

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Особенности почечного повреждения у больных COVID-19,
осложненной вирусной пневмонией на фоне сопутствующей
патологии и фармакотерапии**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.18 – внутренние болезни

Соискатель: Джексембеков Алдар Габитович

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор, **Теплова Наталья Вадимовна**

Москва – 2025 г.

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы.....	10
Глава 2. Материал и методы исследования	30
2.1. Характеристика исследованных пациентов.....	30
2.2. Материал и методы исследования	31
2.3. Методы статистического анализа данных	39
2.4. Дизайн исследования.....	40
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	41
3.1. Клинико-лабораторные изменения	41
3.2. Инструментальные методы исследования.....	51
3.3. Характер лекарственной терапии.....	55
3.4. Характер электролитных нарушений.....	72
Глава 4. Обсуждение результатов	85
Заключение	104
Выводы	104
Практические рекомендации	106
Список сокращений.....	108
Список литературы	112

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По состоянию на середину августа 2020 года коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) была зарегистрирована у >21 миллион человек во всем мире и несет ответственность за более чем 750 000 смертей (WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020) [104]. Изначально COVID-19 рассматривалась как преимущественно респираторная инфекция, смертность от которой связана с прогрессированием дыхательной недостаточности [42]. В настоящее время COVID-19 признается мультисистемным заболеванием с широким спектром проявлений [98]. Одним из самых распространенных вариантов осложненного течения COVID-19 является острое повреждение почек (ОПП), при этом существует заметная вариабельность в его зарегистрированной заболеваемости и исходах. Частота ОПП по данным различных авторов широко варьирует и требует дальнейшего изучения [23,82,109]. По данным межнациональных исследований в период с 05.02.2020 по 01.02.2021 в популяции в 54 странах мира, опубликованных сотрудниками Медицинского факультета Университета Квинсленда (Австралия), использование расширенного определения критериев ОПП по классификации «По улучшению глобальных результатов заболевания почек» (KDIGO) привело к значительно более высокому уровню его выявления в мире при инфекции вызванной коронавирусом и тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) [102].

Частота острой почечной недостаточности (ОПН) по данным крупных наблюдательных исследований и мета-анализов, колеблется в пределах 28-34% у стационарных пациентов и 46-77% в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [101].

Значение медикаментозных причин в развитии ОПП у больных COVID-19 было оценено лишь в немногих оригинальных исследованиях. Сложность

проблемы предупреждения и ранней диагностики ОПП при этой инфекции состоит в том, что проводимая медикаментозная терапия, в том числе противовирусными препаратами, антибиотиками, НПВС, диуретиками и другими лекарственными средствами (ЛС) сама может быть причиной почечного повреждения. Среди нерешенных вопросов диагностики, предупреждения и лечения ОПП у больных с COVID-19 называется отсутствие данных о причинах и факторах развития острого почечного повреждения, в том числе связанных с фармакотерапией (ФТ) у больных с COVID-19 при осложнении пневмонией [96, 3].

Цель исследования

Изучить возможные факторы, определяющие развития острого почечного повреждения (ОПП) у больных с COVID-19, осложненным вирусной пневмонией, и оценить роль патогенетической и симптоматической терапии с учетом фоновых заболеваний

Задачи исследования

1. Оценить характер и значение преморбидного фона для развития ОПП с учетом имеющихся хронических заболеваний почек с учетом сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 пневмонией в трех группах: выздоровевших после лечения пневмонии с диагностированными хроническими заболеваниями почек и ОПП, в группе умерших от осложнений пневмонии с признаками почечной недостаточности и в группе больных с летальным исходом без острого почечного повреждения.
2. Определить значение в поражении почек патогенетической и симптоматической терапии и дозы назначаемых препаратов у больных в трех выделенных группах для оценки возможного влияния комбинированной терапии на риск развития медикаментозного почечного повреждения.
3. Провести исследование функции почек, с помощью оценки уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации, концентрации мочевого

кислоты в динамике развития ОПП в трех группах больных COVID-19 с пневмонией.

4. Провести сравнительную оценку патоморфологических изменений в почках в исследуемых группах.

Научная новизна исследования

В данном открытом, ретроспективном сравнительном, клинικο-морфологическом исследовании впервые было установлено, что у пациентов в группах больных с ковид-19 пневмонией признаки острых нарушений функции почек в период стационарного лечения диагностируются с частотой более чем в 45%.

В процессе исследования было установлено, что у пациентов при ковид-19 инфекции с развитием тяжелой пневмонии причиной острого повреждения почек является комплекс причин и патогенетических факторов: отягощенный преморбидный фон, гуморальные иммунологические изменения с увеличением концентрации в крови интерлейкина-6, массивное поражение легочной ткани с развитием гипоксии и превалированием признаков дыхательного ацидоза, активация тромботических механизмов с увеличением концентрации Д-димера.

В работе показано, что причины почечного повреждения у больных с ковид-19 инфекцией и пневмонией тесно связан с изменениями артериальной системы почек, в том числе артериоло-артерионефросклерозом и имеющимися ранее атеросклеротическими поражениями почечных артерий.

Установлено, что в развитии ОПП у стационарных пациентов с ковид-19 и пневмонией важную роль играют лекарственные средства патогенетической и симптоматической терапии.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные в исследовании сведения имеют существенную практическую значимость. Выявленные в работе данные о возможной связи между развитием острого почечного повреждения и применением петлевого

диуретика фуросемида являются основанием для применения при лечении отеочного синдрома у больных с ковид-19 и пневмонией других видов диуретиков, с аналогичной точкой приложения действия, но не обладающих нефротоксическим действием. Такими характеристиками по данным исследования может обладать диуретик торасемид. Поэтому можно считать целесообразным включение торасемида купирования отеочного синдрома у таких больных в имеющиеся стандарты лечения.

Установлен факт предпочтения действия на ренин-ангиотензиновую систему, гипотензивным препаратам из класса АПФ-ингибиторов, у которых есть нефропротективный эффект.

Результаты сравнительной оценки эффективности и безопасности лечения больных ковид-19 антисекреторными препаратами из группы блокаторов протонной помпы не позволяют рекомендовать применение препарата омепразол у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин и признаками хронической почечной недостаточности, так как в работе были получены данные о его возможной связи с развитием ОПП. В то же время у другого препарата этой группы - эзомепразола - такие негативные свойства выявлены не были, что дает основания рекомендовать его применения у пациентов с острым вирусным заболеванием и сниженной азотовыделительной функций почек.

Полученные в работе данные о высокой частоте сочетания острого повреждения почек с имеющимися у пациентов признаками атеросклероза почечных артерий является обоснованием для проведения у них на стационарном этапе и в последующий период жизни гиполипидемической терапии и решения вопроса о необходимости применения инвазивных методов коррекции вазоренальных нарушений, в том числе методами баллонной вазодилатации, или стентирования пораженных артерий. Применение неинвазивного диагностического УЗДГ-исследования сосудов почек и почечного кровотока рекомендуется проводить у всех пациентов с

ковид-19 и пневмонией в случаях с острым снижением скорости клубочковой фильтрации на 30% и более.

Выявленные в результате исследования особенности поражения почек в виде преимущественного вовлечения клубочков, позволяет считать обследованных больных особой московской субпопуляцией ковидных больных, отличной от той, что была обследована в московском нефрологическом центре и где было выявлено преимущественно ковидным поражением канальцев почек.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой открытое, ретроспективное, сравнительное исследование. Методология включала в себя определение значимости преморбидного фона, тяжести инфекции и фармакотерапии в развитии острого почечного повреждения у больных с ковид-19 инфекции и пневмонией.

В основе исследования лежат принципы доказательной медицины. В нем выполнено разделение больных по однотипным группам и проведена статистическая обработка результатов и сравнение частоты назначения лекарственных препаратов способных ухудшить почечную функцию больных и повлиять на жизненный прогноз заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Острые нарушения азото- и водовыделительной функции почек, изменения электролитного баланса с развитием гиперкалиемии, гипернатриемии и гипокальциемии являются частым и существенным типом танатогенных нарушений у умерших больных с ковид-19 и пневмонией, наряду с синдромом воспалительной интоксикацией, «цитокиновым штормом» и дыхательной гипоксией.
2. Идентифицированными факторами и причинами острого повреждения почек при этой вирусной пневмонии может являться комплекс изменений в том числе септическое воспаление с повышением уровня острофазного

белка прокальцитонина, гуморальные иммунологические изменения с повышением концентрации в крови цитокина интерлейкина-6, массивное поражение легочной ткани с развитием гипоксии и превалированием признаков дыхательного ацидоза над метаболическим, активация тромботических механизмов в системе гемостаза с увеличением концентрации Д-димера, возможное нефротоксическое воздействие медикаментозных препаратов используемых в качестве средств патогенетической и симптоматической терапии заболевания и его осложнений.

3. Развитие ОПП может усугубляться при ковид-19 и пневмонии в условиях применения в патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии такими препаратами, как петлевой диуретик фуросемид, селективный бета-адреноблокатор метопролол, блокатор протонной помпы омепразол и вводимые внутривенно растворы бикарбоната натрия.

4. Характер почечного повреждения в организме больных с ковид-19 и острой почечной недостаточностью тесно связан с изменениями артериальной системы почек, в том числе артериоло-артерионефросклерозом и имеющимися ранее атеросклеротическими поражениями почечных артерий. Часто эта острая патология почек сочетается с имеющимся кистозным изменения их паренхимы. Редким вариантом поражения при развитии у них ОПП являются некротические формы нефроза и острого некроза почечных канальцев.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом выборки (достаточное число историй болезни – 323), значительным объемом клинических и лабораторных данных, полученных от пациентов, использованием современных лабораторных методов, адекватных поставленным задачам, а также применением современных методов статистического анализа. Научные выводы и положения обоснованы.

Выводы диссертационной работы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Диссертационная работа апробирована на совместной конференции сотрудников кафедры и ГКБ № 71 им.М.Е.Жадкевича и РДКБ 25 сентября 2025 года.

Личный вклад автора

Автором собраны, проанализированы и систематизированы данные международной литературы по изученной проблеме. Вклад соискателя в выполнение исследования состоит в анализе материалов проведенного в клинических условиях лечения всех больных. Автор принимал участие в выборе направления исследования, формулировке его целей и задач, обработке полученного статистического материала.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Внедрение результатов исследования

Методика коррекции медикаментозной терапии у больных ковид-19 с пневмонией и осложненным острым почечным повреждением течением заболевания была внедрена в клиническую практику клинических отделений 15 городской больницы им. О.М.Филатова и 71 городской клинической больницы им. М.Е.Жадкевича ДЗ г. Москвы с целью оптимизации проводимого лечения и выбора медикаментозных препаратов для проведения рациональной поликомпонентной терапии больных ковид-19 с пневмонией.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 110 источников (14 отечественных и 96 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 12 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

Возможные причины и факторы развития почечных повреждений и дисфункций у больных с осложненным течением COVID-19.

Механизмы ОПН у пациентов с COVID-19 не были полностью выяснены и кажутся многофакторными по аналогии с патофизиологией ОПП у других пациентов, которые находятся в тяжелом и критическом состоянии. Мало что известно о профилактике и принципах ведения COVID-19 при развитии острого почечного повреждения [66].

Вместе с тем высокая стоимость затрат на лечение ОПП представляет серьезную проблему для здравоохранения многих стран. По данным статистики США в 2012 г. затраты на госпитализацию и лечение этого осложнения были выше, чем у больных с инфарктом миокарда и желудочно-кишечными кровотечениями и были сопоставимы с таковыми при инсульте, панкреатите и пневмонии [91].

Вопрос о том, при каких обстоятельствах у пациентов с коронавирусной болезнью 19 (COVID-19) инфекция, выявлена новым коронавирусом (SARS)-CoV-2, может развивать острое повреждение почек, изучался клиницистами и эпидемиологами в целом ряде исследований. Так, в работе китайских специалистов был проведен анализ течения заболевания и оценен риск острого почечного повреждения (ОПП) у 116 пациентов с подтвержденным COVID-19, в том числе у 5-ти у которых ранее была диагностирована ХБП стадия 5Д и перед госпитализацией проводилась регулярная (3 раза в неделю) заместительная почечная терапия. В процессе лечения наступило разрешение пневмонии, а показатели функции почек показали стабильное улучшение у всех 5 пациентов с ХБП, в результате чего все 5 пациентов выжили. Результаты исследований РНК SARS-CoV-2 в пробах мочи были положительными только у 3 пациентов из 48 случаев без ХБП, а у 1 пациента из 5 с ХБП был положительный результат на SARS-CoV-2. В данном исследовании ОПП редко осложнял течение COVID-19 инфекция SARS-

CoV-2 не приводила к развитию к ОПП и не усугубляла течение ХБП стадии 5Д у пациентов с COVID-19 [103].

Основные причины и факторы развития ОПП у больных COVID-19, оценивались по результатам проведенных проспективных исследований в различных странах мира. Так, анализ состояния почечной функции, частота и причины развития ОПП у больных COVID-19 (198 госпитализированных пациентов) был проведен сотрудниками отделения интенсивной терапии больницы Аль-Адан (Кувейт). Авторы анализировали возраст, пол, национальность, наличие гипертонии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких. У пациентов были оценены показатели потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации, препаратах с инотропной активностью. Были проанализированы причины ОПН, показания к диализу, результаты диализа и смертность. Исследование показало, что у 61 из 198 (30,8%) пациентов ОИТ с положительным результатом тестирования на COVID-19 развилось ОПП (в соответствии с определением ОПП по критериям международных рекомендаций «По улучшению глобальных результатов заболевания почек» (KDIGO 2012). 48 из 61 (79%) пациентов нуждались в заместительной почечной терапии с использованием гемодиализа. У 37 (61%) из 61 пациента были выявлены признаки тяжелого сепсиса. Наиболее частыми причинами повреждения почек у госпитальных больных с COVID-19 были названы: применение нефротоксических препаратов, сепсис, цитокиновый шторм, гиповолемия, сердечная недостаточность [15].

Значение медикаментозных причин в развитии ОПП у больных COVID-19 было оценено лишь в немногих оригинальных исследованиях. Так в ретроспективном когортном исследовании сотрудников отделения нефрологии больницы Пекинского медицинского колледжа, на небольшой

выборке из 82 пациентов с COVID-19, ОПП было диагностировано у 41 (50,6%). Были оценены основные факторы в его развитии, в том числе частота применения медикаментозных средств. Доля ОПП 1, 2 и 3 стадии по критериям KDIGO в выборке составляла 26,8%, 31,7% и 41,5%, соответственно. Основными причинами ОПН были: септический шок (25 из 41, 61,0%), объемная недостаточность (8 из 41, 19,5%) и неблагоприятные лекарственные эффекты у 12,2% (5 из 41) [106].

Частота развития ОПП и ее клиническая симптоматика у больных с инфекцией COVID-19 была оценена в ряде аналитических обзоров. В одном из них, выполненном белорусскими нефрологами из Витебского университета приведены статистические данные о том, что поражение почек наблюдается при тяжелом течении COVID-19 в 25-50% случаев и проявляется протеинурией, гематурией и канальцевой дисфункцией. Пациенты с возникшей ОПП и на фоне ХБП являются группой риска высокой летальности при развитии у них инфекции COVID-19. При повреждении почек, вызванном SARS-CoV-2, используют общие принципы лечения - симптоматическую и заместительную почечную терапию, осуществляют контроль назначения нефротоксических лекарственных средств. Для пациентов, перенесших эту инфекцию с развитием ОПП, в постстационарном периоде требуется определение тактики последующего диспансерного наблюдения, в том числе выбор адекватной медикаментозной терапии и оценка необходимости проведения поддерживающей заместительной почечной терапии) [4].

Возможные причины и механизмы развития ОПП у больных с осложненными формами COVID-19 были описаны в литературном обзоре сотрудников французского госпиталя Сент-Луис. Ими оказались гемодинамические нарушения - правожелудочковая сердечная недостаточность, высокий уровень положительного конечного экспираторного давления (РЕЕР) у пациентов, нуждающихся в

искусственной вентиляции легких, гиповолемия, госпитальный сепсис и введение нефротоксических препаратов [36].

Сложность проблемы предупреждения и ранней диагностики ОПП при инфекции COVID-19 состоит в том, что проводимая медикаментозная патогенетическая терапия, в том числе противовирусными препаратами, антибиотиками, НПВС, диуретиками сама может быть причиной почечного повреждения. В международном исследовании итальянских клиницистов и германских нефрологов авторы сделали вывод, что пока не существует конкретных и безопасных вариантов лечения ОПП, вызванных к COVID-19. Интенсивная терапия этих больных в значительной степени поддерживает современные подходы к профилактике и лечению ОПН. При этом современной нефрологии в большой степени известны группы медикаментов с нефротоксическими свойствами, в том числе применяемые в комплексной терапии при осложнении COVID-19 пневмонией, а также при нарушении водовыделительной функции почек [83].

Многие из процитированных выше авторов, основываясь на данных ряда проведенных клинических исследований, считают, что фоновая почечная недостаточность, гиповолемия, а также применение некоторых диуретических средств занимают, в перечне причин и факторов развития ОПП у больных COVID-19 с пневмонией самое заметное место.

При оценке основных факторов патогенеза и влияния медикаментозной терапии на риск развития ОПП у больных COVID-19 сотрудниками нефрологического отделения королевского госпиталя Лондона было отмечено, что у 487 (39%) из 1248 включенных исследование стационарных пациентов развилась ОПП (у 51% стадия 1, у 13% - 2 и у 36% - 3). Еженедельный уровень заболеваемости острых кишечных инфекции (ОКИ) постепенно увеличивался до пика на 5-й неделе (3,12 случая / 100 пациенто-дней), прежде чем снизиться до своего надир (0,83 случая / 100 пациенто-дней) в конце периода исследования (10 недели). Независимо были связаны с

более высоким риском развития ОПП - ранее существовавшая почечная недостаточность [отношение шансов (ОШ) 3,05] и применение мочегонных средств в стационаре (ОШ 1,79), [51].

В исследовании такой же направленности, выполненном сотрудниками отделения нефрологии больницы Израэлиты им. Альберта Эйнштейна (Бразилия) анализировались основные причины ОПП при COVID-19. В этом многоцентровом, ретроспективном, когортном исследовании взрослых пациентов с диагнозом COVID-19, переведены в отделение интенсивной терапии (ОИТ) в период с марта 2020 года по май 2020 года, было установлено, что у 101 (50,2%) пациентов развилось ОПП, у 72% в первый день искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а у 34 из них (17%) требовалась ЗПТ. Основные факторы риска развития ОПН включали более высокий исходный уровень креатинина сыворотки крови (ОР 2,50) и использование диуретиков в стационаре (ОР 4,14), [30].

Одной из групп нефротоксических средств, возможно, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые часто используются при лечении инфекционных заболеваний, сопровождающихся высокой гипертермией и рассматриваются рядом авторов в качестве частых причин развития как острых, так и хронических нефропатий, создающих угрозу для жизни пациентов.

Лекарственные поражения почек, по данным исследования белорусских нефрологов, в основном развиваются при лечении лиц старшей возрастной группы, доля которых достигала 66%. Они часто имеют сопутствующую патологию в виде сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Именно они используют одновременно много различных лекарственных средств и подвергаются диагностическим и лечебным процедурам, которые потенциально опасны для повреждения почек с нарушением их функции [41]. С целью изучения этой проблемы авторами были проанализированы истории болезни 672 пациентов с диагнозами

токсическая нефропатия (МКБ-10, код N14), острый тубулоинтерстициальный нефрит (N10), которые находились на стационарном лечении в нефрологических отделениях г. Минска за 2010–2012 гг. и 6 мес. 2015 г. У 72 из них (10,7%) было установлено, что эти повреждения почек были связаны с приемом лекарственных средств, используемых, в основном, для лечения инфекционных заболеваний, сопровождавшихся высокой гипертермией. Наиболее частыми средствами были НПВС, доля которых составила 88% [41].

Оценка риска ОПП при применении НПВС населением Великобритании в доковидный период (2005) была выполнена испанскими клиническими фармакологами из центра фармакологических исследований. Они провели мета-анализ характера терапии у 386916 пациентов в возрасте 50–84 лет. Исследователи установили, что факторами риска развития почечной недостаточности при приеме НПВС были - длительность приема, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Не было выявлено связи между развитием почечной недостаточности и типом НПВС, но была четкая взаимосвязь с дозами препаратов. Общий относительный риск развития поражения почек составлял 2,51, а на фоне высоких доз – 3,38. Текущие пользователи НПВС имели относительный риск (ОР) для развития ОПП (ОР- 3,2) и его снижение после прекращения лечения. Применение отдельных сердечно-сосудистых препаратов по данным анализа было связано с 5-кратным увеличением риска развития ОПН. Прием диуретиков представлял наибольший риск, он возрастал при одновременном применении и отрицательного взаимодействия с НПВС и диуретиков (ОР- 11,6) и НПВП и блокаторов кальциевых каналов (ОР- 7,8). Исследователями сделан вывод, что пациенты, применявшие НПВС имели в 3 раза больший риск развития первого в их анамнезе клинического ОПП по сравнению с лицами без приема НПВС в общей популяции. Препараты класса НПВС, по их мнению, следует применять с

особой осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [47]. Основные типы поражения почек и нарушения их функции, связанные с применением НПВС были определены в доказательных исследованиях. Так, в публикации сотрудников отделения нефрологии из Нью Хейвена основными типами поражения почек и нарушений их функции, связанными с применением НПВС, называются преренальная азотемия, острый тубулярный некроз, острый папиллярный некроз, острый интерстициальный нефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (анальгетическая нефропатия), гломерулонефрит типа болезни минимальных изменений (minimal change disease), мембранозная нефропатия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия и артериальная гипертензия [72].

Повреждающее почки действие многих препаратов связано с тем, что клетки почечного эпителия, особенно проксимальных канальцев, очень чувствительны к прямому токсическому эффекту некоторых лекарственных средств, попадающих в просвет канальцев и концентрирующихся здесь при реабсорбции жидкости [76]. Повреждение тубулярного аппарата могут вызывать аминогликозиды, амфотерицин В, противовирусные препараты (адефовир, цидофовир, тенофовир), цисплатин, рентгенконтрастные препараты [76-60]. Некоторые лекарственные средства могут вызывать воспалительные изменения одновременно в клубочках, канальцах и интерстиции, приводя к фиброзу и сморщиванию почек. Такие средства, как препараты золота, гидралазин, интерферон-альфа, НПВС, пропилтиоурацил, памидронат (высокие дозы или длительный курс лечения) могут быть причинами гломерулонефрита – воспаления, первично обусловленное иммунными механизмами и часто протекающее с протеинурией нефротического уровня [76,61-59]. Медикаментозный острый гломерулонефрит, как аллергическая реакция на лекарства, развивается в виде идиосинкразии и является дозо-независимым состоянием. Лекарства с

низкой молекулярной массой циркулирующие в крови, могут связываться с белками сыворотки и образовывать конъюгированные антигены, к которым вырабатываются антитела [84]. Нефрологами описан целый ряд препаратов, которые могут вызывать такое повреждение: аллопуринол, антибиотики (особенно бета-лактамы), рифампицин, сульфаниламиды, ванкомицин, противовирусные препараты (ацикловир, индинавир), диуретики (петлевые, тиазидные), НПВС, фенитоин, ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол) препараты ранитидин [61, 84-55]. Лекарственный острый интерстициальный нефрит диагностируется у 2–3% пациентов, подтвержденный почечной биопсией [75]. По данным крупных контролируемых исследований, лекарственные препараты являются наиболее частой причиной развития острого интерстициального нефрита (ОИН) – 71,8% [17, 65]. Среди лекарственных препаратов, вызывающих развитие ОИН, при этом ведущую роль играют антибиотики – от 30 до 49%, ингибиторы протонной помпы – до 14% и НПВС – до 11% [17, 65]. Клиническая картина медикаментозного ОИН достаточно многообразна и часто протекает без наличия классической триады (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне изменений в моче (протеинурия) и крови (повышение креатинина, гиперкалиемия, метаболический ацидоз), [41]. Верифицируется диагноз ОИН на основании результатов биопсии почек [75, 65]. В биоптате чаще выявляются признаки интерстициального воспаления и тубулита. Интерстициальный инфильтрат состоит в большей степени из лимфоцитов, моноцитов, реже из эозинофилов, плазматических клеток и нейтрофилов. По данным гистохимического исследования, у пациентов с ОИН после приема антибиотиков и НПВС около 72% клеточного инфильтрата составляют мононуклеарные клетки (CD4+ и CD8+), 15% – моноциты и 7% – В-лимфоциты [75].

