenenie nejtralizujushhijh monoklonal'nyh antitel pri SARS-CoV-2- infekcii u bol'nyh, poluchajushhijh lechenie gemodializom. // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2022. 11(4):36-48. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-4-38-46.
46. Gushchin V. A., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23, 14670. doi: 10.3390/ijms232314670.
47. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Минздрава Российской Федерации (версия1-10).
- Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)" Minzdrava Rossijskoj Federacii (versii1-10).
48. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987. 5:373-83.
49. Hilbrands L.B., Duivenvoorden R., Vart P., et al, ERA-CODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020. Vol. 35, Issue 11, November, 1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
50. Report of the COVID-19 - ERA-EDTA Registry. URL: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19> (date of access 17 July, 2021). European Centre for Disease Prevention and Control COVID-19 situation update for the EU/EEA and the UK (Available at: 14.07.21, <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>).
51. 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. Vol. 323, N 16. P. 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
52. Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C. et al. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID). *Clinical Microbiology and Infection*. 2021.27;1685-1692. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.041.
53. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., et al. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the Codex randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. 324:1307. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
54. Зубкин М.А., Фролова Н.Ф., Ким И.Г. и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.
- Zubkin M.L., Frolova N.F., Kim I.G. i dr. COVID-19 u bol'nyh, poluchajushhijh lechenie programmnyh gemodializom. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2021. 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.
55. Ng H., Hirsch J.S., Wanchoo R., 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.
56. Fisher M., Yunes M., Mokrzycki M.H., et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney360*. 2020. August;1(8) 755-762. doi: 10.34067/KID.0003672020.
57. Valeri A.M., Robbins-Juarez S. Y, Stevens J.S., et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *JASN*. 2020. 31:1409-1415. doi: 10.1681/ASN.202004047.
58. Savino M., Casula A., Santhakumaran S., et al. Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARS-CoV-2: A UK Renal Registry data analysis *PLOS ONE*. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0241263.
59. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. 46: 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
60. Corbett R.W., Blakey S., Nitsch D., et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *JASN*. 2020. 31: 1815-

1823. doi: 10.1681/ASN.2020040534.

61. Manganaro M., Baldovino S. on behalf of The Working group of the Piedmont and Aosta Valley Section of the SIN. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2020. 33(3):393-395. doi: 10.1007/s40620-020-00732-1.

62. Garg S., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. Available at: [https://www.cdc.gov/mmwr/](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm)

volumes/69/wr/mm6915e3. htm. Accessed April 14, 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.

63. Creput C., Fumeron C., Toledano D., et al. COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. *Kidney Med.* 2020. 2(6):716-723. doi: 10.1016/j.xkme.2020.09.001.

64. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse.* 2020. 16(695):1115-9; doi: 10.53738/REVMED.2020.16.695.1115.

Дата получения статьи: 19.02.2024

Дата принятия к печати: 04.07.2024

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 04.07.2024