У больных с COVID-19 вирусные и медикаментозные нефропатогенные факторы видимо могут суммироваться и поэтому важно для выбора методов

их предупреждения и проведения патогенетической терапии выделять характерные для каждого из них типы повреждения почек. Основным вариантом поражения почек у пациентов с COVID-19, по данным больших прижизненных и патоморфологических исследований биоптатов почек принято считать коллапсирующую нефропатию. Реже выявляются другие морфологические варианты поражения почек, которые приведены в обзоре литературы нефрологов Волгоградского государственного медицинского университета. Помимо коллапсирующей нефропатии, исследователи выявляли также болезнь минимальных изменений, мембранозную гломерулопатию, анти-ГБМ-нефрит, острый тубулярный некроз, обострение аутоиммунного гломерулонефрита, отторжение аллотрансплантата [53]. В связи с этим, в исследованиях вирусологов, выполненных в период пандемии COVID-19, было установлено, что коронавирусы обладают высокой контагиозностью и высокой тропностью к почечной ткани. Новая коронавирусная инфекция способна вызывать широкий спектр повреждений почек, что обусловлено присутствием в органах РНК и ангиотензин-превращающего фермента типа 2, трансмембранной сериновой протеазы 2 и катепсина L, которые считаются мишенью для SARS-CoV-2 [43, 63].

Верифицированные с помощью методов прижизненной и посмертной биопсии почек основные типы острого почечного повреждения у пациентов с COVID-19 были охарактеризованы в обзорной статье нидерландских авторов. По их сведениям, в группе прижизненной диагностической биопсии средний возраст больных составлял 56 лет, а частота ОПП превышала 96%. В группе посмертной биопсии средний возраст умерших - 69 лет, а частота ОПП достигала 80%. В этой группе распространенность острой патологии клубочков составила 74%. Наиболее частыми из них были коллапсирующий фокально-сегментарный гломерулосклероз (к-ФСГС) у 54% и тромботическая микроангиопатия (ТМА) у 9% пациентов. Повреждение почек типа ТМА было обнаружено и у 10% пациентов в группе посмертной

биопсии. Наиболее распространенным острым вариантом поражения канальцев при COVID-19 был острый тубулярный некроз (ОТН) который был отмечен у 87% пациентов в прижизненной и у 77% пациентов в группе посмертной биопсии. Кроме того, авторы отмечают высокую распространенность и фоновых хронических поражений в обеих группах, таких как атеросклероз и гломерулосклероз. Гистопатологические изменения в биоптатах почек пациентов с COVID-19 демонстрировали неоднородную картину с острыми поражениями клубочков, преимущественно к-ФСГС и ТМА типов, или острыми поражениями канальцев, преимущественно при ОПП [100].

Ассоциированная с COVID-19 коллапсирующая гломерулопатия (КГ), согласно данным американских морфологов из клиники Мэйо, представляет собой агрессивный гистологический вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза (к-ФСГС), характеризующийся сегментарным или глобальным коллапсом капилляров клубочков с гипертрофией и гиперплазией вышележащих подоцитов. Предполагается, что патогенез к-ФСГС при COVID-19 связан с прямым вирусным повреждением подоцитов, как описано при ВИЧ-ассоциированной гломерулопатии. Характерным для этой вирусной нефропатии является и тубулопатия с острым повреждением и дилатацией канальцев, с образованием микрокист и с интерстициальным воспалением [67].

Патофизиология острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с COVID-19 четко не определена. Предполагается, что прямое повреждение почек происходит в результате проникновения вируса через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), которые высоко экспрессируются подоцитами и проксимальными извитыми канальцами, при этом выявляются «вирусоподобные» частицы на электронной микроскопии [67]. Однако связь между присутствием вирусных частиц в почечной ткани и повреждением почек не была полностью объяснена. Тем не менее,

появляется все больше свидетельств того, что не прямое вирусное повреждение, а системный воспалительный каскад, активируемый при острых вирусных инфекциях, таких как COVID-19, является самым значимым фактором в нарушении основных клеточных функций подоцитов [67].

Частота развития ОПН у тяжелых пациентов, госпитализированных в стационары и отделения интенсивной терапии (ОИТ) высока и связана с более высоким уровнем смертности у пожилых лиц и пациентов с хроническим заболеванием почек и реципиентов трансплантата почки, из-за имеющейся у большинства из них дисфункции иммунной системы [38].

К повреждающим почку факторам, вызывающими развитие коллапсирующей гломерулопатии (КГ) у больных COVID-19, помимо инфекционных причин, иммунных нарушений, факторов гипоксии и острой гломерулярной ишемии, относят также лекарственные средства. Развитие коллапсирующей гломерулопатии было ранее описано у пациентов при лечении остеопороза бифосфонатами (препаратом памидронат), вирусных инфекций препаратами интерферонов и злокачественных опухолей химиотерапевтическими препаратами из класса антрациклинов [67].

В период пандемии 2019-2022 г. в мире был проведен целый ряд контролируемых, сравнительных, проспективных исследования по оценке возможных нефропатогенных эффектов при лечении больных с COVID-19 и такими классами лекарственных препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых тип II рецепторов (иАПФ). Интерес клиницистов и патологов к этому классу препаратов обоснован тем обстоятельством, что верифицированное на клеточно-рецепторном уровне прямое повреждение почек при COVID-19 может происходить в результате проникновения вируса через рецепторы АПФ2, которые высоко экспрессируются как в подоцитах, так и в эпителии проксимальных извитых канальцев, как это предполагается при обнаружении

там «вирусоподобных» частиц при проведении электронной микроскопии [108].

Клинические исследования по оценке возможных нефропатогенных влияний иногда с развитием ОПП у пациентов с COVID-19, детерминированных применением иАПФ и БРА II, в том числе и при совместном назначении с НПВС, были проведены в 2020-2022 г. в нескольких медицинских центрах США. Так, в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании специалистов из отделения нефрологии Университетской больницы и медицинского центра Брукдейла (США), были проанализированы данные 469 пациентов с COVID-19. Средний возраст пациентов составлял 66 лет (19-101 год), 268 (57,1%) пациентов были мужчинами. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была низкой (<60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) у 207 (44,1%) пациентов. В период госпитализации у 128 (27,3%) пациентов развилась ОПН, которая выявлялась значительно чаще у пациентов с исходно низкой СКФ (у 81 пациентов, 39,1%). Факторами риска развития ОПП были как применение иАПФ и НПВС, и факторы гемодинамической нестабильности, ИВЛ, острый респираторный дистресс-синдром (РДС), мужской пол и артериальная гипертензия [108].

Оценка возможного влияния препаратов иАПФ на частоту развития ОПП при инфицировании вирусом COVID-19 была предметом канадского ретроспективного когортного исследования, в котором в общей сложности приняло участие 815 пациентов, период с 4 марта 2020 года по 23 апреля 2021 года. В этой когорте пациентов был проведен анализ возможного влияния амбулаторно проведенной до госпитализации многокомпонентной терапии на риск развития ОПП. Исследователи установили, что у 439 (53,9%) развилось ОПП, в том числе у 253 (57,6%) до госпитализации и у 186 (42,4%) повреждение почек возникло в стационаре. Вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и смерти

увеличивалась по мере ухудшения стадии ОПП. Частота применения до госпитализации иАПФ составила в группе без ОПП (367 пациентов) 20,5%, а в группе с ОПП (261 пациент) – 26,4%, блокаторов А-II рецепторов – 14,4 и 17,6%, НПВС – 5,3 и 9,2%, соответственно. Различия между группами не были статистически достоверными, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии значимого влияния на частоту развития ОПП препаратов этих групп при инфицировании COVID-19 на догоспитальном этапе [80].

В тот же период времени, для оценки концепции о возможном нефропатогенном влиянии терапии иАПФ и БРАП у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, заболевших COVID-19, сотрудники из австралийского института Георга, итальянского в Болонии и канадского университета в Оттаве провели мета-анализ, используя информационные базы и регистры, в том числе MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov и Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (CENTRAL). Ими были проанализированы данные тематических рандомизированных контролируемых испытаний. Авторы случайным образом распределили пациентов с COVID-19 на группы с продолжением / с началом БРАП и с отсутствием терапии БРАП. Основным показателем была смертность от всех причин в ≤ 30 дней. В общей сложности 14 рандомизированных контролируемых испытаний соответствовали критериям включения. Общее число 1838 участников (в возрасте 59 лет, средняя продолжительность наблюдения 26 дней). По данным анализа авторы не обнаружили признаков влияния терапии препаратами БРАП, по сравнению с контролем, на смертность от всех причин (7,2% против 7,5%; относительный риск [OR, 0,95], как в целом, так и в подгруппах объединенных по тяжести COVID-19 или по типу исследования. Сетевой мета-анализ не выявил различий между риском развития осложнений, как при терапии иАПФ, так и БРАП. У пациентов, принимавших препараты БРАП, наблюдалось незначительное снижение частоты развития острого

инфаркта миокарда (2,1% против 3,6%; ОР 0,59), но был отмечен повышенный риск развития острого повреждения почек (7,0% против 3,6%; ОР 1,82) в тех группах больных, в которых до госпитализации было начато и продолжалась лечение препаратами БРАП. Исследователи установили, что при проведении такой терапии не наблюдалось увеличения потребности в диализе или различий в частоте выявления признаков застойной сердечной недостаточности, цереброваскулярных событий и в частоте венозной тромбоэмболии, а также необходимости госпитализации в стационар, как и в частоте применения инотропов или ИВЛ. Этот мета-анализ клинических исследований, оценивающих безопасность лечения иАПФ/БРАП, при сравнении с контролем, не обнаружил у пациентов с COVID-19 различий в показателях смертности от всех причин, но установил повышенный риск острого повреждения почек при лечении БРАП и тенденцию к снижению частоты развития инфаркта миокарда. Исследователями был сделан вывод, что полученные результаты предоставляют убедительные доказательства того, что препараты БРАП сравнительно небезопасно можно использовать у пациентов с COVID-19 [39].

Исследование по оценке безопасности использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при инфицировании вирусом COVID-19 было также проведено болгарскими нефрологами в сотрудничестве с французскими специалистами. Это было сравнительное, проспективное, наблюдательное исследование по оценке влияния поддерживающей терапии блокаторами РААС на течение инфекции SARS-CoV-2, на ее осложнения и исходы. В исследование были включены 120 стационарных пациентов с COVID-19, из которых 70 ранее страдали ХБП, а 50 имели нормальную функцию почек. В общей сложности 30% пациентов (общее число 36 пациентов, из них 21 женщина) получали терапию ингибиторами РААС при поступлении и продолжили ее на протяжении всей госпитализации. Общая смертность составила 19,2% (23 пациента) и была

более низкой у пациентов с гипертонической болезнью, получавших блокаторы РААС. Ухудшение состояния с последующим переводом в отделение интенсивной терапии в группе ингибиторов РААС было на 50% меньше (4 пациента из 36, т.е. 11%) по сравнению с 19 из 84 (26,6%) из группы, не получавших РААС, различие было достоверно. В целом, у 37 пациентов развилось острое повреждение почек (любая стадия KDIGO); из которых 14 (37,8%) получали блокаторы РААС. Острое повреждение почек не было достоверно связано с применением блокаторов РААС. Аналогичным образом как у пациентов без ХБП, так и у пациентов с ХБП, использование блокаторов РААС не оказывало отрицательного влияния на восстановление функции почек после инфекции SARS-CoV-2. Авторы сделали вывод, что применение блокаторов РААС имело прогностически благоприятное значение у пациентов с гипертензией, положительно влияя на уровень смертности. Кроме того, продолжение терапии блокаторами РААС во время инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ХБП не оказало существенного влияния на основные исходы [32].

Несколько раньше таких исследований специалистами разных исследовательских групп были высказаны опасения по поводу возможного риска развития тяжелых форм COVID-19 у пациентов, принимающих ингибиторы РААС. Для проверки этой гипотезы сотрудниками испанского отделения клинической фармакологии и Университетской больницы, было проведено популяционное исследование в Мадриде после вспышки COVID-19. Были проанализированы данные по 1139 случаям заболевания в сравнении с 11 390 лицами контроля в исследуемой популяции населения. Среди пациентов 444 (39,0%) были женщинами, а средний возраст составил 69,1 лет. По сравнению с пациентами получавшими другие антигипертензивные препараты, больные принимавшие ингибиторы РААС имели скорректированный показатель отношения шансов (ОШ) для COVID-19, нуждаемости в госпитализации равный 0,94. Исследователи установили,

что не наблюдалось повышенного риска развития заболевания ни при лечении иАПФ, ни БРАП. Пол, возраст и фоновый сердечно-сосудистый риск не влияли на скорректированное отношение шансов между использованием ингибиторов РААС и COVID-19 требующим госпитализации, в том числе и у пациентов с диабетом, которых лечили ингибиторами РААС [28].

Безопасность лечения ингибиторами РААС была изучена и в одноцентровом, ретроспективном исследовании португальскими нефрологами из центрального госпиталя Лисабона. Из 544 пациентов с COVID-19 у 330 (60,7%) развилось ОПП: у 166 из них устойчивая ОПП (уОПП), у 164 - транзиторная ОПП (тОПП). Пациенты с уОПП были старше, имели большую частоту предшествующих заболеваний почек, более высокую потребность в лечении ингибиторами РААС, при госпитализации у них отмечался более высокий уровень сывороточного креатина (SCr) (1,60 мг/дл против 0,87 мг/дл), более высокое соотношение NL (нейтрофилы/лейкоциты) в периферической крови, более выраженный ацидоз. Они чаще требовали госпитализации в ОИТ, и использования вазопрессоров. Пациенты с тОПП имели более высокий уровень SCr (1,71 мг/дл против 1,25 мг / дл) при госпитализации. Внутрибольничная смертность составила в группе с уОПП 14,0%, и она была выше у пациентов с тОПП (18,5% против 7,0% без ОПП). При этом наличие ХБП и повышенной концентрации сывороточного ферритина были независимыми предикторами развития ОПП, а показатель частоты развития уОПП был независимым предиктором смертности, как и возраст больных, и уровень лактата в крови [18].

Способность снижения риска развития ОПП у больных COVID-19 при применении противовирусного препарата ремдесивира - была исследована в совместном болгарско-французском проекте. Препарат ремдесивир является ингибитором РНК-полимеразы SARS-CoV-2 (RdRp), которая необходима для репликации вируса. Одноцентровое, проспективное, когортное исследование

у болгарских пациентов включало оценку данных 120 стационарных больных с COVID-19, из которых 70 имели ХБП и 50 - нормальную функцию почек. Такая сопутствующая патология, как сахарный диабет, гипертония, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания чаще диагностировались в группе ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. При поступлении в стационар уровни Д-димера, креатинина и мочевины были значительно выше в группе ХБП, тогда как расчетная СКФ была значительно ниже по сравнению с пациентами без ХБП. Во время госпитализации умерли 23 пациента (19,1%), из которых 19 находились в группе ХБП. У 38 больных развилось ОПП (31,6%), из которых 31 случай был в группе ХБП. С помощью метода бинарной логистической регрессии авторы установили, что мужской пол, развитие ОПП и отсутствие в терапии ремдесивира были независимыми факторами риска смертности, вызванной COVID-19. Наличие симптомов, связанных с COVID-19, в течение более 6 дней до госпитализации, наличие ХБП и отсутствие терапии ремдесивиром были независимыми прогностическими факторами для развития ОПН после госпитализации [68].

Оценка нефропротекторного действия нескольких противовирусных препаратов у больных COVID-19 была проведена в исследовании португальских нефрологов, у 130 пациентов COVID-19 с ХБП (средний возраст 73,9 года, мужчины 60,0%). Гипертония (81,5%), сердечно-сосудистые заболевания (36,2%) и диабет (54,6%) были частыми фоновыми состояниями. Почти 60% больных имели анемию, 50% гипоальбуминемию, 13,8% гиперлактацедемию и 17% ацидемию. Средний уровень сывороточного ферритина составлял 1531 мкг/л, средний С-реактивный белок (СРБ) 8,3 мг/дл и средняя активность фермента ЛДГ 336,9 Ед/л. Большинство пациентов лечились сочетанием противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохином или кортикостероидами и только 2 – ремдесивиром. При этом 80% из них имели симптоматику острого повреждения почек, а 16,2% нуждались в госпитализации в отделение

интенсивной терапии. Умершие 34 пациента были старше и с большей частотой имели сердечную недостаточность, у них было более высокое соотношение показателя нейтрофилы / лимфоциты в крови, более высокие концентрации ферритина, лактата и уровня ЛДГ. При многомерном анализе была выявлена связь между пожилым возрастом (отношение шансов - ОШ 1,1), более высоким уровнем ферритина (ОШ 1,0), ЛДГ (ОШ 1,0) и смертностью [20].

В исследовании ливанских врачей из медицинского института Бейрута лечение такими противовирусными средствами, как эзетимаб и ремдесивир, антитромботическим препаратом – клопидогрель и бета-адреноблокаторами больных COVID-19 не было связано со снижением риска стационарной смерти и развития ОПП, но при применении эноксапарина было отмечено значительное снижение вероятностью смерти в период стационарного лечения. Авторами было проведено ретроспективное когортное исследование у 416 взрослых лиц с ПЦР-подтвержденным COVID-19, которые были последовательно госпитализированы в три учреждения с инфекцией COVID-19 (период с марта 2020 года по июнь 2021 года). Лечение такими противовирусными средствами, как эзетимаб и ремдесивир, антитромботическим препаратом клопидогрель и бета-адреноблокаторами не было связано со снижением риска стационарной смерти и ОПП [24].

Известное нефрологам в доковидный период нефропротекторное действие глюкокортикостероидов (ГКС) было подтверждено у тяжелых больных COVID-19 с одновременным развитием ОПП и дыхательной недостаточности (ДН), при необходимости аппаратной поддержки. Сотрудники отделения нефрологии и трансплантации почек Барселоны (Испания) опубликовали данные исследования 52 из 237 пациентов ОИТ, у которых развилась ОПП

2-й стадии или выше. Применение ГКС у 69,2% пациентов было связано со снижением потребности в заместительной почечной терапии (показатель относительного риска 0,13) [79].

Польские нефрологи из отделения нефрологии, гипертонии и трансплантации почек медицинского университета г. Лодзи оценивали эффективность терапии ГКС в высоких дозах при лечении неколлапсирующего ФСГС, связанного с COVID-19. Исследователи сделали вывод, что терапия кортикостероидами, возможно, положительно влияет на иммунологические изменения в почках, вызывающие их острое повреждение и последующее развитие острой почечной недостаточности у больных COVID-19 [68].

Сопоставимое со стероидами нефропротективное действие у больных COVID-19 было выявлено у препарата азитромицин в исследовании португальских клиницистов из центрального госпиталя Лейрии. Антибактериальный препарат азитромицин широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов действует бактериостатически, однако в высоких дозах оказывает бактерицидный эффект. В период третьей волны пандемии COVID-19 португальские авторы в обсервационном исследовании оценивали характер терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Были проанализированы данные всех пациентов с COVID-19 в возрасте старше 65 лет и старше. Авторы не выявили статистически значимой разницы влияния на частоту развития ОПП и печеночной недостаточности между группами больных, получавшими терапию дексаметазоном и азитромицином [71].

Таким образом, в процитированных исследованиях было показано возможное участие в развитии острого почечного повреждения при лечении больных COVID-19 таких групп медикаментозных препаратов, как диуретики и противовоспалительных средств из группы НПВП. По имеющимся данным, в развитии почечного повреждения при лечении

препаратами НПВС имеет значение не столько вид препарата, сколько его доза и длительность применения. При этом меньшего риска развития ОПП, вероятно, можно ждать при применении парацетамола, который был включен в Национальные российские рекомендации 2022 г. по лечению гипертермии при COVID-19 [3]. Риск почечного повреждения может существенно возрастать при использовании препаратов в комбинациях в том числе диуретиков, НПВС и препаратов из группы антагонистов медленных L-кальциевых каналов. Изучение возможного нефропатогенного действия препаратов класса иАПФ и БРАП у больных COVID-19 пока дало противоречивые результаты. В одних исследованиях было установлено, что факторами риска развития внутрибольничного ОПП было как применение иАПФ, так и НПВС. В других был отмечен повышенный риск острого повреждения почек при лечении препаратами БРАП. В то же время применение блокаторов РААС имело прогностически благоприятное значение у пациентов с гипертонией, положительно влияя на уровень смертности как и при лечении больных COVID-19 с сахарным диабетом. Не наблюдалось повышенного риска заболевания COVID-19 ни при лечении иАПФ, ни БРАП из чего был сделан вывод, что препараты БРАП сравнительно безопасно можно использовать у пациентов с COVID-19. Высокая эффективность в предупреждении развития ОПП у больных COVID-19 была показана при применении кортикостероидов, которые снижали потребности в заместительной почечной терапии не менее чем у 60% пациентов с этой вирусной патологией. Приведенные данные литературы свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований по оценке особенностей действия, как нефротоксического влияния рекомендуемой комплексной терапии COVID-19, так и препаратов с нефропротекторными свойствами, с целью разработки мер по оптимизации противовирусной и симптоматической терапии заболевания и мер предупреждения развития острого почечного повреждения

Глава 2. Материал и методы исследования.

2.1. Характеристика исследованных пациентов.

Согласно дизайну работы всего в исследование было включено 216 больных COVID-19 с вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена). По результатам анализа медицинской документации были сформированы 2 группы исследования и группа сравнения:

Группа 1: 75 пациентов без нарушения объема выделенной мочи, но с признаками острого нарушения азотовыделения с увеличением сывороточной концентрации креатинина и (или) мочевины в сыворотке крови в 1,3-4,9 раза, из них 19 мужчин и 56 женщины в возрасте от 29 до 87 лет ($65,8 \pm 5,9$ года) с летальными исходами в стационаре.

Группа 2: 77 пациентов с достоверными признаками острого почечного повреждения: повышение уровня сывороточного креатинина в 1,56-6,64 раза и нарушениями мочевого выведения – 77 больных, 34 мужчины в возрасте 41-85 лет, ($70,1 \pm 7,8$ года) и 43 женщины возраст от 47 до 88 лет ($72,5 \pm 7,4$ года), с летальными исходами в стационаре .

Группа 3: группу сравнения составили 64 больных, из них 41 мужчина в возрасте от 43 до 84 лет, ($66,2 \pm 5,4$) и 23 женщины в возрасте от 53 до 89 лет, ($69,9 \pm 6,8$ года) с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с признаками патологии почек - увеличением сывороточной концентрации креатинина и (или) мочевины в 1,20-2,95 раза, но без нарушений мочевого выделения.

В исследуемых группах по гендерному признаку преобладали женщины: в первой группе соотношение с мужчинами составляло 1:2,9, а во второй - 1:1,3. В 3-й контрольной группе выживших пациентов, напротив, было больше мужчин: соотношение 1,7:1. Следовательно, наиболее уязвимой группой по данным нашего ретроспективного анализа, пациенты,

находящиеся на стационарном лечении по поводу коронавирусной пневмонии, является возрастная группа старше 60 лет (Табл. 2.1.).

Таблица 2.1.

Количество, пол и возраст обследованных больных в трех группах

Группы исследованных пациентов	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число пациентов	75	77	64
мужчины	19	34	41
Средний возраст мужчин (годы)	65,8±5,9	70,1±7,8	66,2±5,4
женщины	56	43	23
Средний возраст женщин (годы)	66,5±6,2	72,5±7,4	69,9±6,8

Наиболее частыми формами патологии почек в 2-х исследуемых группах на догоспитальном этапе чаще преобладал диагноз хронический пиелонефрит – у 24%, диабетическая нефропатия – у 21,8% больных. Диагноз атеросклероза почечных артерий чаще встречался в медицинской документации больных 2-й группы – в 18,2% случаях, различие с контрольной группой на 16,6%, с тенденцией к достоверности ($P_{2-3} > 0,05$).

2.2. Методы исследования

2.2.1 Лабораторно–инструментальные исследования

ПЦР-диагностика COVID -19-ассоциированной пневмонии

С целью подтверждения SARS-CoV-2 в образце биоматериала всем пациентам проводили ПЦР-диагностику. Преимущества ПЦР-диагностики заключается в выделение генетического материала самого возбудителя, что подтверждает наличие инфекции COVID-19. Метод обладает высокими характеристиками диагностической чувствительности и специфичности. В качестве биоматериала для исследования использовался мазок из ротоглотки и носоглотки. Забор материала из ротоглотки у наших пациентов осуществлялся стерильным ватным зондом вращательными движениями с

поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. Извлекали зонд и помещали его в пробирку с транспортной средой. Погрузив рабочую часть тампона в транспортную среду, вращали зонд 10-15 секунд, вынимали из раствора, прижимая его к стенке пробирки, отжимали избыток жидкости и удаляли зонд, а пробирку плотно закрывали. Хранили биологический материал при температуре 2–80С до момента исследования (не более недели). В случае обнаружения специфичной РНК для коронавируса SARS-CoV-2 в анализируемом образце биологического материала результат считался положительным, при отрицательном результате в анализируемом образце биологического материала не было найдено фрагментов РНК, специфичных для коронавируса SARS-CoV-2, или концентрация возбудителя в образце была ниже границы чувствительности теста.

Клинический анализ крови

Выполняли на автоматическом гематологическом анализатор «Elite 3» (Россия). При этом рассчитывали такие показатели:

- эритроциты (референтный интервал $3,9-5,2 \times 10^{12}/л$)
- тромбоциты (референтный интервал $180-370 \times 10^9/л$)
- лейкоциты (референтный интервал $4,0-9,0 \times 10^9/л$)
- нейтрофилы (референтный интервал $1,8-7,7 \times 10^9/л$; 47-72%)
- лимфоциты (референтный интервал $1,0-3,5 \times 10^9/л$; 19-40%)
- концентрация гемоглобина (референтный интервал для женщин 120–150 г/л, для мужчин 125-170 г/л).
- СОЭ (референтный интервал для женщин <12 мм/час, для мужчин <10 мм/час).

Методы исследования газов и электролитного состава крови

Насыщение газов крови исследовали по методу Аструпа на газоанализаторе «АИД 800» (США). Оценивали в венозной и артериальной крови показатель рН, насыщения крови кислородом и углекислым газом.

Показатели КЩС и электролиты в сыворотке крови – определяли ионометрическим методом и на спектрофотометре «Getpremier» (США). Определяли такие показатели электролитного обмена, как концентрация натрия, калия, хлора и кальция. Осмолярность плазмы измеряли на автоматическом криоскопическом осмометре OSMOMAT auto (Россия).

Клинический анализ мочи

Выполняли всем пациентам в динамике на автоматическом мочевом анализаторе URIT1600Medical (Китай). Проводили определение макроскопических (объем, цвет, прозрачность), микроскопических (эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии) и биохимических показателей (белок, глюкоза, кетоновые тела).

Методы исследования показателей гемостаза.

Показатели коагулограммы исследовали на автоматическом анализаторе «ACL Elite Top», (США). Оценивали следующие показатели: протромбиновое время по Квику, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение – расчетным способом. Активированное частичное тромбопластиновое время определяли по модифицированному методу реакции рекальцификации плазмы по Балуда В.П. и соавт.(1980). Уровень фибриногена в плазме крови определяли этаноловым методом по Breen F., Tullis J. (1982). Определялись показатели: международное нормализованное отношение (норма 0,9 – 1,15), протромбиновое время (норма 10,3 - 16,6 с.), протромбин по Квику (60 – 130%), тромбиновое время (норма 18-24 с), фибриноген (норма 2,00 - 4,00 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (норма 25,4 – 36,9 сек.), D-димер (норма 0-250 нг/мл). Исследование было проведено у 216 больных (270 определений).

Исследование маркеров воспаления

Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) исследовали в плазме крови пациентов. Интерлейкин-6 является одним из важнейших маркеров острой

фазы воспаления. Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью набора реагентов «ИФА-IL-6» производимого компанией ООО «Цитокин» (Россия) на иммунологическом анализаторе Immulite®XPi (США). Диапазон значений для ИЛ-6 в сыворотке – 0-300 пг/мл. Референсный уровень ИЛ-6 в сыворотке определяли как 7,0 нг/мл.

Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) исследовали в плазме крови пациентов. Преимуществом определения прокальцитонина является то, что его синтез при системном воспалительном ответе достигает высоких уровней раньше, чем других белков острой фазы. Концентрацию прокальцитонина определяли иммунохемилюминесцентным методом с использованием набора реагентов «Прокальцитонин» производства Люми Тест «Брамс», Германия. Уровень прокальцитонина: референсные значения: 0 - 0,046 нг/мл. Концентрация <0,5 нг/мл - низкая вероятность бактериальной инфекции; > 2,0 нг/мл - высокая вероятность бактериальной инфекции в том числе системного характера.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) исследовали в плазме крови пациентов. Концентрацию СРБ определяли с помощью латексного экспресс-теста предназначенного для качественного и полуколичественного определения СРБ в неразведенной сыворотке крови. Для определения концентрации СРБ использовались реактивы Humatex CRP (Human GmbH., Германия). Тест Humatex CRP «HUMAN» предназначен для определения СРБ в неразбавленной сыворотке при концентрации от 6 мг/л и выше.

Серологические методы диагностики коронавирусной инфекции.

С целью подтверждения COVID-19 инфекции и оценки выраженности иммунитета всем пациентам проводили серологический метод диагностики - иммуноферментный анализ (ИФА) — исследование крови из вены для количественного определения концентрации антител IgG/IgM в настоящее время основными методами для диагностики инфекции COVID-19 являются

определение нуклеиновой кислоты вируса в реальном времени с помощью обратной транскрипции (RT-PCR в реальном времени). Использовали наборы реагентов для определения специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 на иммунохемилюминисцентных анализаторах CL-1200i и CL-2000i (КНР). Точность результата анализа (чувствительность и специфичность реагента к вирусу составляет 97%).

Интерпретация количественного анализа ИФА:

IgM <0,8 IgG <0,8 – организм не сталкивался с COVID-19.

IgM >1,1 IgG <1,1 – в стадии заболевания COVID-19 (если нет клинических симптомов, человек является носителем вируса (бессимптомное носительство)).

IgM >1,1 IgG > 0,8 – сомнительный результат (имеются антитела к вирусу, но наличие IgM говорит о том, что вирус еще может находиться в организме и человек может переносить инфекцию в бессимптомной форме).

IgM <0,8 IgG > 1,1 - имеются антитела к вирусу (человек переболел COVID-19 или перенес инфекцию в бессимптомной форме и выработался иммунитет к данному вирусу). Всего исследование было проведено в динамике у 209 пациентов.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Мультиспиральная компьютерная томография легких

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на томографах Canon Prime SP (Россия) и Toshiba Aquilion Prime (Япония). Методами мультиспиральной компьютерной томографии легких оценивали тяжесть пневмонии по площади и по степени выявленных изменений поражения легких. Этот метод достоверно на ранних стадиях показывает паттерн поражения легких (пневмонию), при котором альвеолы заполняются патологическим субстратом (жидкость, фиброзная ткань). В случае выявления при КТ «матовых стекол» (светлые участки,

напоминающие налет, что свидетельствует об уплотнении ткани и сочетание их консолидации в определенных участках легких) трактовалось как паттерн вирусной пневмонии, специфичной для COVID19. Особенность КТ ОГК заключается в том, что признаки коронавирусной инфекции выявляются даже при поражении легких всего на 5%. По данным «Временных методических рекомендаций МЗ РФ» от октября 2020 года, принята система оценки легочных сегментов и долей при пневмонии, ассоциированной COVID19, по степени тяжести:

КТ 0 – отсутствуют признаки вирусной пневмонии;

КТ 1 – легкая форма пневмонии: менее трех участков «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%, диаметр очага не превышает 3 см;

КТ 2 – умеренная форма заболевания: более трех участков «матового стекла» диаметром не более 5 см, поражено 25-50% легких;

КТ 3 – среднетяжелая пневмония: множественные участки «матового стекла» с тенденцией к консолидации, поражено 50-75%;

КТ 4 – тяжелая форма пневмонии: диффузное поражение легочной ткани с ретикулярными изменениями и симптомом «булыжной мостовой», распространенное уплотнение, поражено более 75% легких.

Для оценки степени поражения легких в процентах легкие делят на 5 долей: три в правом и две в левом. Каждая доля оценивается по 5-балльной шкале, где 1 балл соответствует 5% обструкции и менее, а 5 баллов – более 75%, затем все баллы складываются и умножаются на 4. Полученные данные показывают степень поражения легких в процентах. Помимо «матовых стекол» на КТ ОГК можно выявить следующие признаки пневмонии: синдром «булыжной мостовой» или «лоскутного одеяла» (распространение уплотнения на перегородки между дольками легких), консолидация «матовых стекол», симптом обратного гало или синдром ободка, симптом воздушной бронхограммы.

Ультразвуковое исследование почек и органов мочевыводящей системы

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) выполняли на ультразвуковом сканере «Lojik – 400» (США), в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюминальным и трансабдоминальным доступами. Оценивали размеры, положение почек и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе пирамидок и мозгового слоя по методике описанной в руководстве Л.О.Глазун [5]. Критерием патологических изменений размеров почек считали отклонение от нормальных величин продольного размера 90-120 мм (правая меньше на 10-15 мм) и толщины паренхимы (норма 15-22 мм) на 15%. Для оценки нефроптоза применяли ортостатическую пробу. Трактовка результатов УЗИ почек проводилась в соответствии с руководством А.В. Зубарева [7].

Оценка функции почек

Диагностика и оценка тяжести ОПП проводилась в соответствии с данными об изменении концентрации креатинина в сыворотки крови и степени снижения диуреза (ссылка на KDIGO (2012)).

Развившееся ОПП оценивали как внебольничное если оно развивалось в первые 48 часов госпитализации в стационар (вОПП) и госпитальное, если оно диагностировалось через 48 часов и более пребывания в стационаре (гОПП) [80]. Нормализацию (восстановление) исходной азотовыделительной функции почек оценивали по положительной динамике концентрации сывороточного креатинина ($\pm 2,5$ % к нормальным или исходным значениям) к моменту выписки из стационара или наступлению летального исхода. Вариантами транзиторного ОПП (тОПП) считали ее разрешение в течение 48 часов, персистирующей формой (пОПП) – при разрешении в период от 48 часов до семи дней от его начала. Острой болезнью почек (ОБП) считали варианты ОПП, не разрешившееся в течение семи суток. Тенденцией к восстановлению исходной функции почек считали варианты заболевания со снижением уровней сывороточного креатинина на 25 % от

максимального его значения, но при отсутствии признаков полного восстановления функции почек. ХБП диагностировали согласно действующим рекомендациям [13].

Одним из наиболее информативных показателей, отражающим азотовыведение и функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для определения клиренса креатинина и СКФ чаще всего используют такие расчетные формулы, как Кокрофта–Голта (используемые параметры: возраст, вес, пол, значение креатинина),

Кроме того, согласно рекомендациям [13] (каждую стадию ХБП индексировали в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии; для случаев заместительной почечной терапии (ЗПТ) указывали ее вид – диализ (Д) или трансплантация почек (Т), Особенность рекомендаций KDIGO – выделение в составе третьей стадии ХБП 3А и 3Б стадии, разделом между которыми является значение СКФ 45 мл/мин/1,73м². Также выделяется три стадии альбуминурии, которая иногда является единственным признаком почечного повреждения [2]. В рекомендациях KDIGO отдельно рассматриваются ситуации, при которых возникают ошибки определения СКФ. Так, например, оговаривается, что нежелательно определение СКФ у пациентов с острым повреждением почек (ОПП) и данному контингенту больных лучше замерять значения креатинина и темпы его изменения, а также показатели водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, а также оценивать некоторые клинические данные (почасовой диурез, явления уремической энцефалопатии и т.д.).

2.2.3. Патоморфологические исследования

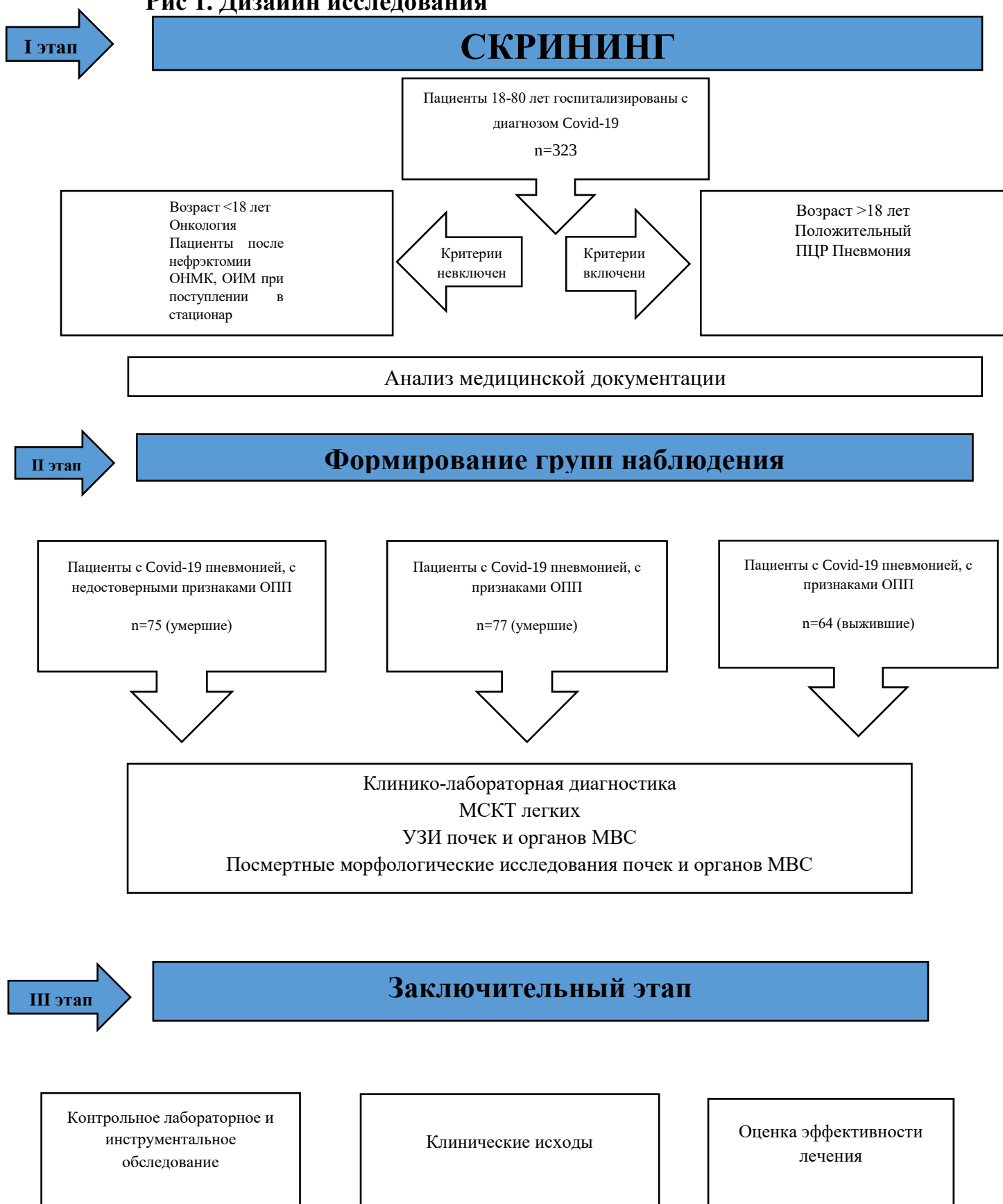
Исследования были проведены у всех 152 умерших пациентов и в 5 случаях у выздоровевших (биопсия почек). С целью подтверждения диагноза коронавирусной инфекции и выявления генетического материала (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 в образцах биоматериалов всем пациентам проводили ПЦР-диагностику, макроскопическое исследование органов и

тканей в условиях патоморфологического отделения. Микроскопию выполняли стандартным методом морфологического исследования, с классической гистологией с использованием основной окраски препаратов гематоксилином и эозином. В случае необходимости прибегали к дополнительным методам окрашивания препаратов или к электронной микроскопии и иммуногистохимическому исследованию. С помощью световой микроскопии визуализировали гломерулярный аппарат, кровеносные сосуды, клетки канальцев и интерстиция.

2.3. Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf. Числовые данные представлены в абсолютных цифрах и %, средние показатели как $M \pm SD$, качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, нормальность распределения – по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат.

Рис 1. Дизайн исследования



Глава 3. Результаты собственных исследований

Частота и характер нарушения почечной функции в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией по данным клинико-лабораторных, инструментальных и патоморфологических данных.

3.1. Клинико-лабораторные изменения.

Проведенное сопоставление клинико-лабораторных данных в 3-х группах больных с ковид-19 пневмонией и изменениями функции почек позволило установить, что признаки нарушений азото- и водовыделительной функции почек у части больных наблюдались уже при поступлении (табл. 3.1) при этом, этих нарушений было заметно меньше в 3 группе. Важно и то, что эти начальные нарушения почечной функции в 3-й группе были выявлены лишь в 22% , что достоверно отличалось с первой и второй группой исследуемых. В двух группах умерших пациентов они только нарастали. В первой группе больных нарушения азотовыделительной функции почек наблюдались в 58 случаях из 75 (77,3%), без нарушения диуреза а повышение концентрации сывороточного креатинина диагностировалось у умерших пациентов только в последние сутки жизни частота выявления признаков ОПП при поступлении, составляла 12,5% в 3-й группе до 26% во 2-й группе умерших больных с достоверными клиническими и биохимическими признаками ОПП. Большинство случаев ОПП в группах умерших больных развивалось в период стационарного лечения – до 64% во 2-й группе, отличие от показателя выписанных больных 3-й группы на 22% ($p<0,001$) и на 34% от показателя в 1-й группе умерших больных ($p<0.001$). У 37,7% из них она соответствовала критериям 3 стадии. Не было выявлено случаев ОПП 2 и 3-й стадии в 3-й группе выздоровевших больных. (табл.3.1)

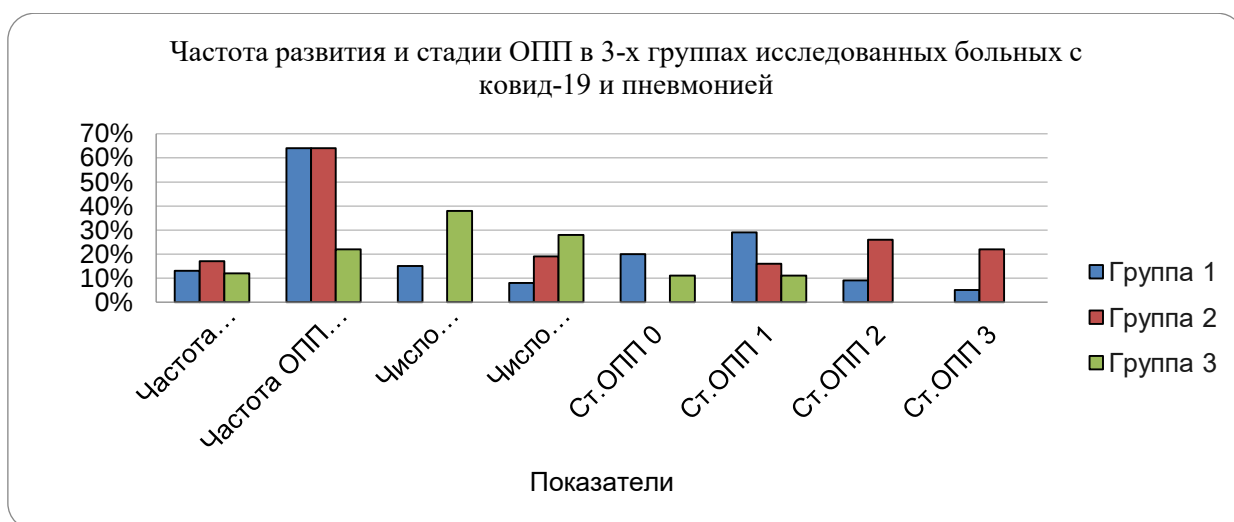
Таблица 3.1. Частота развития и стадии ОПП в 3-х группах исследованных больных с ковид-19 и пневмонией (до и после госпитализации)

Группы больных	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Показатели				

Частота случаев ОПП при госпитализации (№1)	10 (13%)	13 (17%)	8 (12%)	p1-2>0,05; p2-3<0,1; p1-3>0,05
Частота ОПП развившейся в стационаре (№2)	48 (64%)	49 (64%)	14 (22%)	p1-2>0,05; p2-3<0,001; p1-3<0,001
Число больных без ОПП	11 (15%)	0 (0%)	24 (38%)	p1-2<0,001; p2-3<0,001; p1-3<0,01
Число больных с ХБП	6 (8%)	15 (19%)	18 (28%)	p1-2<0,001; p2-3>0,05; p1-3<0,01
Ст.ОПП 0	15 (20%)	0 (0%)	7 (11%)	p1-2<0,001; p2-3<0,01; p1-3<0,001
Ст.ОПП 1	22 (29%)	12 (16%)	7 (11%)	p1-2<0,01; p2-3>0,05; p1-3<0,05
Ст.ОПП 2	7 (9%)	20 (26%)	0 (0%)	p1-2<0,01; p2-3<0,001; p1-3<0,05
Ст.ОПП 3	4 (5%)	17 (22%)	0 (0%)	p1-2<0,01; p2-3<0,001; p1-3>0,05

Кроме того, как видно из табл.3.1, несмотря на преимущество в количестве больных с ХБП в 3-ей группе, число острых нарушений почечной функции в этой группе оказалось существенно ниже, чем в 1-й и 2-й группе, к тому же эти нарушения были только нулевые или I стадии ОПП.

Рис 2. Частота развития острого почечного повреждения (в процентах) в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (группа 1 – умершие без ОПП, группа 2 - умершие с ОПП, группа 3- выписанные)



Сходной была и динамика показателей концентрации креатинина в сыворотке крови в 3-х группах больных. Вне периода развития ОПП средняя частота случаев с нормальными значениями концентрации этого азотистого метаболита была самой высокой также в 1-й группе умерших больных, составляя 78,7% случаев, минимальной – в 3-й группе выписанных больных – 18,7%, различие достоверное ($p < 0,001$). В период развития ОПП частота случаев с патологически высокими значениями концентрации креатинина составляла 100% во 2-й и 3-й группах. У 20% умерших больных 1-й группы в период ухудшения азотовыделительной функции почек, при нарастании уровней азотистых метаболитов в сыворотке крови максимальные значения креатинина в сыворотке крови не превышали нормы, а достоверно повышались только значения концентрации мочевины. Различие между группами по этому показателю было достоверным ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что и в период нарастания дыхательной недостаточности и гипоксии у 1/5 части больных с ковид-19 и пневмонией сохранялись ресурсы азотовыделительной функции почек, даже несмотря на указание в анамнезе хронического нефрологического заболевания.

Таблица 3.2. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и стадии хронической болезни почек (ХБП) в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (частота в % и достоверность различий между группами)

Значения СКФ у больных в стационаре (число пациентов в группе, стадии ХБП)	1 группа n=75	2 группа n=77	3 группа, n=64	p
Более 90 мл/мин (стадия С1)	32 (42.7%)	8 (10.4%)	5 (7.8%)	p1-2<0,001; p2-3>0,05; p1-3<0,001
60–89 мл/мин (стадия С2)	29 (38.7%)	22 (28.6%)	6 (9.4%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,001
45–59 мл/мин (стадия С3А)	11 (14.7%)	20 (26.0%)	27 (42.2%)	p1-2>0,05; p2-3<0,1; p1-3<0,001
30–44 мл/мин (стадия С3Б)	3 (4.0%)	22 (28.6%)	18 (28.1%)	p1-2<0,001; p2-3>0,05; p1-3<0,001
15–29 мл/мин (стадия С4)	0	5 (6.5%)	8 (12.5%)	p1-2<0,1; p2-3>0,05; p1-3<0,01
Менее 15 мл/мин (стадия С5)	0	0	0	p1-2>0,05; p2-3>0,05; p1-3>0,05

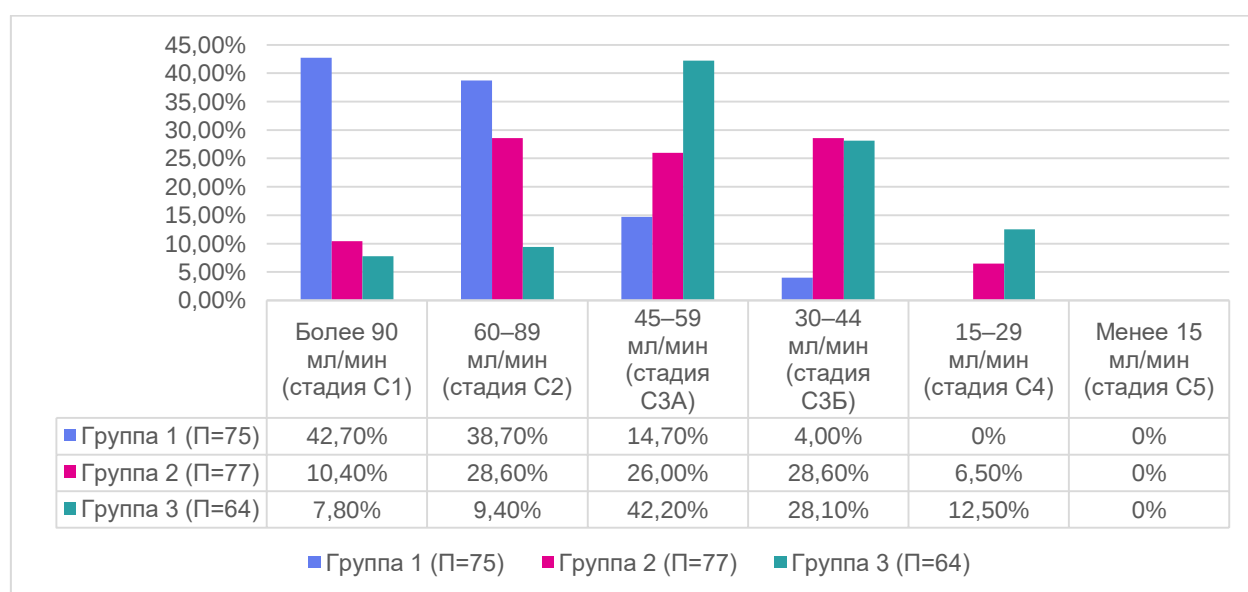


Рис 3. Стадии ХБП в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией в фазе развития ОПП или ухудшения азотовыделительной функции почек (частота в процентах).

Средний показатель СКФ, вне периода ухудшения азотовыделительной функции почек или развития ОПП, у исследованных больных в 3-х группах сравнения был нормальным в 42,7% случаев (в 1-й группе), что было достоверно выше, чем во 2-й группе умерших с ОПП, на 32,3% ($p<0,01$) и в 3-й группе выписанных больных – на 34,9% ($p<0,01$), табл. 3.2. Стадия ХБП C_2 диагностировалась наиболее часто также в 1-й группе умерших больных – у 38,7%, что было достоверно выше, чем в 3-й группе, на 29,3% ($p<0,001$), в то время как признаки тяжелой стадии ХБП C_4 достоверно чаще наблюдалась во 2 (в 6,5%) и в 3 группах (12,5%), чем у больных 1-й группы ($p_{1-2}<0,1$; $p_{1-3}<0,01$). Такие данные могут свидетельствовать о более сохранной азотовыделительной функции почек в начале стационарного лечения больных 1-й группы умерших в последствии от осложнений пневмонии. Показатели СКФ и стадии ХБП также выглядели хуже в 3-й группе выживших: стадия 3А в 42,2% встречалась в 3 группе, что достоверно выше чем в группе 1 и 2 ($p<0,001$, $p<0,01$ соответственно). Стадия 3Б достоверно чаще встречалась во 2 и 3 группе по сравнению с группой 1.

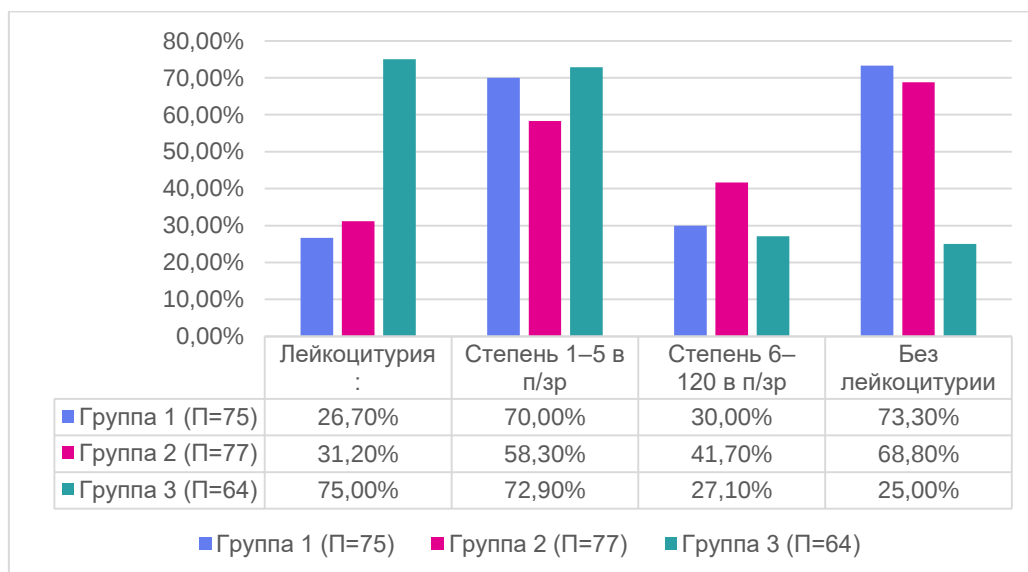
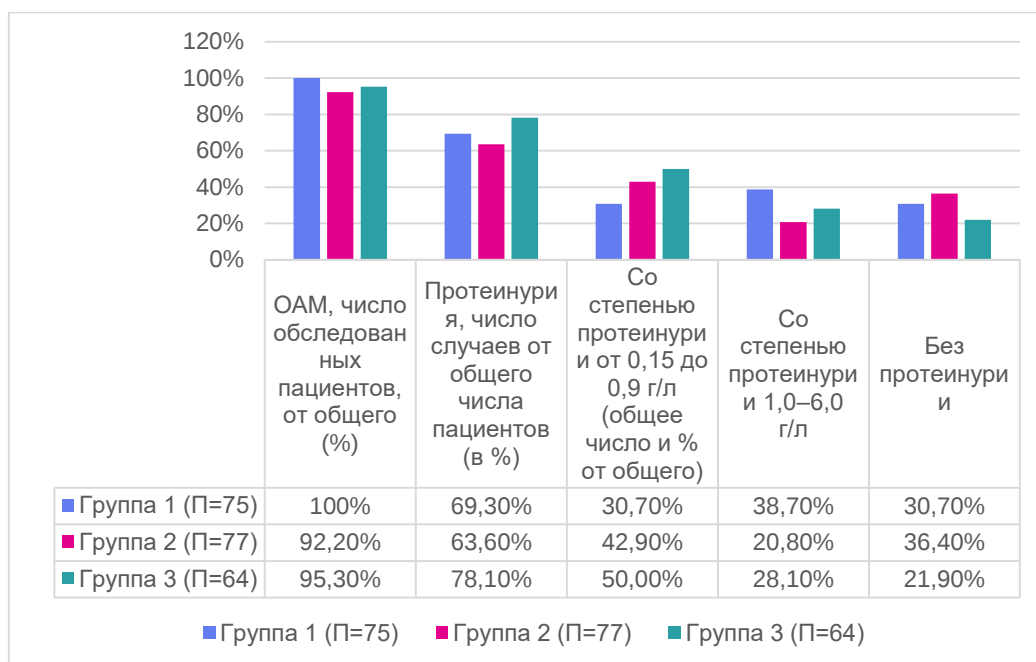
Среди выявленных изменений мочевого осадка отражающим воспалительные изменения в почках, наиболее частыми была протеинурия. (табл.3.3) Различия в средней величине этого показателя в группах не были статистически достоверными, выраженность (степень) при этом протеинурии выше 1,0 г/л выявлялась достоверно чаще в 1-й группе больных, по сравнению с показателем 2-й группы ($p<0,05$) по сравнению с показателем 3-й группы (тенденция к достоверности данного различия; $p>0,05$). Вторым по значимости показателем была лейкоцитурия, которая отмечалась достоверно чаще – у больных в 3-й группе (75%).

Таблица 3.3. Характер изменений мочевого осадка и уровень кетонов в моче у больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах

ОАМ , число обследованных пациентов, от общего (%)	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
ОАМ, число обследованных пациентов, от общего (%)	75 (100%)	71 (92,2%)	61 (95,3%)	
Протеинурия, число случаев от общего числа пациентов (в %)	52 (69.3%)	49 (63.6%)	50 (78.1%)	p1-2>0,05; p2-3<0,1; p1-3>0,05
Со степенью протеинурии от 0,15 до 0,9 г/л (общее число и % от общего)	23 (30.7%)	33 (42.9%)	32 (50.0%)	p1-2>0,05; p2-3>0,05; p1-3<0,05
Со степенью протеинурии 1,0–6,0 г/л	29 (38.7%)	16 (20.8%)	18 (28.1%)	p1-2<0,05; p2-3>0,05; p1-3>0,05
Без протеинурии	23 (30.7%)	28 (36.4%)	14 (21.9%)	p1-2>0,05; p2-3<0,1; p1-3>0,05
Лейкоцитурия:	20 (26.7%)	24 (31.2%)	48 (75.0%)	p1-2>0,05; p2-3<0,001; p1-3<0,001
Степень 1–5 в п/зр	14 (70.0%)	14 (58.3%)	35 (72.9%)	P1-2>0,05; P2-3<0,001; P1-3<0,001
Степень 6–120 в п/зр	6 (30.0%)	10 (41.7%)	13 (27.1%)	P1-2>0,05; P2-3>0,05; P1-3<0,1
Без лейкоцитурии	55 (73.3%)	53 (68.8%)	16 (25.0%)	p1-2>0,05; p2-3<0,001; p1-3<0,001
Эритроцитурия (гематурия):	12 (16.0%)	19 (24.7%)	31 (48.4%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,001
Со степенью 1–4 в п/зр	8 (66.7%)	6 (31.6%)	17 (54.8%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,05
Со степенью 5–10 в п/зр	4 (33.3%)	13 (68.4%)	14 (45.2%)	p1-2<0,05; p2-3>0,05; p1-3<0,01
Без эритроцитурии (гематурии)	63 (84.0%)	58 (75.3%)	33 (51.6%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,001
Бактериурия	1 (1.3%)	0 (0.0%)	6 (9.4%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,05
Без бактериурии	74 (98.7%)	77 (100.0%)	58 (90.6%)	p1-2>0,05;

				p2-3<0,01; p1-3<0,05
Цилиндрuria, гиалиновые	1 (1.3%)	0 (0.0%)	6 (9.4%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,05
Без цилиндрурии	74 (98.7%)	77 (100.0%)	58 (90.6%)	p1-2>0,05; p2-3<0,01; p1-3<0,05

Рис 4. Частота (в %) выявления изменений мочевого осадка в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией



Кетонурия в 3-х исследованных группах больных выявляли с частотой от 18 до 36,6%, при этом более высокая степень кетонурии в пределах 2,0-3,9 ммоль/л достоверно чаще выявлялась в группах умерших от дыхательной гипоксии больных 1 и 2 группы.

Нами рассчитан показатель соотношения концентрации альбумина в плазме крови и креатинина, используемого для ранней диагностики и оценки прогрессирования хронической болезни почек (табл.3.4). Патологически низкие значения концентрации альбумина при поступлении пациентов в стационар реже всего диагностировались у больных в 3-й группе – в 37,5%, в отличие от среднего показателя в 1-й группе, на 14,5% ($p>0,05$) и на 26,5% от показателя во 2-й группе ($p<0,03$). Эти данные могут характеризовать как нарушение альбумин-синтетической функции гепатоцитов уже в начальном периоде их стационарного лечения, так и ренальные потери белка при имеющихся преморбидных формах патологии почек. В исходе заболевания (период №2) процент больных с гипоальбуминемией в группах достоверно увеличивался, в 1-й и 2-й группах умерших до 93,5%, а в 3-й группе выживших – до 79,7% ($p_{2-3}<0,05$).

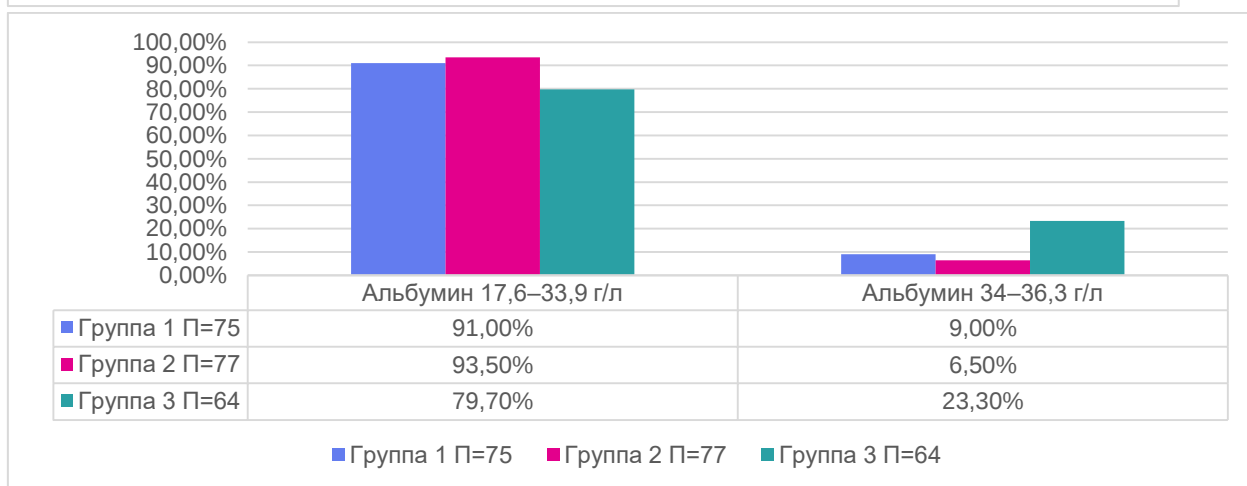
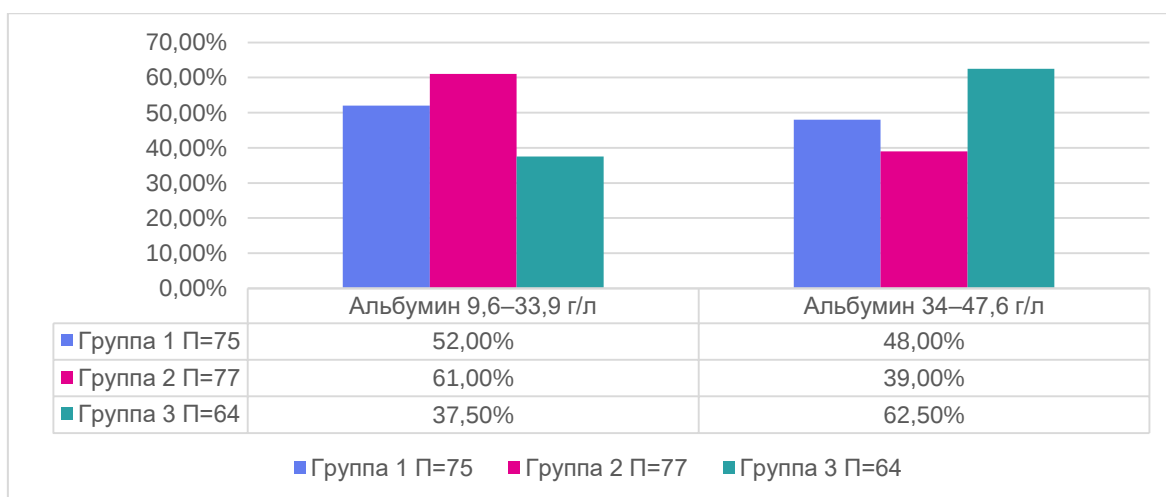
Таблица 3.4 Средние значения концентрации альбумина и креатинина в крови больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах при поступлении в стационар и в исходе заболевания

Белки крови, соотношение альбумин/креатинин сыв.	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Концентрация альбумина в крови при поступлении	75 (100.0%)	77 (100.0%)	64 (100.0%)	$p_{1-2}>0,05$; $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$
Пределы колебаний концентрации альбумина (№1)	9,6–47,6 г/л	22,4–42,3 г/л	18,1–47,1 г/л	
Альбумин 9,6–33,9 г/л	39 (52.0%)	47 (61.0%)	24 (37.5%)	$p_{1-2}>0,05$; $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}<0,01$

Альбумин 34–47,6 г/л	36 (48.0%)	30 (39.0%)	40 (62.5%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3<0,01
Концентрация альбумина в крови в исходе заболевания	75 (100.0%)	77 (100.0%)	64 (100.0%)	
Пределы колебаний концентрации альбумина (№2)	17,6–36,3 г/л	16,5–38,4 г/л	16,9–38,1 г/л	
Альбумин 17,6–33,9 г/л	68 (91%)	72 (93,5%)	51 (79,7%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3<0,05
Альбумин 34–36,3 г/л	7 (9%)	5 (6,5%)	13 (23,3%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3<0,05
Соотношение креатинин/альбумин при поступлении	75 (100.0%)	77 (100.0%)	64 (100.0%)	p>0,05
Пределы колебаний соотношения (№1)	1,1–8,3	1,2–8,0	2,04–8,28	
Соотношение 1,1–4,0	5 (6,7%)	58 (75%)	50 (78%)	p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3>0,05
Соотношение 4,1–8,3	70 (93,3%)	19 (25%)	14 (22%)	p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3>0,05
Соотношение креатинин/альбумин в исходе	75 (100.0%)	77 (100.0%)	64 (100.0%)	p>0,05
Пределы колебаний соотношения (№2)	2,1–15,6	4,4–42,5	3,6–22,7	
Соотношение 2,1–20,0	75 (100%)	n=16 (20,8%)	59 (92,2%)	p1-2<0,001; p1-3<0,05; p2-3<0,001
Соотношение 21–42,5	0 (0%)	61 (79,2%)	5 (7,8%)	p1-2<0,001; p1-3<0,05; p2-3<0,001

Как видно из табл 3.4, в начальном периоде (при поступлении) так и в исходе заболевания количество больных с нормальным уровнем альбумина в крови была наибольшим в 3-й группе, что может свидетельствовать о лучшей сохраненной функции печени в этой группе.

Рис 5. Значения концентрации альбумина в крови больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах



Проведенный в группах расчет показателя позволил установить, что при поступлении больных в стационар и отсутствии у большинства пациентов признаков ОПП величина соотношения колебалась в пределах 1,1-8,3. Разделив это соотношение пополам, мы сформировали две подгруппы пациентов: с соотношением от 1,1 до 4,0 и вторую – с соотношением 4,1 до 8,3. В каждой из подгрупп мы подсчитали число и процент пациентов с такими показателями. Анализ в подгруппах позволил установить, что максимальное число больных с высокими значениями показателя наблюдалось в 1-й группе умерших пациентов без достоверных признаков ОПП – 95,8%, что было значительно и достоверно выше, чем во 2-й из 3-й группах. Из чего мы сделали предположение, что такие показатели связаны с низким уровнем у них концентрации альбумина и малыми изменениями концентрации креатинина в крови, а достоверное отличие от среднего

показателя в группах 2 и 3 связано с повышением концентрации креатинина у таких пациентов. В период развития ОПП во 2-й группе и прогрессировании дыхательной недостаточности в 1-й и 2-й группах (период 2) величина соотношения начинала увеличиваться и у ряда больных превышала значения 40. Поделив совокупность случаев со значением показателя от 2,1 до 42,5 пополам, мы сформировали из пациентов 3-х анализируемых групп две подгруппы: с уровнем соотношения от 2,1 до 20 и вторую, с уровнем соотношения от 21 до 42,5. При анализе данных этих подгрупп нами было отмечено, что в подгруппу с низким показателем соотношения альбумин/креатинин вошли почти все больные 1-й и 3-й групп с умеренным увеличением или снижением сывороточной концентрации креатинина, а во вторую подгруппу – 80,5% больных 2-й группы с ОПП. Из этого было сделано предположение, что нарастание величины соотношения альбумин/креатинин, в основном связано с азотемией и нарастанием концентрации креатинина в крови этих пациентов. В методическом аспекте величины этого соотношения превышающие 8,0 видимо, можно считать патологическими, связанными с одновременным снижением альбумина и увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови.

3.2.Инструментальные исследования

3.2.1. В трех группах больных частота двухстороннего поражения легких по данным инструментальной диагностики составляла 91-97%. Частота одностороннего поражения легких не превышала 5%. Нормальные значения сатурации кислорода при поступлении в стационар реже всего определялись во 2-й группе – у 16%, что было статистически достоверно меньше, чем у больных 1-й (на 25,4%; $p_{1-2} < 0,02$) и 3-й группы (на 41,7%; $p_{2-3} < 0,001$). По степени дыхательной недостаточности в начальный период госпитализации наиболее неблагоприятными были показатели в 1-й группе больных – у 50,7% из них была 3 степень дыхательной недостаточности, что на 2,5% (p_{1-}

2>0,05) превышало показатель 2-й группы и на 33,5% ($p_{1-3}<0,001$) показатель 3-й группы.

Как представлено в таблице 3.5 достоверно чаще в нашем исследовании встречались пациенты с коронавирусной пневмонией средней тяжести, что можно объяснить тем, что в исследование не вошли пациенты из отделения реанимации с тяжелым течением заболевания.

Таблица 3.5

Тяжесть пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких в стационаре в трех группах исследованных

Данные МСКТ	Группа 1 75	Группа 2 77	Группа 3 64	p
КТ-1	8(10,7%)	8(10,4%)	21(32,8%)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
КТ-2	23(30,7%)	21(22,3%)	30(46,9%)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
КТ-3	38(50,7%)	41(53,2%)	11(17,2%)	$p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
КТ-4	6(8%)	7(9,1%)	2(3,1%)	$p>0,05$

Напротив, легкие формы поражения легких КТ-1 и КТ-2 в 1-й группе составляли в сумме 41,4%, во 2-й – 32,7%, а в 3-й достоверно больше – 79,7%, различие достоверно ($p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно). Аналогичной была и статистика при оценке пораженной легочной ткани в группах больных по ее площади, определяемой при компьютерной томографии.

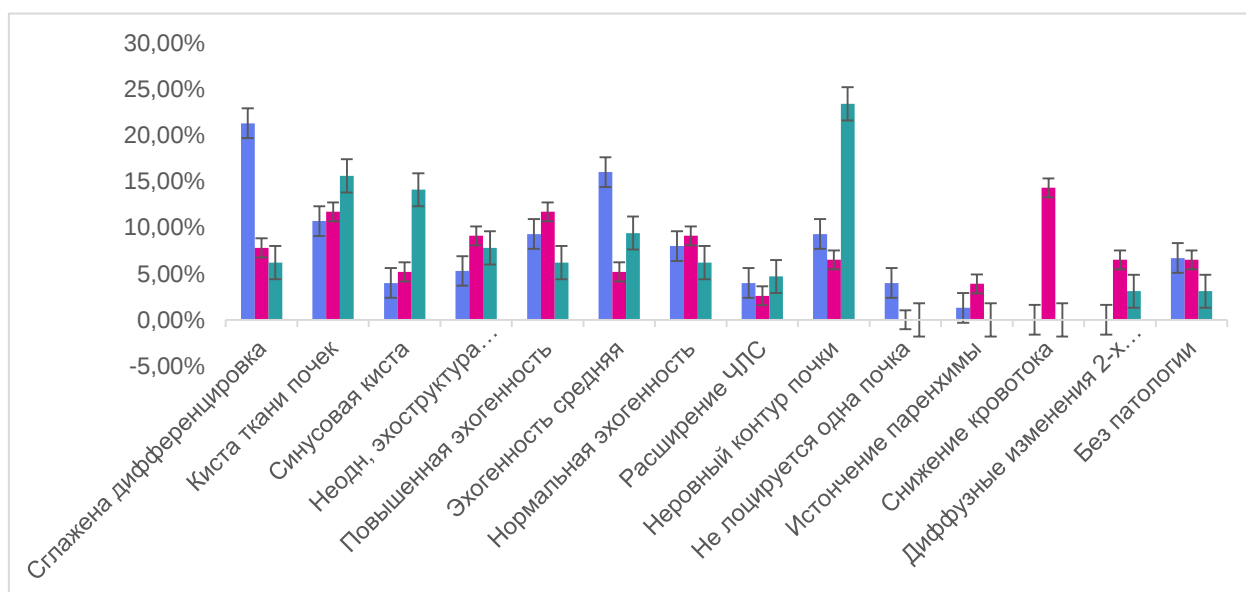
Наиболее частым вариантом из числа поражений легких была двухсторонняя полисегментарная пневмония диагностируемая в группах в 95,3-97,4% случаев.

3.2.2. Ультразвуковое исследование почек (рис 6) у пациентов 3-х сравниваемых групп позволило установить, что количество патологических изменений оказалось наиболее распространенными признаками патологии почек, были достоверно меньше в группе выживших больных, кисты почек и изменения эхоплотности. Чаще всего кисты ткани почек и синусов

диагностировались в группе выписанных пациентов – в 54,9% случаев, из них кисты в паренхиме почек – у 45,2%. Реже эти образования выявлялись во 2-й группе – у 33,3% больных (8,3% синусовые кисты), и в 1-й группе умерших больных – у 19,7% (6,1%). Неоднородность эхоструктуры почек, повышенная и средняя эхогенность были отмечены в сумме у 64,5% больных в 3-й группе, на 17,9% реже – во 2-й группе и на 20,6% - в 1-й. Все различия достоверны ($p < 0,05$ и $p < 0,03$). Сглаженность или отсутствие дифференцировки между корковым и мозговым веществом почек был самым частым в 1-й группе больных, составив 27,3%, но отличия от показателя во 2-й и 3-й группах были недостоверными.

В целом, по данным УЗИ можно заключить, что количество патологических изменений в почках оказалось достоверно меньше в группе выживших больных, то есть более благоприятный фон для выживания.

Рис 6. Частота изменений при УЗИ почек в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (в%)

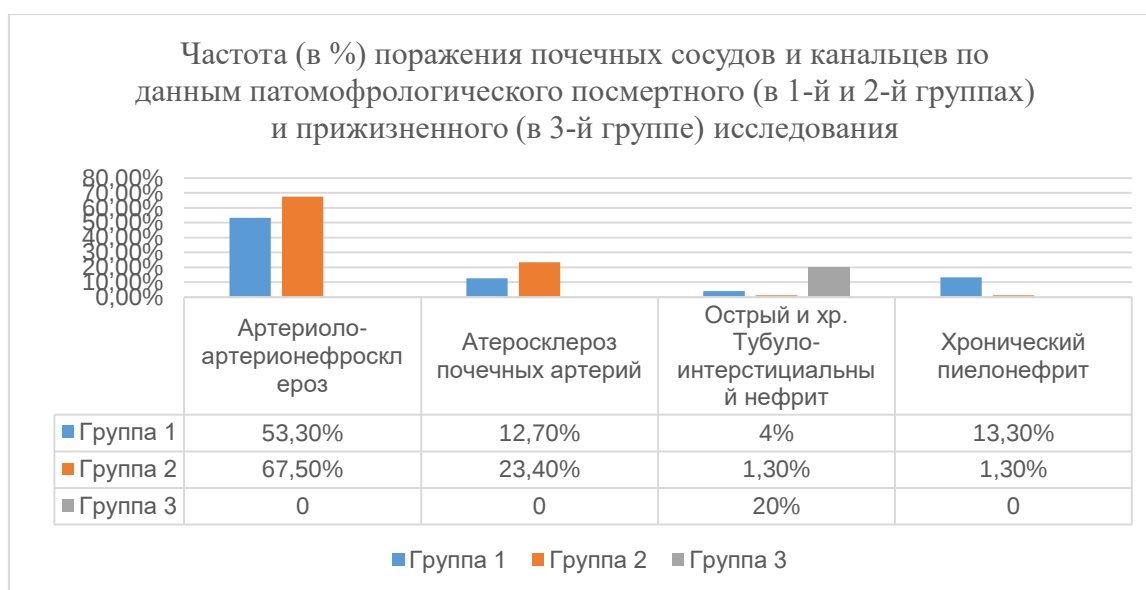


3.2.3 По данным патоморфологического исследования органов мочевыводящей системы (МВС) проведенного у всех больных 1- и 2-й группы и прижизненного исследования биоптатов почек у 5 больных в 3-й группе удалось установить, что наиболее частыми вариантами патологии в

группах умерших были артериоло-артерионефросклероз (Рис 7). Этот характер патологии артериальных сосудов и паренхимы почек был выявлен с частотой от 53,3 до 67,5% и несколько чаще во 2-й группе умерших больных. На втором месте по частоте поражения сосудов почек был атеросклероз почечных артерий, выявлявшийся чаще во 2-й группе больных – в 23,4% случаев, что на 12,7% было чаще, чем в 1-й группе. Острый или хронический тубуло-интерстициальный нефрит и хронический пиелонефрит а так же тубулосклероз как форма канальцевого поражения выявлялись в 23 некропсиях (15%).

В нашем исследовании, главной морфологической особенностью почек при COVID-19 –инфекции, является поражение сосудов клубочков.

Рис 7. Частота (в %) поражения почечных сосудов и канальцев по данным патоморфологического посмертного (в 1-й и 2-й группах) и прижизненного (в 3-й группе) исследования



Таким образом, различные формы поражений артериальных сосудов почек по данным патоморфологического исследования, были самым частым вариантом патологии почек в данном исследовании, как чаще это и описывается в современной литературе, посвященной исследованию причин острого почечного повреждения у больных с ковид-19, осложненного

пневмонией под названием «коллапсирующая нефропатия», в то же время как тубулонекроз найден нами всего у 2-х больных 2-й группы.

3.3. Характер лекарственной терапии у больных ковид-19 с пневмонией в 3-х исследованных группах и её возможное влияние на функцию почек.

Факторы риска лекарственного поражения почек:

I) Факторы риска, относящиеся к пациенту:

- 1) Пожилой возраст- >65 лет
- 2) Наличие острого или хронического заболевания почек, а также микро- или макро-аномалий
- 3) Снижение перфузии почек – хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертоническая болезнь (ГБ), диабет
- 4) Гипоальбуминемия

II) Факторы риска, связанные с препаратом:

- 1) Л.С, выводящиеся преимущественно почками
- 2) Доза препарата
- 3) Длительность применения
- 4) Одновременное применение двух или более нефротоксических препаратов

III) Внепочечные причины нефротоксичности:

- 1) Шоковая почка с нарушением фильтрации
- 2) Гиповолемическая почка
- 3) Гипокалиемическая почка
- 4) Гепато-ренальный синдром
- 5) Осматический нефроз- гипертонические растворы

3.3.1 Лечение препаратом ремдесивир очевидно было связано с увеличением риска развития ОПП у больных с ковид-19 и пневмонией во 2-й группе, различие со средним показателем 1-й группы на 16,7% (с тенденцией к достоверности, $p_{1-2} > 0,05$) и одновременно не способствовал выживаемости пациентов, вследствие слабого противовирусного действия.

Противовирусный эффект препарата был одинаково низким при любой из применявшихся доз 100 или 200мг\сут.

Табл. 3.6 Препараты противовирусной терапии использованные в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (основные препараты)

Препараты, дозы	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Противовирусные препараты, всего больных.	70 (93,3%)	n=69 (89,6%)	n=53 (82,8%)	
Без препаратов	5(6,7%)	8(10.4%)	11(17,2%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05, p2-3>0,05
1. Риамиловир (500-750 мг)	19 (27,1%)	8 (11,6%)	14 (26,4%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05, p2-3>0,05
2.Ремдесивир (100 мг)	37 (52,8%)	48 (69,5%)	20 (37,7%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05, p2-3>0,05
3.Тоцилизумаб (400 мг)	6 (8,6%)	3 (4,3%)	16 (30,2%)	p1-2>0,05; p1-3≤0,05, p2-3<0,05
4. Фавипиравир (1,2 г)	22 (31,4%)	8 (11,6%)	14 (26,4%)	p1-2<0,05; p1-3>0,05, p2-3>0,05

Напротив, применение препарата фавапиравир, очевидно сочеталось с уменьшением риска развития ОПП во 2-й группе больных. Различие по частоте приема препарата между средним показателем во 2-й и 1-й группе умерших больных без достоверный признаков ОПП составляло 19,8%, различие достоверное ($p<0,05$). Эффект проявлялся уже при назначении низких доз препарата – 1200-2400 мг/сут.

Лечение иммуномодулирующим препаратом – тоцилизумабом имел отношение к выживаемости пациентов 3-й группы. Различие по частоте приема этого препарата между группами было достоверным, и составило между средним показателем 3-й и 2-й группы 25,9% ($p<0,05$) и показателем 3-й и 1-й группы – 21,6% ($p\leq 0,05$). И хотя препарат в 3-й группе применялся в суточной дозе 400 мг, в двух случаях пришлось повышать дозу до 600-

800мг\сут таким образом, возможное нефротоксическое действие, из перечня примененных противовирусных препаратов, в проведенном исследовании было предположено только у препарата ремдесивир. Напротив, данные о возможном нефропротекторном действии были получены при лечении препаратом фавапиривир. На показатели выживаемости пациентов с ОПП и больных с вирусной пневмонией, осложненной транзиторными нарушениями азотовыделительной функции почек, очевидно, могло оказывать положительное влияние использование препарата тоцилизумаб.

3.3.2 Анализ возможного влияния антибактериальной терапии на частоту развития ОПП у больных ковид-19 с пневмонией в 3-х группах позволил установить, что она проводилась у 93-97% в группах умерших и достоверно реже – у 59,3% выписанных из стационара больных (табл.3.7). По данным анализа эффект снижения риска развития ОПП в группах умерших больных можно было предполагать у таких препаратов, как цефалоспорины (по сумме эффектов 5 видов этих препаратов, в том числе комбинированных), частота назначения которых была на 31% выше в 1-й группе умерших с недостоверными признаками почечного повреждения, по сравнению с показателем 2-й группы пациентов с ОПП (различие достоверно: $p<0,01$). Положительная статистика этого эффекта отмечена нами у комплексного препарата цефепим+сульбактам, частота назначения которого в 1-й группе превышала средний показатель 2-й групп, на 24,2%, различие достоверно ($p<0,01$). Возможность негативного влияния на риск развития ОПП в 2-х группах умерших больных была предположена по результатам анализа частоты назначения полипептидного антибиотика полимиксина В, частота назначения его в 1-группе больных превышала средний показатель второй группы с ОПП на 23,4% ($p<0,02$).

Таблица 3.7. Антибиотики и противомикробные препараты использованные в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (основные препараты)

Препараты, дозы	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Число больных получавших АБ терапию	73 (93,3%)	75 (97,4%)	38 (59,3%)	p1-3<0,01 p2-3<0,01
Без препаратов	2 (6,7%)	2 (2,6%)	26 (40,7%)	p1-3<0,01 p2-3<0,01 p1-3<0,01 p2-3<0,01
Пенициллины	29 (39,1%)	32 (44,1%)	16 (42,1%)	p>0,05
Противогрибковые препараты	30 (41%)	5 (6,7%)	4 (10,5%)	p1-2<0,01 p1-3<0,01 p2-3 нд
Фторхинолоны	6 (8,2%)	10 (13,3%)	13 (34,2%)	p1-2>0,05 p1-3<0,02 p2-3<0,05
Цефалоспорины	73 (100%)	52 (69%)	23 (60,4%)	p1-2<0,01 p1-3<0,001 p2-3>0,05
Карбапенемы	38 (52%)	30 (40,1%)	1 (2,6%)	p1-2>0,05 p1-3<0,001 p2-3<0,01
19. Полимиксин В (50 мг)	22 (30,1%)	5 (6,7%)	0	p1-2<0,02

Единственным классом антибактериальных средств из изученного перечня, возможно, положительно влияющих на выживание больных с ковид-19 и пневмонией, как с тяжелыми нарушениями почечной функции, так и без них, в данном исследовании были фторхинолоны. Частота назначения этих препаратов была в сравниваемых группах максимальной у выписанных больных 3-й группы, с достоверным различием в сравнении с показателем 1-й группы на 26% ($p<0,02$) и показателем 2-й группы – на 20,9% ($p<0,05$).

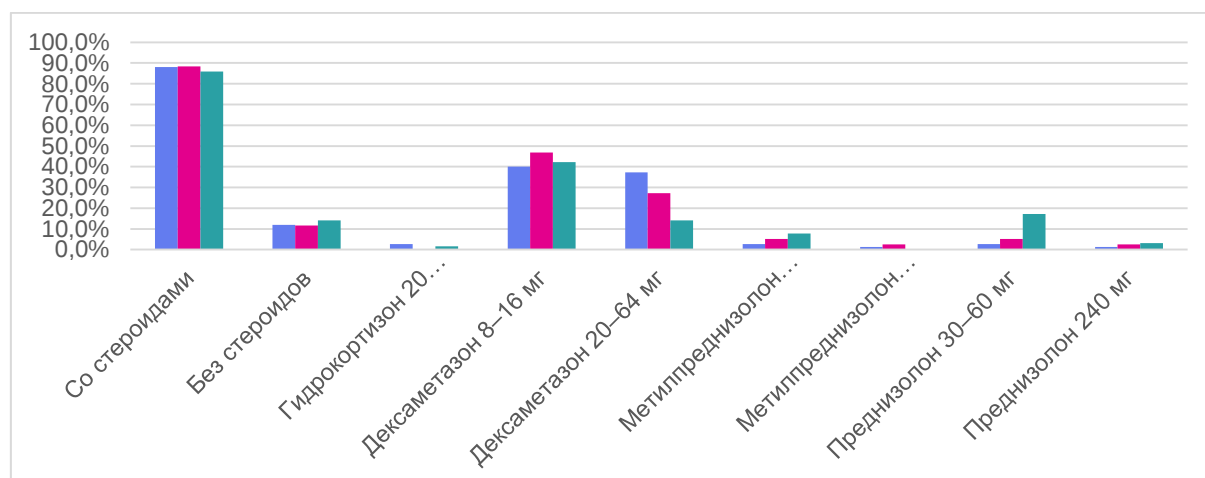
3.3.3 Из 4 видов стероидных гормонов значимая связь с выживаемостью больных 1 группе, так и 2 группе, была выявлена при анализе характера лечения только в отношении преднизолона. С назначением препарата в суточной дозировке 30-60 мг было связано достоверное различие в частоте его назначения в 3-х группах. Он достоверно чаще назначался в 3-й группе выписанных больных, в среднем на 14,5% чем в 1-й группе умерших ($p<0,05$)

и на 12% - чем во 2-й группе умерших ($p < 0,05$), табл.3.8., так же чаще в 3-й группе назначали дексаметазон.

Таблица 3.8. Виды стероидных гормонов применявшиеся для лечения больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах

Препараты, дозы	Группа 1 n=66 (88%) Без стероидов 9 (12%)	Группа 2 n=68 (88,3%) Без стероидов 9 (11,7%)	Группа 3 n=55 (85,9%) Без стероидов 9 (14,1%)	p
1.Дексаметазон Доза 8-16 мг	n=30 (40%)	36 (46,8%)	27 (42,2%)	$p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$
Доза 20-64 мг	28 (37,3%)	21 (27,3%)	9 (14,1%)	
2.Преднизолон Доза 30-60 мг	2 (2,7%)	4 (5,2%)	11 (17,2%)	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} \leq 0,05$, $p_{2-3} \leq 0,05$

Рис 8. Частота назначения (в %) стероидных гормонов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.



При анализе назначения самого часто применяемого у больных с ковид-19 и пневмонией метилированного преднизолона (дексаметазона) такой зависимости в исследовании выявить не удалось. Напротив, частота применения дексаметазона во 2-й группе на 16,4% превышала средний показатель 3 группы с тенденцией к достоверности различия ($p_{2-3} > 0,05$), что

не позволяет исключить возможное негативное влияние препарата на выживаемость пациентов с ОПП.

Анализ результатов применения препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в 3-х анализируемых группах больных с ковид-19 и пневмонией позволил выявить возможные признаки негативного влияния приема препарата ацетилсалициловой к-ты в суточных дозировках 100-125 мг/сут на показатели выживаемости больных с недостоверными и подтвержденными признаками ОПП. Так, частота приема аспирина была достоверно ниже в 3-й группе выживших больных и в сравнении со средним показателем 1-й группы, на 21,1%(достоверное различие; $p<0,03$) и 2-й группы больных с ОПП, на 33,2% (достоверно; $p<0,03$), (рис 9)

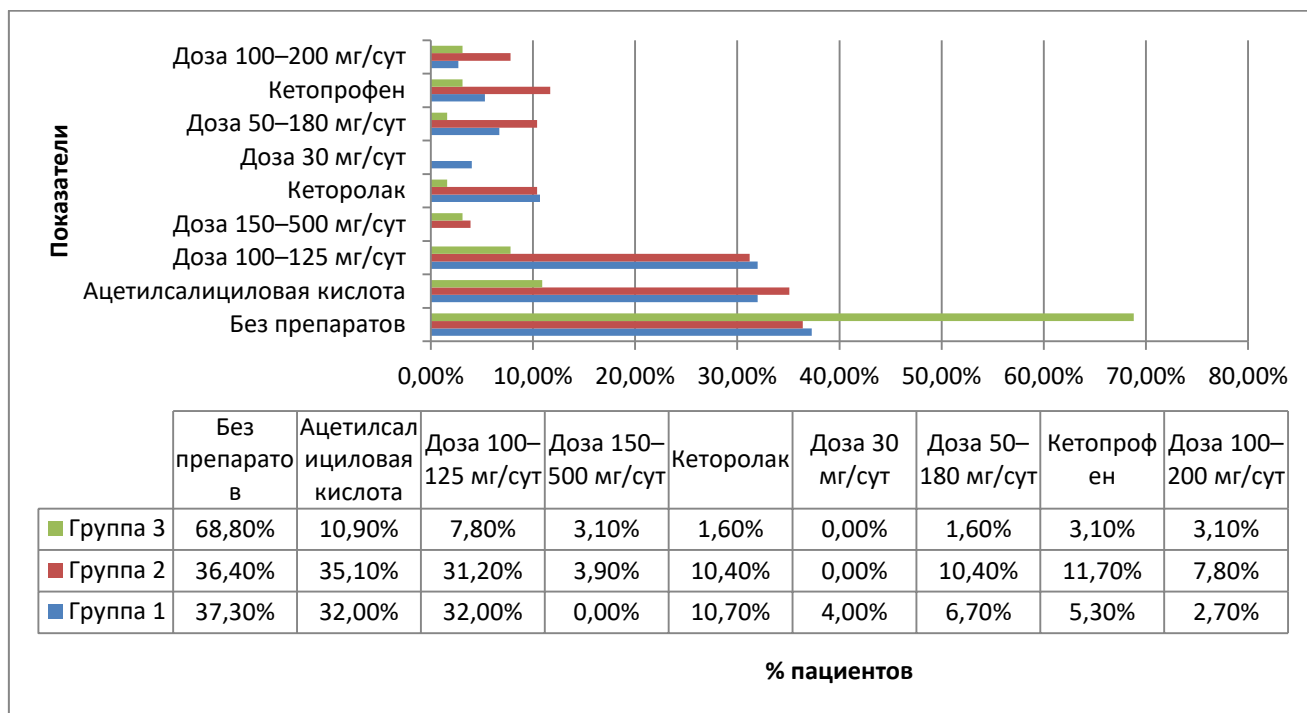


Рис 9. Наиболее часто назначавшиеся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.

В сумме препараты типа НПВС назначались умершим больным чаще, чем выжившим. Назначение препарата парацетамол в суточной дозировке 1000

мг было связано с возможной тенденцией к увеличению выживаемости умерших пациентов 1-й и 2-й групп. Так, частота назначения препарата в 3-й группе выживших больных достоверно превышала средний показатель и 1-й группы, на 22,5% ($p<0,03$) и 2-й – на 24,2% ($p<0,03$).

3.3.4 Использование для лечения больных ковид-19 и пневмоний водорастворимыми формами антикоагулянтов, в основном фракционированными и нефракционированными гепаринами позволило отметить, возможную негативную связь и гепарина и фракционированного препарата эноксапарина с показателями выживаемости больных с признаками ОПП. Так, во 2-й группе умерших больных с ОПП лечение гепарином, как в средних, так и высоких дозировках применялось достоверно чаще, в среднем на 7,7%%, чем в 3-й группе выписанных больных, различие достоверно ($p<0,05$), табл. 3.12.

Таблица 3.9 Характер терапии препаратами из группы антитромботических в растворах (в/м, в/в) в 3-х группах пациентов с ковид-19 и пневмонией

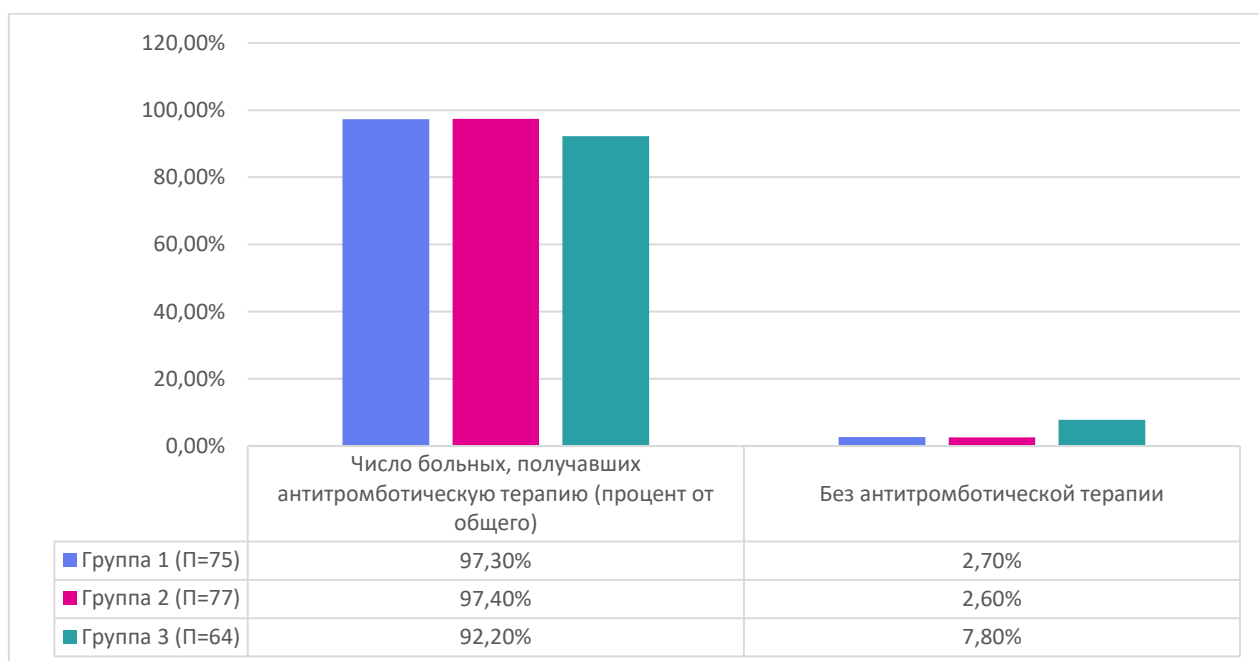
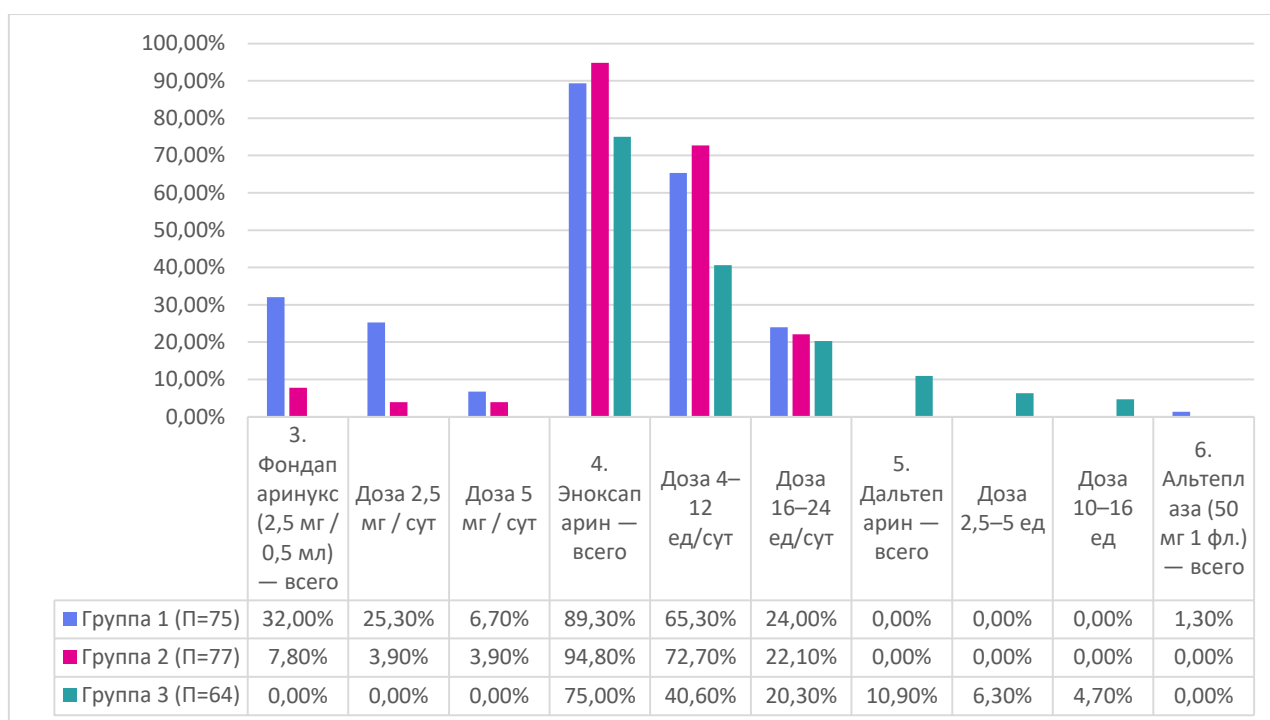
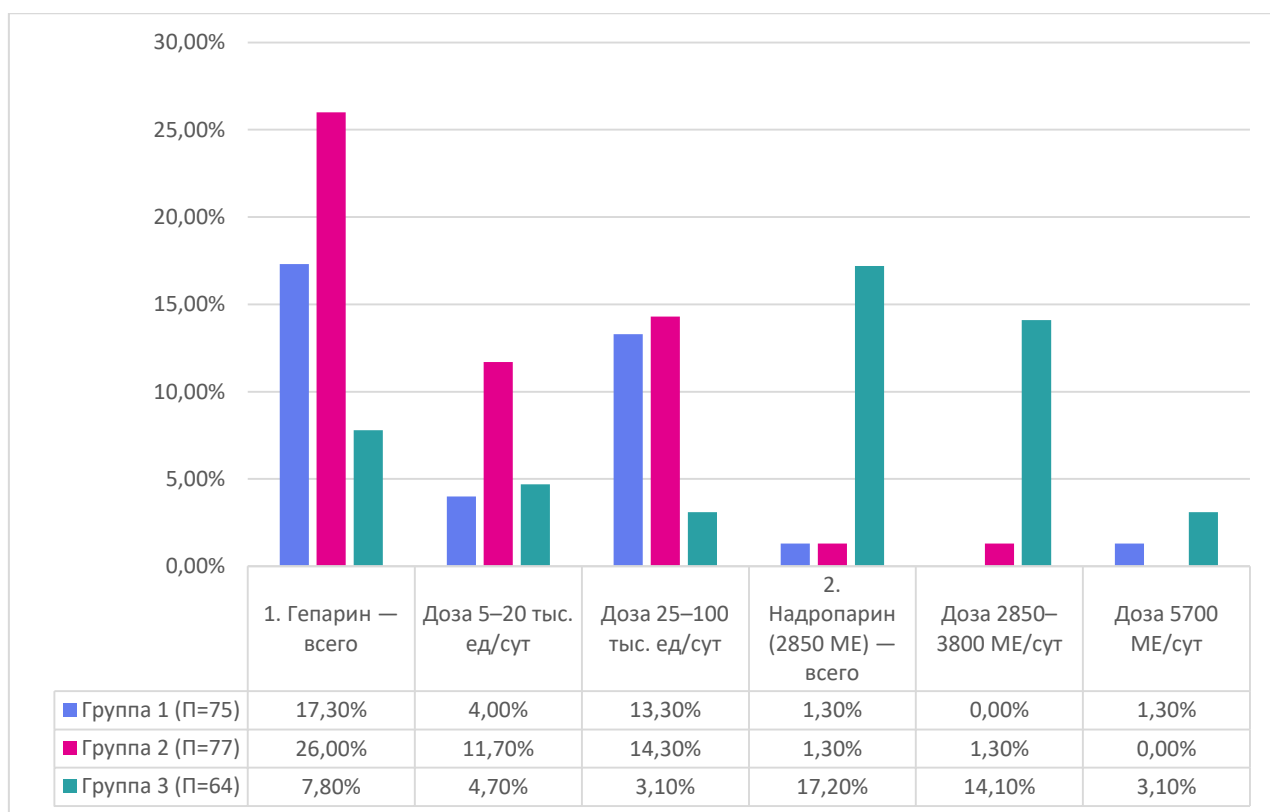


Рис 10. Характер терапии препаратами из группы антитромботических в растворах (в/м, в/в) в 3-х группах пациентов с ковид-19 и пневмонией

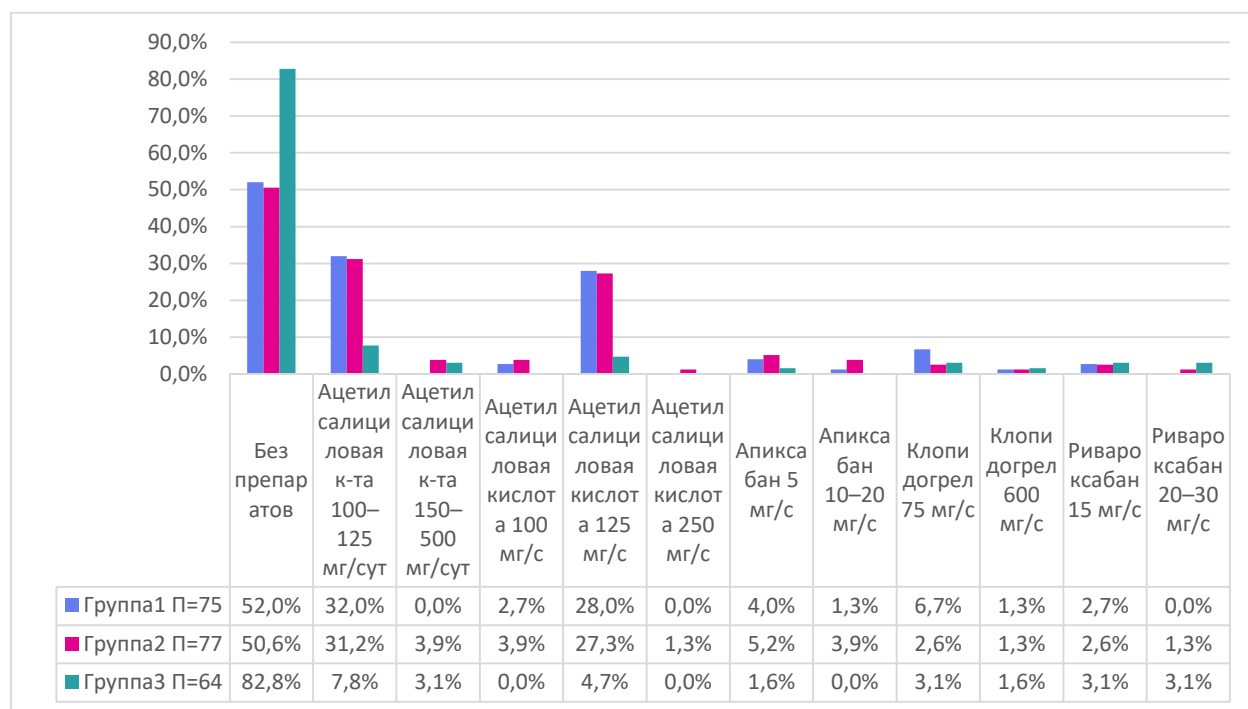


Такая же закономерность была отмечена и при назначении фракционированного гепарина - эноксапарина, обычно применяемого в дозировках 4-12 ед. в сутки. Препарат достоверно чаще назначался больным

2-й группы по сравнению с группой выписанных больных в среднем на 32,1% ($p<0,03$). Напротив, применение фракционированного препарата фондапаринукса имело связь с вероятностью снижения риска развития ОПП. Так, в 1-й группе умерших больных частота приема фондапаринукса была достоверно выше, чем во 2-й группе умерших больных с ОПП, в среднем на 24,2% (различие достоверно; $p<0,03$).

Анализ применения пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов, у больных ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах позволил подтвердить возможное негативное влияние на выживаемость пациентов применения средних доз препарата ацетилсалициловая к-та. (рис 11).

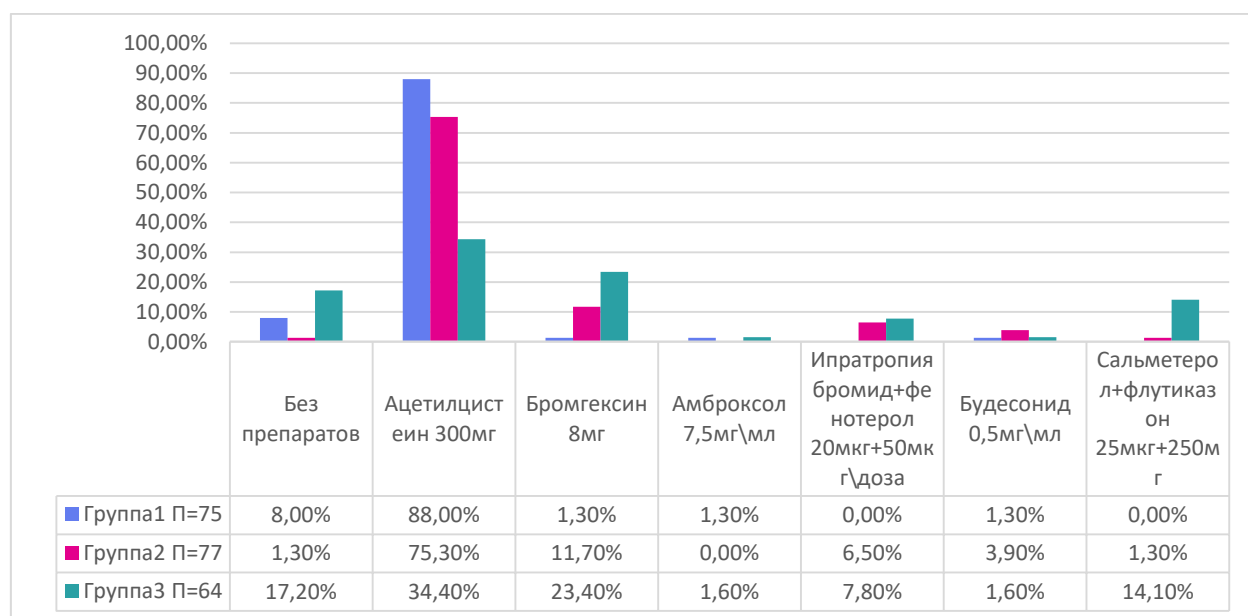
Рис 11. Примененные в лечении больных ковидом-19 и пневмонией препараты из группы антикоагулянты и антиагреганты per os (в табл.)



При этом не было отмечено признаков возможного влияния других 4 препаратов из этого перечня на риск развития ОПП и показатели выживаемости пациентов.

3.3.5 Оценка возможного влияния на риск развития ОПП и показатели выживаемости больных в 3-х анализируемых группах препаратов из группы отхаркивающих, муколитиков, ингаляционных стероидов и бронхолитиков позволила установить, что с применением муколитика ацетилцистеина была связана тенденция к уменьшению показателей вероятности выживания пациентов, как 1-й, так и 2-й групп (рис.12). Так частота назначения препарата в средних и высоких дозировках в среднем в 2 и более раз превышала показатель группы выписанных больных, в 2,24 раза в 1-й группе и в 2,05 раза – во 2-й (различие достоверно; $p < 0,001$).

Рис 12. Частота применения муколитических и отхаркивающих препаратов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.



Напротив, применение муколитика бромгексина в средних и высоких дозировках сочеталось с возможными признаками увеличения выживаемости пациентов, в сравнении как с 1-й, так 2-й группами больных. Так, частота назначения препарата была достоверно больше в 3-й группе выживших больных, на 22,1%, чем в 1-й группе (достоверно; $p < 0,05$) и 2-й – на 11,9% (достоверно; $p < 0,01$). Тенденция к статистическому различию в 1-й и 2-й группе по частоте этого показателя, в среднем на 13% ($p > 0,05$), может быть

признаком уменьшения риска развития ОПП при комплексной терапии пневмонии с включением средних и высоких доз бромгексина.

Лечение гипогликемизирующими пероральными препаратами и инсулином не было по данным исследования существенно связано с показателями повышенного риска развития ОПП и снижением показателей выживаемости больных с ковид-19 и пневмонией.

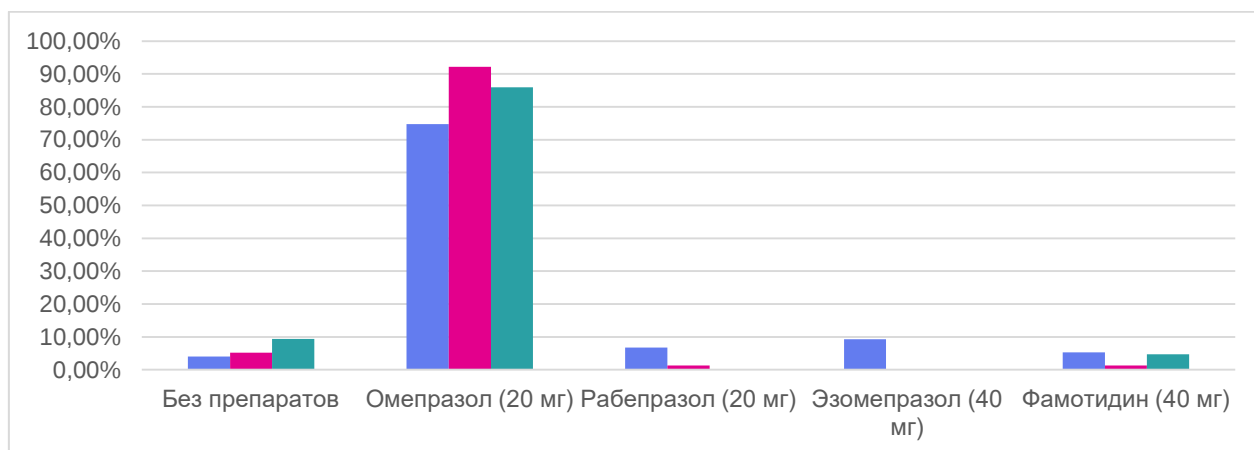
3.3.6 В имеющейся современной литературе по вопросам безопасного использования препаратов из класса блокаторов протонной помпы приводятся достоверные статистические сведения и клинические наблюдения о повышенном риске их применения у больных с ХБП и отдельные случаи развития ОПП при лечении гиперацидного синдрома и язвенных поражения слизистой желудка. В проведенном нами исследовании в 3-х группах больных проанализированы сведения о частоте применения 3-х из них - омепразола, рабепразола и эзомепразола (табл.3.9, рис 13). Частота применения омепразола во 2-й группе больных в ОПП была достоверно более высокой, чем 1-й группе с достоверных признаков ОПП, в среднем на 19,4% ($p < 0,05$), что не исключает наличие у омепразола нефропатогенного влияния при лечении больных ковид-19 с пневмонией. Эффект не был дозозависимым и отмечался при назначении и малых и средних доз препарата.

Таблица 3.9 Антисекреторные препараты, примененные при лечение больных ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах

Антисекреторные препараты, дозы	Группа 1 n=72	Группа 2 n=73	Группа 3 n=58	p
Без препаратов	3 (4%)	4 (5,2%)	6 (9,4%)	$p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$
1.Омепразол (20 мг)	56 (77,8%)	71 (97,2%)	55 (94,8%)	$p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$
2.Рабепразол(20 мг)	5 (6,7%)	1 (1,3%)	0	$p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$

3.Эзомепразол(40 мг)	7 (9,3%)	0	0	p1-2 <0.01, p1-3 <0.05, p2-3>0,05
4.Фамотидин (40 мг)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	3 (4,7%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05

Рис 13. Виды и частота назначения антацидных препаратов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией



Напротив, при применении препарата из группы блокаторов протонной помпы эзомепразола такая тенденция не прослеживалась. Частота назначения этого антисекретора была достоверно выше у больных 1-й группы, в среднем на 9,7% ($p<0,05$).

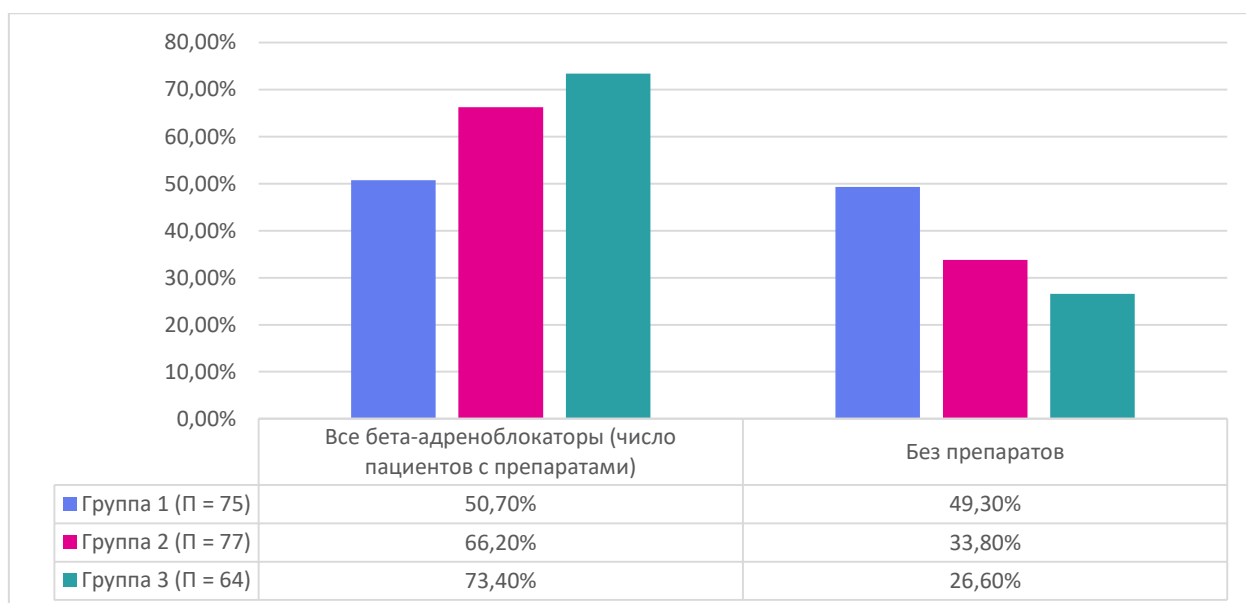
3.3.7 Препараты для лечения болезней ЖКТ были объединены в общую группу условно и назначались у немногочисленной категории больных во всех 3-х анализируемых группах, исключение составляют метглюмин, альбумин человека и метаболический препарат для лечения печеночной недостаточности - адеметионин.

Признаки возможного негативного влияния на функцию почек и увеличения риска развития ОПП у больных ковид-19 и пневмонией при анализе их назначения в группах в исследовании получено не было. Однако, выявленная в исследовании статистика более низкого их назначения в 3-й группе выписанных, выживших больных может свидетельствовать не

столько о влиянии препаратов на показатели выживаемости в группах, сколько на отсутствии показаний к назначению препаратов.

3.3.8 Данные о лечении артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией препаратами из групп блокаторов альфа и бета-адренорецепторов, мембранных рецепторов ионов кальция и калия приведены на рис 14. Были использованы 5 типов препаратов, чаще всего бета-1-селективные – бисопролол и метопролол. Анализ использования бета-адреноблокаторов позволил допустить, что и с применением могут быть связаны положительные влияния на выживаемость больных с ковид-19 и пневмонией. Так в 3-й группе выписанных больных средняя частота назначения этих препаратов была достоверно выше, чем в 1-й, на 22,7% ($p < 0,03$). При анализе применения в терапии каждого из этих 5 препаратов нами было отмечено, что статистика применения препарата метопролол негативно связана и с риском развития ОПП и выживаемости пациентов. Так, частота назначения метопролола была достоверно выше во 2-й группе больных с ОПП как по сравнению со средним показателем 1-й группы больных без достоверных признаков почечного повреждения – на 20,8% ($p < 0,05$), так и группы 3 выживших больных на 22,1% ($p < 0,03$). Эти различия могут свидетельствовать и о наличии у метопролола нефротоксических свойств и о возможности его негативного влияния на показатели выживаемости пациентов с ковид-19 и пневмонией, даже в начальных терапевтических дозах.

Рис 14. бета-адреноблокаторы примененные для лечения больных ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах



Оценивая возможные связи с нефропатогенными эффектами назначаемой в комплексе терапии артериальной гипертензии препаратами с эффектами блокады медленных L-кальциевых мембранных каналов мы анализировали статистику назначения амлодипина, лерканидипа и нифедипина. Признаков достоверного отличия в количестве и дозах этих препаратов между показателями в 3-х анализируемых группах больных мы не отметили, как и у блокатора натриевых каналов амиодарона и группы альфа-адреноблокаторов (доксазозина, тамсулозина и урапидила). С результатами терапии пациентов исследуемых групп блокатором центральных имидазолиновых рецепторов – моксонидином была связана положительная тенденция к повышению их выживаемости, так частота назначения препарата в 3-й группе достоверно превышала средние ее значения во 2-й группе больных с ОПП на 19,5% ($p < 0,05$).

3.3.9 Частота терапии диуретиками больных в 3-х анализируемых группах составляла от 40,6 до 73,3%, наиболее часто в 1-й группе умерших больных, достоверно чаще, чем в группе выписанных пациентов на 32,7% ($p < 0,01$), табл. 3.10. Диуретики являются после НПВС самой частой группой, с которыми в специальной литературе связывают целый ряд нефропатогенных

эффектов у пациентов с различными видами патологии. Проведя анализ в группах, мы выявили признаки такого негативного влияния только у пациентов получавших терапию фуросемидом. Частота его назначения была достоверно более высокой во 2-й группе больных с ОПП и по сравнению с больными 1-й группы – на 25,8% (достоверное различие; $p<0,03$) и средним показателем в 3-й группе больных выписанных из стационара, на 44,2% ($p<0,001$). Такой эффект не был дозозависимым и проявлялся в использовании препарата и в низких и в средних дозах.

Таб 3.10 Диуретики использованные при лечение больных ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах

Препараты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Получали диуретики	54 (72%)	48 (62,3%)	40 (37,5%)	$p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$
Спиронолактон	9 (28,9%)	5 (10,4%)	10 (25,9%)	$p_{1-2}\leq 0,05$ $p_{2-3}>0,2$
Торасемид	7 (13%)	7 (15%)	12 (30%)	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
фуросемид	21 (38,7%)	31 (64,5%)	8 (20,3%)	$p_{1-2}<0,03$ $p_{2-3}<0,001$

С тактикой ограниченного применением неконкурентного антагониста альдостерона – диуретика спиронолактона при гиперкалиемии возможно было связано более редкое назначение препарата у больных во 2-й группе с ОПП, так как одним из противопоказаний к его назначению является уровень калия выше 5,2 ммоль/л. Это нарушение электролитного обмена было выявлено у 43,7% пациентов во 2-й группе. Частота назначения препарата во 2-й группе была достоверно ниже, чем в 1-й, в среднем на 18,5% ($p\leq 0,05$) и с тенденцией к достоверности на 15,5% - в 3-й группе ($p>0,2$). В свою очередь менее частое развитие достоверных признаков ОПП могло быть связано с назначением спиронолактона в 1-й группе и с наличием нефропротекторного действия у этого препарата, снижавшего риск развития ОПП по сравнению с больными 2-й группы.

Применение у пациентов с ковид-19 и пневмонией петлевого диуретика торасемида, обладающего одновременно и свойствами неконкурентного антагониста альдостерона, по данным, полученным в исследовании, могло сочетаться в анализируемых группах больных с возможной тенденцией к повышению показателей выживаемости пациентов. Так, препарат достоверно чаще назначался выписанным после курса лечения больным 3-й группы, как в сравнении со средним показателем 1-й группы на 17% ($p<0,05$), так и больными 2-й группы на 15% ($p<0,05$). Следовательно, по результатам анализа в группах мы выявили признаки такого нефропатогенного влияния и связь с риском развития ОПП только у пациентов, получавших терапию фуросемидом.

3.3.10 Растворы электролитов и глюкозы в анализируемых 3-х группах пациентов с ковид-19 и пневмонией назначались с частотой от 61% до 67,2% (табл. 3.11). Связь с возможным развитием ОПП в группах больных могла быть связана с инфузиями растворов бикарбоната натрия. Так, во 2-й группе частота инфузий 4%-раствора была самой высокой и достоверно превышала ее средние значения на 31% в 1-й группе ($p<0,001$) и на 39% - в 3-й ($p<0,001$). Эффект ОПП не был объемзависимым и без достоверных различий наблюдался у пациентов получавших бикарбонат в количестве и менее 400 мл в сутки и больше этого объема.

Таблица 3.11 Исползованные для лечения больных ковид-19 и пневмонией в 3-х сравниваемых группах растворы электролитов и глюкозы

Группы больных	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Все растворы	48 (64%)	47 (61%)	43 (67,2%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05 p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05
Без растворов	27 (36%)	30 (39%)	21 (32,8%)	
Раствор глюкозы 5%	26 (34,7%)	33 (42,9%)	11 (17,2%)	p1-2>0,05, p1-3 <0,05, p2-3 <0,01

Раствор натрий хлорид 0,9%	40 (53,3%)	47 (61%)	43 (67,2%)	$p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$
Раствор бикарбоната натрия 4%-200 мл	11 (14,7%)	35 (45,5%)	4 (6,2%)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}<0,001$
Трисоль (натрий хлор -5 г, калий хлор-1 г, бикарбонат натрия-4 г)	25 (33,3%)	41 (53,2%)	10 (15,6%)	$p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,001$

Сходная закономерность наблюдалась и при назначении комбинированного раствора трисоль, в котором содержится 4 г бикарбоната натрия на 1 флакон объемом 400 мл. Так, препарат назначался у 53,2% больных 2-й группы, а частота его назначения превышала средний показатель 1-й группы на 19,9% ($p<0,05$) и 3-й группы – на 37,6% ($p<0,001$). Такое различие в частоте инфузий препаратов в первую очередь было связано с необходимостью устранения более часто встречавшегося ацидоза у пациентов 2-й группы, закономерно развивавшегося при дыхательной недостаточности и нарушениях азото- и водовыделительной функции почек. Однако более частое назначение бикарбоната натрия у больных во 2-й группе позволяет допустить его участие в механизмах острого почечного повреждения при взаимодействии с другими лекарственными средствами и растворами имеющими кислую реакцию. В таком аспекте вопрос о возможной нефротоксичности растворов бикарбоната натрия вероятно нуждается в более углубленном изучении.

3.3.11 Таким образом, проведенное исследование характера комбинированной медикаментозной терапии в 3-х группах пациентов с тяжелым течением ковид-19, осложненным пневмонией и острым почечным повреждением, как умерших от пневмонии в стационаре, так и выписанных после улучшения или выздоровления, позволило предположить наличие у ряда из них нефротоксических эффектов, способствующих развитию острого нарушения азото- и водовыделительной функции почек в ситуации трудно

прогнозируемого межлекарственного взаимодействия. Наиболее часто возможные признаки почечных осложнений были связаны с применением антибактериальных препаратов группы цефалоспорины у полипептидного антибиотика полимиксина В, а так же петлевой диуретик фуросемид, селективный бета-адреноблокатор метопролол, блокатор протонной помпы омепразол, растворы бикарбоната натрия. Возможные нефропротекторные свойства при лечении больных с ковид-19 и пневмонией по результатам исследования были выявлены у противовирусного препарата фавипиравира, у низкомолекулярного гепарина фондапаринукса, у калийсберегающего диуретика спиронолактона и у антиоксидантного препарата янтарной кислоты - мексидола. Данные исследования позволили предположить положительное влияние на выживаемость больных с ковид-19, пневмонией и острым почечным повреждением включения в комбинированную терапию таких препаратов, как противовирусное средство тоцилизумаб, антибиотики фторхинолонового ряда, стероидный гормон преднизолон, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) парацетамол, муколитик бромгексин и петлевой диуретик торасемид.

3.4. Характер электролитных нарушений у больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах и возможная связь с имевшимися и развившимся в стационаре нарушениями почечной функции с тяжелым нефрологическим фоном до стационара.

3.4.1 Наиболее частыми и значимыми электролитными нарушениями у больных ковид-19 с пневмонией и ОПП были изменения обмена калия, натрия и кальция. Уровень концентрации калия в крови больных в 3-х исследованных группах значительно отличался по средним максимальным значениям в зависимости от наличия тяжести ОПП. Так средний показатель в 2-й группе умерших с ОПП составлял 5,21 ммоль/л и был выше чем в 1-й группе без верифицированных признаков ОПП на 29,8 % и достоверно по сравнению с 3-й группой – на 38,7% ($p < 0,05$), табл.3.12.

Таблица 3.12. Максимальные и минимальные значения концентрации калия в крови, их динамика за период стационарного лечения и число случаев с различным уровнем в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией

Концентрация калия в крови пациентов.	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
1. Нормальные значения концентрации калия (% от общего числа исследованных)	42 (27,8%)	28 (39,6%)	40 (63,3%)	p1-3 <0,01 p2-3 <0,03
2. Низкие значения концентрации калия (% от общего числа)	20 (27,8%)	16 (22,9%)	20 (31,7%)	p1-2 >0,05 p1-3 >0,05 p2-3 >0,05
3. Высокие значения концентрации калия (% от общего числа)	13 (13,9%)	33 (43,7%)	4 (5%)	p1-2 <0,02 p1-3 >0,05 p2-3 <0,01

Часть пациентов с нормальной концентрацией калия в крови была самой большой среди выписанных больных в 3-й группе – на 35,5% больше чем в 1-й ($p < 0,01$) и на 23,7%, чем во 2-й группе ($p < 0,03$).

3.4.2 Средние значения содержания в крови иона натрия – основного катиона жидкой части крови – существенно и достоверно не различались в группах как по показателям максимальной, так и минимальной концентрации этого электролита, но при этом часть нормальных значений показателя была самой низкой во 2-й группе больных с ОПП, на 12,2% меньше чем в 1-й группе, ($p < 0,05$) и на 23,1% ниже, чем в 3-й группе ($p < 0,05$) табл.3.13.

Таблица 3.13. Максимальные и минимальные значения концентрации натрия в крови, их динамика за период стационарного лечения и число случаев с различным уровнем в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией

Концентрация натрия в крови	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
1. Средняя максимальная концентрация (146–160 ммоль/л)	150,1 ± 3,2 (146–154)	149,0 ± 2,3 (146–152)	150,8 ± 2,0 (149–154)	p1-2 >0,05; p1-3 >0,05; p2-3 >0,05
2. Средняя минимальная концентрация (120–	130,5 ± 2,5 (127–134)	130,3 ± 3,0 (126–134)	128,9 ± 3,1 (125–134)	p1-2 >0,05; p1-3 >0,05; p2-3 >0,05

134 ммоль/л)				
3. Нормальная средняя концентрация (135–145 ммоль/л)	140,3 ± 2,7 (135–145)	135,1 ± 2,9 (135–145)	140,1 ± 3,0 (135–145)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
4. Нормальные значения (% от общего числа)	50 (66,7%)	42(54,5%)	49 (76,6%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
5. Низкие значения (% от общего числа)	8 (10,6%)	11 (14,3%)	10 (15,6%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
6. Высокие значения (% от общего числа)	17 (22,7%)	24 (31,2%)	5 (7,8%)	p1-2>0,05; p1-3<0,05; p2-3<0,05

За период лечения в стационаре концентрация натрия существенно не изменилась у 34,2% выписанных больных в 3-й группе, что было достоверно чаще, чем в 1-й, различие на 17,1% ($p<0,05$), а увеличение уровня этого электролита чаще наблюдалось у умерших больных в 1-й группе в 22,7%, во второй группе в 31,2% достоверно по сравнению со средним показателем группы выписанных больных – на 14,9% и 23,4% соответственно ($p<0,05$, $p<0,05$ соответственно).

Тем самым, полученные данные позволили отметить наиболее частые отклонения от нормальной концентрации натрия в периферической крови, чаще с признаками гипернатриемии в группе умерших больных с признаками острого почечного повреждения, что могло иметь существенное значение в развитии таких фатальных осложнений, как отек легких и отек мозга.

3.4.3 Оценка уровней ионизированного кальция в крови больных ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах показала, что средние значения, как максимальные, так и минимальные не отличались достоверно (табл 3.14). При этом во 2-й группе больных с ОПП отмечалась самая низкая частота нормальных значений концентрации этого электролита.

Таблица 3.14. Максимальные и минимальные значения концентрации кальция в крови, их динамика за период стационарного лечения и число случаев с различным уровнем в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией

Ионизированный кальций, концентрация в крови	Группа 1 n=75	Группа 2 n=77	Группа 3 n=64	p
Число исследований, пределы колебаний	n=75, 0,90–1,58 ммоль/л	n=77, 0,98–1,57 ммоль/л	n=64, 0,92–1,59 ммоль/л	
1. Средняя максимальная концентрация (высокие, >1,32 ммоль/л)	1,43 ± 0,09 (1,34–1,58)	1,48 ± 0,06 (1,39–1,57)	1,50 ± 0,06 (1,40–1,59)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
2. Средняя минимальная концентрация (низкие, <1,28 ммоль/л)	1,19 ± 0,09 (0,90–1,27)	1,20 ± 0,07 (0,98–1,27)	1,19 ± 0,08 (0,92–1,27)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
3. Нормальная средняя концентрация (1,28–1,32 ммоль/л)	1,29 ± 0,01 (1,28–1,32)	1,28 ± 0,01 (1,28–1,32)	1,30 ± 0,01 (1,28–1,32)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05
4. Нормальные значения (% от общего числа)	17 (22,7%)	20 (26,0%)	44 (68,8%)	p1-2>0,05; p1-3<0,05; p2-3<0,05
5. Низкие значения (% от общего числа)	50 (66,7%)	48 (62,3%)	12 (18,9%)	p1-2>0,05; p1-3<0,05; p2-3<0,05
6. Высокие значения (% от общего числа)	8 (10,7%)	9 (11,7%)	8 (12,5%)	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p2-3>0,05

За период стационарного лечения тенденция к снижению концентрации кальция наиболее выражено сохранялась также во 2-й группе больных, а к его увеличению – в 3-й группе выписанных их стационара. Так средние значения частоты случаев увеличения концентрации кальция в крови в 3-й группе в 5,3 раза превышала показатель группы больных с ОПП, различие между группами достоверное ($p<0,05$). Таким образом, гипокальциемия с отсутствием тенденции к ее выздоровлению в процессе стационарного лечения были характерными признаками нарушений кальциевого обмена в

группе умерших больных с признаками острого почечного повреждения, что отражает тяжесть нарушений почечной функции в этой группе.

3.4.4 Концентрация бикарбонатов в крови больных ковид-19 с пневмонией, может снижаться как вследствие гипоксии и развития дыхательного ацидоза, так и при развитии ОПП за счет нарушения выведения кислых метаболитов с мочой и наступления метаболического ацидоза. По данным настоящего исследования, уровень стандартный бикарбонат (SBC), как по средним минимальным, так и максимальным значениям был более низким во 2-й группе больных с ОПП, без достоверных различий к 1-й и 3-й группе. Однако увеличение SBC и бикарбоната в процессе наблюдения было достоверно более высоким в 3-й группе, что говорит о постепенном восстановлении щелочного резерва к моменту выписки больных.

По результатам иммунологической диагностики с целью определения уровней антител классов IgM и IgG к вирусу ковид-19 в 3-х группах исследованных пациентов с пневмонией удалось установить, что частота диагностики нормального уровня антител класса М была достоверно выше у больных 3-й группы по сравнению с показателем 1-й группы, в среднем на 20,8% (различие достоверно; $p < 0,03$). Соответственно этому, частота показателей превышавших норму была достоверно выше в 1-й группе больных по сравнению со средним показателем 3-й, на 20,2% ($p < 0,03$). Эти данные свидетельствуют о том, что уровень Ig M и причины вызывающие его повышение при ковид-19 в малой степени связаны с механизмами развития ОПП, а высокие его значения чаще сопровождаются ухудшением жизненного прогноза таких пациентов.

Уровень антител Ig M и Ig G к вирусу ковид-19 в сравниваемых группах больных мало отличался по показателям максимальной и минимальной концентрации в крови пациентов, что видимо может характеризовать ограниченную роль острого иммунного воспаления в развитии острого почечного повреждения. В то время как значимая тенденция к снижению

уровня IgG антител в группе выживших больных, видимо отражает факт стихания воспаления и формирования иммунитета к этой инфекции.

3.4.5 В проведенном исследовании во всех группах больных ИЛ-6 на начальном этапе лечения были высокими во всех группах больных. ИЛ-6 является медиатором острой фазы воспаления — он участвует в активировании других белков острой фазы (С-реактивный белок, гаптоглобин и др.) и стимулирует активность лимфоцитов в системном кровотоке.

Таблица 3.15. Концентрация интерлейкина-6 в периферической крови больных с ковид-19 и пневмонией в 3-х группах сравнения

Концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови. Норма 0-6 пг/мл	Группа 1 n=75 Пределы колебаний показателя. От 2,4 до 5000 пг/мл	Группа 2 n=77 Пределы колебаний показателя. От 3,4 до 5500 пг/мл	Группа 3 n=64 Пределы колебаний показателя. От 3 до 2648 пг/мл	p
1. Нормальные значения (ИЛ-6)	3 (4%)	3 (3,9%)	7 (10,3%)	p>0,05
2. Высокие значения (ИЛ-6)	54 (72%)	56 (72,7%)	53 (82,8%)	p>0,05
3. Без исследований	18 (24%)	18 (23,4%)	4 (6,2%)	p>0,05
4. Снижение в динамике (ИЛ-6)	20 (35,1%)	13 (16,9%)	28 (43,8%)	p1-2<0,05 p1-3 >0,05 p2-3<0,05
5. Без изменений в динамике	37 (65%)	46 (59,8%)	32 (50%)	p>0,05
6. Без исследований в динамике	18 (24%)	18 (23,4%)	4 (6,2%)	p>0,05

Доля больных 2-й группы со снижением концентрации ИЛ-6 за период стационарного лечения была самой малой в сопоставлении и с группой 1-й – на 18,2% (p<0,05) и в сравнении с больными 3-й группы – на 26,9% (p<0,05), что может отражать более длительный и затяжной по времени период иммунного воспаления у больных во 2-й группе и его связь с механизмами развития ОПП. Полученные в работе данные позволяют также предположить

наличие во 2-й группе больных существенной связи цитокиновых механизмов воспаления с патогенезом вирусно-бактериальной пневмонии.

3.4.6 Основным показателем активности клеточного иммунитета у больных с ковид-19, оцениваемым в данной работе, было соотношение числа нейтрофильных лейкоцитов к числу лимфоцитарных клеток (Н/Л) в периферической крови. Показатели анализировали при поступлении пациентов и повторно – через 2-11 недель лечения в стационаре.

Средний показатель Н/Л в начальном периоде стационарного лечения был достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й группах, за счет увеличенного числа нейтрофилов и снижения доли лимфоцитов в периферической крови пациентов. В исходе стационарного периода в 3-й группе выписанных с выздоровлением от пневмонии пациентов этот показатель существенно не изменялся, в то время как и в 1-й и во 2-й группах он прогрессивно увеличивался, что подчеркивает тяжесть воспалительных изменений в легких. В 3-й группе снижение показателя отмечено более чем у половины пациентов — у 53,2%, а в группах умерших только в 22-25% случаев ($p < 0,01$).

3.4.7 Средний максимальный уровень плазменного маркера воспаления — прокальцитонина (ПКТ) - был наибольшим во 2-й группе умерших пациентов с ОПП, при этом в 2,83 раза превышая этот показатель 1-й группы и в 6,36 раза, что отражает меньшую выраженность воспалительных изменений в легких в 3-й группе больных. При этом, судя по уровню $\text{ПКТ} > 5 \text{ мг/мл}$ во 2-й группе можно говорить о септическом уровне воспаления.

За период стационарного лечения максимальная частота увеличения показателя наблюдалась во 2-й группе — в 41,7% случаев, а в 3-й группе только на 15,6% ($p < 0,02$). Напротив, снижение показателя в 3-й группе выписанных больных наблюдалось в 40,6% случаев, а во 2-й группе с ОПП только у 20,8% больных ($p_{2-3} < 0,05$). На основании полученных данных можно предположить, что вариант септического воспаления с увеличением

ПКТ является наиболее характерным для больных с острым почечным повреждением и возможно является значимым звеном механизма развития острой почечной недостаточности.

3.4.8 Средние значения СРБ также были самыми высокими в 3-х сравниваемых группах у больных с ОПП, как максимальные — в 1,55 раза выше, чем в 1-й группе (на 35,5%) и в 1,77 раза (46%), так и минимальные — в 1,53 и в 2,87 раза, соответственно. Отсутствие нормализации показателя в процессе стационарного лечения достоверно чаще наблюдалось в 1-й и 2-й группах умерших больных в сравнении с показателями 3-й группы выздоровевших и выписанных из стационара. Тем самым полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте увеличения уровня острофазных белков воспаления у умерших больных с ковид-19 и пневмонией, чем у больных с благоприятным исходом заболевания, но диагностическое значение уровня ЦРП в группах с ОПП и без почечного повреждения было практически равнозначным.

3.4.9. Изменения показателей гемостаза в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией и их исходные характеристики.

В данном исследовании была отмечена высокая значимость тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных и роль сохраняющегося в период лечения в стационаре увеличения его концентрации в развитии острого почечного повреждения. Значимые различия между группами 1 и 2-й были выявлены по 2-м показателям динамики концентрации Д-димера в период стационарного лечения - частоте снижения показателя - на 18,3% больше в 1-й группе ($p < 0,05$) и частоте увеличения показателя — выше во 2-й группе на 21,1% ($p < 0,03$), табл. 3.39. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных с ОПП.

При анализе характер изменений фаз каскада свертывания крови в исследуемых группах больных нами было отмечено, что показатель АЧТВ, отражающий фазу образования кровяного тромбoplastина, был самым высоким в 1-й группе умерших пациентов не имевших достоверных признаков ОПП, превышая средние максимальные значения пациентов 3-й группы на 35,1%, различие достоверно ($p < 0,01$). Средний максимальный показатель во 2-й группе так же на 25,4% превышал показатель 3-й группы (достоверно; $p < 0,02$). Из этих данных можно сделать заключение, что у умерших больных этих двух групп наблюдались в период стационарного лечения лабораторные признаки гипокоагуляция связанные с подавлением образования тромбoplastина, вероятно медикаментозно обусловленные, так как 92-97% из них получали терапию различными видами гепаринов (75% больных 3-й группы). В начальный период стационарного лечения различия в уровне АЧТВ в группах были менее выраженными и недостоверными, что отражали средние минимальные значения АЧТВ.

За период лечения в стационаре наиболее частое увеличение показателя наблюдалось так же в 1-й группе — у половины больных, отличие от 3-й группы достоверное — на 22,8% ($p < 0,03$), а снижение — в 3-й группе — у 61,1% больных, различие достоверно и по сравнению с показателем 1-й на 26,9% ($p < 0,02$) и 2-й группы — на 43,6% ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что гипокоагуляция со снижением АЧТВ имела более продолжительный характер в группах умерших больных, так как терапия гепаринами у умерших больных могла иметь более длительный период, чем в группе выздоровевших пациентов.

Основные показатели характеризующий 2-ю фазу свертывания крови - время образования тромбина из протромбиназы - протромбиновое время и показатель международное нормализованное отношение (МНО) мало отличались в 3-х исследуемых группах по средним значениям, как в начальный период госпитализации, так и в исходе стационарного периода.

Высокие средние значения ПВ чаще выявлялись во 2-й группе больных — в 75,9% случаев, что было достоверно чаще, чем в 3-й группе — на 24,6%(достоверное отличие; $p<0,03$) и в 1-й группе, на 18,5%($p<0,05$). Соответственно, нормальные значения показателя выявлялись во 2-й группе достоверно реже, чем в 3-й и 1-й группах — на 24,6% и 18,5%, соответственно. За период стационарного лечения снижение ПВ чаще наблюдалось у больных в 3-й группе — у 41,7% больных, что было достоверно чаще, чем у больных в 1-й группе — в среднем на 21% ($p<0,03$). Аналогично и снижение показателя МНО в стационаре чаще наблюдалось в 3-й группе в среднем на выписанных больных, чем в 1-й и 2-й группах умерших пациентов, на 41,1% (достоверно; $p<0,001$) и на 19,4% ($p<0,05$), соответственно.

Показатель тромбинового времени (ТВ) оценивали в группах только при поступлении пациентов в стационар и получить достоверную статистику за период лечения в исследовании не удалось. По средним показателям полученным в начале госпитализации средние значения ТВ были самыми высокими во 2-й группе умерших больных с ОПП — 36,8 сек, что было на 37,8% выше, чем в 3-й группе (достоверно; $p<0,01$). Тем самым, полученные данные о состоянии каскада свертывания крови в 1-й и 2-й его фазах у больных с ОПП, по сравнению с группами больных без признаков острого почечного повреждения позволяют предположить связь этих механизмов с причинами развития почечного повреждения у части больных.

Уровень белка фибриногена, характеризующий 3-ю фазу каскада свертывания крови с образованием фибринового тромба, по данным средних максимальных значений полученных у больных в 3-х анализируемых группах в период стационарного лечения был самым высоким во 2-й группе больных с ОПП, превышая средние значения 1-й группы умерших пациентов на 24,9% (достоверно; $p<0,03$). При этом средние минимальные значения показателя, исследованные в начальном периоде стационарного лечения

были максимальными в 3-й группе выздоровевших пациентов, превышая значения больных в 1-й группе на 39,4% (различие достоверно; $p < 0,01$) и показатель 2-й группы — на 28,9% (достоверно; $p < 0,02$).

Частота снижения показателя была самой высокой в 3-й группе выписанных больных, превышая уровень показателя 1-й и 2-й групп на 28,2% (достоверное различие; $p < 0,02$) и 18,5% ($p < 0,05$). Из полученных данных можно предположить, что активация тромботических механизмов с повышенным образованием фибрина имела место во всех 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией, но наиболее быстрая их нормализация наблюдалась в группе с разрешающейся пневмонией (3-я группа).

Для оценки изменений клеточного звена гемостаза в работе использовали подсчет числа тромбоцитов в начальном этапе стационарного периода и при исходе заболевания. В начальный период госпитализации средний показатель количества тромбоцитов в крови был самым низким во 2-й группе умерших больных с ОПП — 140 тыс. в мкл, что было на 19,3% ниже, чем в 3-й группе выздоровевших пациентов. Исходно патологически низкий уровень тромбоцитов выявлялся более чем у трети умерших больных в 37,1-41,9%, что было достоверно выше среднего показателя в 3-й группе выписанных больных ($p_{1-3} < 0,03$ и $p_{2-3} < 0,03$). За период стационарного лечения дальнейшее снижение показателя отмечалось у 47-57% в группах умерших больных и достоверно реже, только у 22,9% в 3-й группе выживших, различие достоверное ($p_{1-3} < 0,03$ и $p_{2-3} < 0,01$, соответственно). Напротив, увеличение числа тромбоцитов в конце стационарного периода лечения чаще наблюдалось в 3-й группе выписанных больных в 54,2%, в то время как средний показатель 2-й группы был в 2,3 раза меньше и составлял 24% (различие достоверно; $p < 0,01$).

Анализ изменений числа тромбоцитов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией позволил установить наличие более частой и выраженной тромбоцитопении в группах умерших больных, в сравнении с

выздоровевшими и отрицательную динамику числа этих клеток крови в исходе заболевания, при этом различия по количеству клеток в крови пациентов с ОПП и без достоверных признаков почечного повреждения не были существенными и значительными, что видимо не дает основания считать тромбоцитопению значимым фактором патогенеза острой почечной недостаточности у больных с ковид-19 и пневмонией.

Концентрация белка ферритина, являющегося маркером содержания сывороточного железа в организме человека, мало отличалась в группах сравниваемых больных, как в начальный период госпитализации, так и период максимальных проявлений заболевания. Практически одинаково часто выявлялись в группах высокие значения этого показателя: 84,6 — 93,7%, без существенного и достоверного различия между ними.

За период стационарного лечения наиболее выраженное снижение показателя выявлялось во 2-й группе умерших больных с ОПП, на 23,5% чаще, чем в 1-й группе умерших больных (различие достоверно; $p < 0,03$) и чаще чем в 3-й группе выписанных больных — на 24,7% (достоверно; $p < 0,03$). Полученные данные позволяют предположить, что изменения концентрации ферритина в крови и возможно, общее содержание железа в организме могут быть одним из факторов патогенеза острого почечного повреждения в организме умерших больных во 2-й группе.

Таким образом, проведенное исследование электролитного обмена в организме больных с ковид-19 и пневмонией позволило установить, что гиперкалиемия, гипернатриемия и гипокальциемия являются существенным звеном патогенеза заболевания, как при развитии, так и в метаболических последствиях острого почечного повреждения. Полученные в работе данные позволяют предполагать наличие у больных с ОПП существенной связи между цитокиновыми механизмами воспаления с высоким уровнем интерлейкина-6, не только при развитии пневмонии, но и формировании условий для острого почечного повреждения. Вариант септического

воспаления с увеличением белка прокальцитонина (ПКТ) является характерным для больных с острым почечным повреждением и возможно одним из его наиболее значимых вариантов. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных и их участии в развитии острого почечного повреждения. В работе установлено, что состояние каскада свертывания крови в 1-й (образования тромбопластина) и 2-й его фазах (трансформации протромбина в тромбин) и их изменения у части больных с ОПП, могут быть связаны с гемостатическими механизмами и причинами развития этого типа патологии почек.

Глава 4. Обсуждение результатов

Полученные в настоящем исследовании данные позволили проанализировать и уточнить основные причины развития острого почечного повреждения у умерших больных с ковид-19 и пневмонией и сравнить их с литературными сведениями.

Причины и факторы риска развития ОПП представлялось возможным оценить и проанализировать по результатам проведенного нами исследования. У 12,5-26% форму острой почечной недостаточности можно было трактовать как догоспитальную, а более чем у 70% она развилась в стационаре и могла быть факторами, связанными с особенностями ведения и лечения этих пациентов.

Анализируя связь между перечисленными факторами и развитием повреждения почек по данным, полученным в настоящей работе, можно отметить, что возраст умерших больных с достоверными признаками ОПП более высоким был, чем у пациентов без ОПП, однако различие не было достоверным. Существенным и значимым было различие по гендерному признаку — в группе больных с ОПП преобладали мужчины, а в группе без ОПП — достоверно больше было женщин.

В проведенном исследовании нами были сопоставлены клинические и инструментальные признаки дыхательной гипоксии и гипоксимии, в том числе сатурации кислорода менее 75%, частоты случаев дыхательной недостаточности 3-й степени. Все эти признаки диагностировались одинаково часто в группах с почечным повреждением.

Также в данной работе была проанализирована связь между развитием ОПП и характером наиболее значимых для прогноза жизни пациентов формами сердечно-сосудистой патологии. Согласно данным анализа, частота диагностированного по данным патоморфологического исследования коронарного атеросклероза была в данном исследовании на 17% выше в группе умерших больных с ОПП, а клинического диагноза хронической

коронарной болезни сердца — на 24%. По данным морфологического исследования атеросклероз почечных артерий также чаще, на 23,4%, диагностировался у больных с ОПП. Эти данные подтверждают значимость мультифокального атеросклеротического поражения с одновременным вовлечением артерий сердца и почек, как в развитии более тяжелого инфекционного поражения при ковид-19, так и ухудшении жизненного прогноза у таких больных.

Возможная связь между частотой диагностики артериальной гипертензии (АГ) и развитием ПН не была выявлена нами в настоящем исследовании. АГ диагностировалась достоверно чаще в группе умерших больных без острого почечного поражения - на 24%, чем у больных с ОПП, что может свидетельствовать о малой значимости хронической АГ непосредственно в развитии процессов острого почечного повреждения при ковид-19.

Аналогичная закономерность была отмечена нами и при анализе частоты имеющейся хронической недостаточности кровообращения в группах. Этот вариант сердечной недостаточности, закономерно сопровождающийся и хроническим снижением почечного кровотока, диагностировался в исследовании с примерно сходной частотой в группах от 12 до 15% и независимо от наличия ОПП.

При оценке частоты сахарного диабета, как возможного фактора риска в развитии ОПП в настоящем исследовании, удалось установить, что этот вид эндокринной патологии диагностировался в 3-х группах с частотой от 42 до 58%, несколько чаще у больных с ОПП, которая возможно повлияла на почечную функцию.

Оценка значимости цитокиновых механизмов в развитии острого повреждения почек, проведенная в данной работе, позволила отметить у умерших больных с ОПП более высокие средние значения максимальных концентраций ИЛ-6 (на 26%) и минимальных (на 39%), чем в группе умерших без ОПП, при этом доля пациентов с нормализацией концентрации

показателя в период исхода заболевания была на 18% ниже у больных с ОПП. Частота случаев выявления аномально высоких значений ИЛ-6 в 3-х группах превышала 92% и была сопоставимой. Эти данные позволили предположить наличие в группе больных с ОПП существенной связи цитокиновых механизмов воспаления не только с патогенезом пневмонии, но и с возможным его участием в развитии острого почечного повреждения, при этом определяющим фактором в развитии ПН можно было считать длительность сохранения повышенных уровней концентрации ИЛ-6 в крови больных с ОПП. ИЛ-6 всего лишь отражение воспаления в лёгких и связанной с этим гипоксии.

Одной из самых частых причин развития ОПП у больных с ковид-19 и пневмонией может быть генерализация инфекции, осложняющаяся септическим состоянием. Эта проблема была проанализирована и описана в литературе уже в начале века в «доковидный период».

В проведенном нами анализе информация о наличии сепсиса и связи его с развитием ОПП была получена по клиническим данным и результатам биохимической диагностики, для чего оценивался и уровень концентрации прокальцитонина (ПКТ)-маркера септического поражения органов при концентрации >2 и было проведено сравнение показателей с группой больных без ОПП. При этом его средние максимальные значения ПКТ в 2,8 раза превышали их уровень, а минимальные — в 5,4 раза у умерших больных с ОПП. За период стационарного лечения, максимальная частота увеличения показателя наблюдалась в группе с ОПП — в среднем в 41,7% случаев, а в группе выздоровевших от ковидной пневмонии - только на 15,6%. Напротив, снижение этого показателя в группе выздоровевших и выписанных больных наблюдалось в 40,6% случаев, а в группе умерших с ОПП - только у 20,8% больных. При этом диагноз сепсиса был поставлен по клинико-лабораторным данным с сопоставимой частотой в группах умерших пациентов с ОПП — в 8% и в 10,8% - без ОПП. Отсутствие различий по частоте клинической

симптоматики сепсиса и наличие лабораторных его критериев в сравниваемых группах, по нашему мнению, может быть связано с массивностью проводимого у этих пациентов антибактериального лечения, которое могло нивелировать клинические проявления септического состояния.

Оценивая характер проводимой у больных ковид-19 и пневмонией, антибактериальной терапии мы отметили, что возможное влияние на развитие ОПП выявлялись в случаях применения антибактериального препарата группы цефалоспорины и при назначении полипептидного антибиотика полимиксина В. Классом антибактериальных средств, из изученного перечня, возможно положительно влияющих на факторы связанные с выживанием больных с ковид-19, как с тяжелыми нарушениями почечной функции, так и без них, в данном исследовании были фторхинолоны.

На основании полученных нами данных можно сделать предположение о том, что варианты заболевания Covid-19 с признаками септического воспаления и увеличением ПКТ могут быть одной из причин острого почечного повреждения у таких больных. Проводимая антибактериальная терапия, возможно, является значимым звеном в подавлении роста грамотрицательной флоры, присутствующей в почечном кровотоке и органах урогенитального тракта, в том числе при назначении препаратов из класса фторхинолонов и возможное, связанное с этой терапией уменьшение риска развития ОПП.

В данном исследовании нами была подтверждена и значимость тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных. При этом основное значение в развитии ОПП мог иметь неабсолютный уровень концентрации этого белка, а длительность сохраняющегося в период лечения в стационаре увеличения его концентрации. Значимые различия между группами умерших больных были

выявлены нами по 2-м показателям динамики концентрации Д-димера в период стационарного лечения - частоте снижения его концентрации в крови пациентов (на 18,3%) и частоте ее увеличения (на 21,1%). Полученные данные могут свидетельствовать о существенной значимости тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания и в развитии острого почечного повреждения, в том числе за счет такой формы сосудистого тромботического повреждения клубочков, как часто выявляемой морфологами при ковид-19 связанных формах ОПП - тромботической микроангиопатии (ТМА) с коллапсирующей гломерулопатией [1].

Данные нашего исследования и отдельные литературные источники подтверждают значение тромботических механизмов с участием Д-димера в развитии ОПП у больных с ковид-19. Конкретным тромботическим механизмом такого ОПП, предположительно, может быть развитие у пациентов с этой вирусной инфекцией тромботической микроангиопатии почечных сосудов, описанной морфологами у пациентов с летальными исходами ковидной пневмонии [14, 21], однако прямые доказательные исследования такого плана и в своих исследованиях мы не получили подтверждения.

Проведенный нами анализ исходных значений и изменений основных компонентов гемостаза в процессе стационарного наблюдения, в том числе показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового и тромбинового времени, концентрации фибриногена и числа тромбоцитов в крови пациентов позволил сделать заключение, что у больных двух групп с летальным исходом наблюдались в период стационарного лечения лабораторные признаки гипокоагуляция, связанные с подавлением образования тромбопластина, вероятно, медикаментозно обусловленные, так как 92-97% из них получали терапию различными

видами гепаринов (и 75% больных в группе выздоровевших). В начальный период стационарного лечения различия в уровне АЧТВ в группах были недостоверными, что отражали показатели средних минимальных значений всех определенных параметров, кроме числа тромбоцитов. В период лечения гипокоагуляция со снижением АЧТВ имела более продолжительный характер в группах умерших больных, при этом и терапия гепаринами у них имела более длительный период, чем в группе выздоровевших пациентов. Анализ показателей клеточного гемостаза — оцениваемый в работе по изменению числа тромбоцитов - в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией позволил установить наличие более частой и выраженной тромбоцитопении в группах умерших больных, в сравнении с выздоровевшими и отрицательную динамику числа этих клеток крови в исходе заболевания, при этом различия по количеству клеток в крови пациентов с ОПП и без достоверных признаков почечного повреждения не были существенными и значительными.

Также нами оценивались такие электролитные показатели как исходная концентрация натрия, калия, хлора, ионизированного и общего кальция и бикарбоната в крови больных ковид-19 и их динамика в процессе стационарного лечения. Согласно полученным данным, больных с развитием ОПП отличал от других групп пациентов более высокий исходный уровень максимальных значений концентрации внеклеточного катиона калия и более низкая частота нормальных его значений. У пациентов 1 и 2-й групп, умерших при явлениях острого почечного повреждения, чаще отмечалась гипернатриемия, что могло иметь существенное значение в развитии таких фатальных осложнений, как отек легких и отек мозга. Гипокальциемия и отсутствие тенденции к ее нормализации в процессе стационарного лечения также были закономерными признаками в группе умерших больных с признаками ОПП. По данным исследования, было показано, что у части больных выявленные электролитные нарушения предшествовали, развитию

ОПП и были одним из существенных факторов ее ухудшения в будущем. Так, гиперкалиемия диагностировала уже при госпитализации в группе умерших с ОПП у 43,7% и на 29,8% чаще, чем в группе умерших без ОПП, соответственно, гипернатриемия — у 42,6% и на 22,4% чаще и гипокальциемия — у 76,6% и на 27,4% чаще.

По литературным данным, лекарственные средства являются важным дополнительным фактором развития ОПП у больных с ковид-19 и могут быть связаны с целым рядом препаратов, в том числе с диуретиками, АПФ-ингибиторам, БАР II, адреноблокаторами, НПВС, ингибиторами протонной помпы, иммуносупрессорами [37, 65, 86]. Нами в данной работе оценивалось возможное участие в развитии ОПН противовирусных, противовоспалительных, антибактериальных, антитромботических, отхаркивающих препаратов, стероидных гормонов и растворов электролитов, составляющих основу патогенетической терапии и отечественного стандарта лечения больных с ковид-19 [96, 3]. Анализ был проведен также по группам препаратов сопутствующей терапии, в том числе диуретиков, гипотензивных (АПФ-ингибиторов, сартанов), ингибиторов протонной помпы, бета-адреноблокаторов, гиполипидемических и ноотропных препаратов.

Первой линией препаратов в патогенетической терапии больных с ковид-19, согласно Национальным рекомендациям 2022 г. являются противовирусные средства.

Современные противовирусные препараты, рекомендуемые для лечения ковид-19, в основном лишены нефротоксических свойств или применяются в дозировках, не оказывающих существенного влияния на почечные структуры. В данном исследовании нами были проанализированы возможные нефропатогенные эффекты у 15 видов препаратов этой группы. Подавляющее большинство из них, не оказывало такого действия. Возможное влияние на развитие ОПП из перечня примененных противовирусных препаратов, было отмечено нами только у препарата

ремдесивир. При этом различия в частоте его назначения у больных в 3-х сравниваемых группах больных находились лишь на грани достоверности.

Достоверные данные о возможном нефропротективном действии противовирусного средства были получены нами только при лечении больных ковид-19 и пневмонией препаратом фавапиравир.

Другой изучаемый нами в работе аспект действия противовирусных препаратов — влияние на показатели, связанные с выживаемостью, редко анализируется в современной литературе при лечении больных с ковид-19. По данным проведенного исследования, на показатели выживаемости пациентов с ОПП или транзиторными нарушениями азотовыделительной функции почек могло оказывать положительное влияние использование в терапии препарата тоцилизумаб, о чем свидетельствовали достоверные различия в показателях частоты использования препарата в группе выздоровевших пациентов и умерших от осложнений ковид-19.

Известно довольно внушительный список АБ, обладающих нефротоксичностью: бета-лактамы, колистин, рифампицин, сульфаниламиды, ванкомицин [61, 84-55].

Резюмируя данные по анализу эффективности безопасности использования 28 групп антибиотиков и сульфаниламидных антибактериальных средств в проведенном исследовании мы можем констатировать, что возможная эффективность в предупреждении развития ОПП у больных ковид-19 и пневмонией была отмечена при лечении антибиотика из класса фторхинолонов положительно влияющих на факторы выживаемости больных с ковид-19 и пневмонией как с тяжелыми нарушениями почечной функции, так и без них. У антибиотика ванкомицин, в примененных средних дозах, не было выявлено негативного влияния на почечную функцию пациентов.

В данном исследовании результатов применения 4-х препаратов из группы НПВС в 3-х анализируемых группах больных с ковид-19 и пневмонией с точки зрения их влияния на частоту развития ОПП и показатели

выживаемости больных. Результаты анализа не позволили выявить признаков негативного влияния приема препаратов этой группы на состояние почечной функции пациентов, но были выявлены признаки отрицательного влияния препарата аспирин в суточных дозировках 100-125 мг/сут на показатели выживаемости больных в группах как с недостоверными, так и подтвержденными признаками ОПП. При этом, все другие НПВС назначались умершим больным в сумме в 2 раза чаще, чем выжившим пациентам, что не исключает их негативной связи с факторами влияющими на жизненный прогноз.

По результатам проведенного нами исследования удалось установить, что назначение парацетамола в суточной дозировке 1000 мг, напротив, было связано с возможной тенденцией к увеличению шансов выживаемости пациентов с ковид-19 и пневмонией, но не с риском развития ОПП. Так, частота назначения этого НПВС-препарата в группе выживших больных достоверно превышала средний показатель в группа умерших больных без ОПП на 22,5% и с ПН - на 24,2%.

В литературе ковидного периода с 2019 г. встречается мало исследований с оценкой возможного нефропатогенного группы противовоспалительных препаратов НПВС, в основном по причине включения в Национальные стандарты лечения больных с ковид-19 только одного препарата парацетамола для лечения высокой гипертермии.

Проведенный нами анализ, показал, что частота применения омепразола в группе умерших больных с ОПП была достоверно более высокой, чем группе без достоверных признаков ОПП, в среднем на 18,6%. Эти данные позволяют предполагать наличие у омепразола нефропатогенных свойств. Возможный негативный эффект омепразола не был дозозависимым и отмечался при назначении как малых, так и средних доз препарата. Такого возможного нефротоксического влияния и повышения риска развития ОПП у пациентов с

ковид-19 нами не было выявлено при лечении другим блокатором протонной помпы - эзомепразолом.

По данным настоящего исследования, применение АПФ-ингибиторов и сартанов у больных с ковид-19 и пневмонией было связано с положительным влиянием на выживаемость пациентов. Анализируя применение отдельных препаратов этих классов, мы отметили достоверно более низкую частоту применения эналаприла в группе выживших больных без ОПП в среднем на 27,3% и на 17,6% по сравнению с показателем группы умерших с ОПП. Антигипертензивный эффект не был дозозависимым и наблюдался у большинства больных (у 78,6-82,3%) уже в малых дозах. Аналогичные данные мы отметили и в отношении лечения препаратом лизиноприл. Более частое использование валсартана и всех препаратов этой группы было связано с увеличением выживаемости пациентов. Одновременно с этим достоверно более высокая частота назначения препарата валсартан в группе умерших больных с ОПП по сравнению с показателем группы умерших больных без достоверных признаков ПН, могла быть признаком нефропротекторных свойств и участия этого препарата в развитии острого почечного повреждения у части больных с ковид-19 и пневмонией.

В период пандемии 2019-2022 г. были проведены контролируемые, сравнительные, проспективные исследования по оценке возможных нефропатогенных эффектов при лечении больных с COVID-19 ингибиторами-АПФ и БАП II. Интерес клиницистов к этому классу препаратов вызван тем обстоятельством, что верифицированное на клеточно-рецепторном уровне прямое повреждение почек при COVID-19 может происходить в результате проникновения вируса через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2), которые высоко экспрессируются как в подоцитах, так и в эпителии проксимальных извитых канальцев, как это предполагается при обнаружении там «вирусоподобных» частиц при проведении электронной микроскопии [75, 43].

Сравнивая полученные собственные результаты и данные литературы следует отметить, что нельзя не исключать безопасным применение ингибиторов-АПФ и БАР II для лечения артериальной гипертензии у части больных с ковид-19 со сниженной СКФ, и диагнозом ХБП, гиперкалиемией и острой почечной недостаточностью за исключением контингента больных без ХБП, с сохранным азотовыведением при остром коронарном синдроме и при наличии сахарного диабета.

Диуретики являются после НПВС самой часто упоминаемой в литературе группой, с которыми авторы связывают нефропатогенных эффектов у пациентов с различными видами патологии. В проведенном нами анализе в группах больных ковид-19 и пневмонией были выявлены возможные признаки такого негативного влияния только у получавших терапию фуросемидом (лазиксом) при использовании препарата и в низких, и в средних дозах (>1000мг длительно приводило к гиповолемической и гипокалиемической почки).

В свою очередь, менее частое развитие ОПП у исследованных больных с ковид-19 и пневмонией могло быть связано спиронолактона с наличием нефропротекторного действия у этого препарата, возможно сопровождавшегося у них снижением риска развития ОПП. А вот применение у пациентов с ковид-19 и пневмонией другого петлевого диуретика торасемида, обладающего одновременно и свойствами неконкурентного антагониста альдостерона, сочеталось с положительной тенденцией выживаемости пациентов.

Таким образом, использование диуретиков при лечении отечного синдрома, сердечной астмы и отека легких у больных ковид-19 и пневмонией препаратом фуросемид, могло быть связано с повышенным риском развития острого почечного повреждения. Альтернативой такому лечению, по нашим данным, могло стать использование диуретиков с антиальдостероновой активностью - торасемида и спиронолактона, у которых в данном

исследовании было отмечено также положительное влияние на факторы связанные с выживаемостью пациентов при ковид-19 вирусной пневмонии.

Антикоагулянтная терапия в данном исследовании использовалась широко, у 92,2-97,7% больных, так как входит в стандарты лечения больных ковид-19. При анализе результатов исследования мы не выявили признаков нефропатогенного действия и связи с развитием ОПП у пациентов при использовании 5 препаратов этой группы. И наоборот применение фракционированного препарата фондапаринукса имело достоверную связь с вероятностью снижения риска развития ОПП. Лечение больных ковид-19 и пневмоний гепарином и эноксапарином сочеталось с ухудшением показателей выживаемости больных, имевших признаки ОПП. По этому вопросу наши данные не совпадают с немногочисленными результатами других исследователей имеющимися в литературе.

Препараты из класса бета-адреноблокаторов применялись в данной выборке больных при лечении артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у 50,7-73,4%, чаще в группе выздоровевших больных. Общая статистика по всем типам бета-адреноблокаторов позволила выявить, что с их применением связана положительная тенденция больных с ковид-19 и пневмонией. Но, при анализе применения каждого из этих 5 препаратов нами было отмечены особенности действия некоторых из них, так частота применения препарата метопролол была негативно связана и с риском развития ОПП, и с ухудшением прогноза пациентов. Полученные данные могут свидетельствовать о наличии у метопролола нефротоксических свойств и о возможности его негативного влияния на показатели выживаемости пациентов с ковид-19 и пневмонией даже при использовании минимальных терапевтических дозах.

Таким образом, по применению препаратов бета-адреноблокаторов у больных с ковид-19 и пневмонией в исследовании нами была получена весьма разноречивые результаты: с одной стороны, оценка суммарной

эффективности 5 препаратов этого класса выявила положительную связь их применения с возможностью выживания пациентов, с другой, отмечена зависимость между применением препарата метопролола и частотой развития у них острого почечного повреждения. Очевидно, потребуются дополнительные исследования данного вопроса с целью получения объективной информации по безопасному применению препаратов при этой вирусной инфекции.

Терапия стероидными гормонами больных с ковид-19 и пневмонией в проведенном нами исследовании проводилась в 96,3-98,4% случаев, в соответствии со стандартами лечения больных ковид-19. Достоверных признаков негативного влияния на риск развития ОПП ни у одного из 4 примененных для лечения больных с ковид-19 стероидных гормонов в работе выявлено не было. При анализе данных, из всех видов стероидных гормонов значимая положительная связь с выживаемостью больных, была выявлена нами только в отношении препарат преднизолон и в суточной дозировке 30-60 мг. Он достоверно чаще назначался в группе выздоровевших от пневмонии, выписанных больных. Но при этом не отмечалось достоверных различий по частоте назначения препаратов у умерших как в группе без ОПП, так и с признаками почечной недостаточности. При анализе назначения самого часто применяемого у больных с ковид-19 и пневмонией кортикостероида - метилированного преднизолона (дексаметазона) такой зависимости в исследовании выявить не удалось. Напротив, частота применения дексаметазона в группе умерших больных с ОПП на 16,4% превышала средний показатель группы выписанных пациентов, с определенной тенденцией к достоверности различия, что не позволяет исключить возможного негативного влияния препарата на выживаемость пациентов с ОПП.

Тем самым, данные нашего исследования и сведения литературы свидетельствуют о позитивном влиянии терапии стероидными гормонами на

состояние почечной функции, на риск развития ОПП. как и показатели выживаемости больных с ковид-19 при применении преднизолона, как, возможно, и его метилированных форм.

Важным компонентом симптоматической терапии при лечении больных с ковидной пневмонией, анализируемым в данном исследовании были муколитические и отхаркивающие препараты, назначавшиеся в группах больных ковид-19 и пневмонией у 84,4-93,3% пациентов. Оценка возможного влияния на риск развития ОПП и показатели выживаемости больных проведена нами в 3-х группах препаратов - отхаркивающих, муколитиков, ингаляционных стероидов и бронхолитиков. Анализ данных позволил установить, что с применением муколитика ацетилцистеина была связана негативная тенденция к уменьшению вероятности выживаемости пациентов. Так частота назначения препарата в средних и высоких дозировках в среднем в 2 и более раз превышала показатель группы выписанных больных: в 2,24 раза в группе умерших без ОПП и в 2,05 раза – в группе с ПН. Напротив, применение муколитика бромгексина в средних и высоких дозировках сочеталось с возможными признаками улучшения жизненного прогноза. При этом нами выявлена только тенденция к статистическому различию в группах умерших больных с ПН и без нее, по частоте назначения бромгексина, в среднем на 16,7%, что не является достаточным основанием говорить об уменьшении риска развития ОПП при комплексной терапии пневмонии с назначением средних и высоких доз бромгексина.

Полученные в нашем исследовании данные дают основания рекомендовать его применение как альтернативу использованию при лечении ковидной пневмонии, другому отхаркивающему препарату - ацетилцистеину, более негативно оцененному по результатам выполненного анализа.

Препараты из класса ноотропов и вазоактивных веществ для лечения пациентов, имевших сопутствующую патологию центральной нервной системы такую как перенесенное ОНМК, хроническая ишемия головного

мозга, назначались в проведенном исследовании с частотой от 15,6 до 40%. Достоверно более частое применение вазоактивных и ноотропных препаратов у больных I и II группами в сравнении с III на 22,7-28,4% было связано с сопутствующей неврологической патологией, в том числе перенесенного мозгового инсульта. Нами было отмечено также достоверно более частое применение препарата мексидол у умерших больных без ОПП, по сравнению с показателем группы с ОПП в среднем на 44,6%, что может быть связано с наличием в составе препарата янтарной кислоты со свойствами нефропротекции. Показатели, связанные с выживаемостью пациентов и частотой применения холина альфосцерата, были ниже у умерших больных с ОПП, что может отражать негативное влияние этого препарата на прогноз заболевания этих больных.

Аскорбиновая к-та кислота в доковидный период не упоминалась в перечне основных нефропатогенных средств, идентифицированных клиническими фармакологами и нефрологами [55]. Однако в инструкциях по применению препарата в Российской Фармакопее перечислены возможные нарушения со стороны функции почек: умеренная поллакиурия (при применении дозы более 600 мг/сут); при длительном применении больших доз — гипероксалурия, нефролитиаз (из кальция оксалата), повреждение гломерулярного аппарата почек (РЛС, 2023). Возможно, что у больных с ковид-19 в условиях запланированной полипрагмазии и трудно прогнозируемого лекарственного взаимодействия, нефропатогенные эффекты аскорбиновой кислоты могут быть замаскированы.

Различие в частоте проведенных инфузий ряда растворов у больных ковид-19 и пневмонией в 3-х анализируемых группах, в первую очередь было связано с тяжестью нарушений у пациентов почечной функции и необходимостью устранения у них гиповолемии, гипонатриемии и ацидоза. При этом более частое назначение бикарбоната у умерших больных с ОПП не позволяет исключить его участие в механизмах острого почечного

повреждения при взаимодействии с другими лекарственными средствами и растворами, имеющими кислую реакцию, в частности с добутамином и антибиотиками. Эффект бикарбоната натрия в нашем анализе не был объемозависимым и без достоверных различий наблюдался у пациентов получавших его в количестве и менее 400 мл в сутки и больше этого объема. В инструкциях по применению 4% раствора соды в РЛС(2023) указывается, что препарат несовместим с растворами: аскорбиновой кислоты, магния сульфата, норэпинефрина. Натрия бикарбонат не рекомендуется вводить вместе с лекарственными средствами, имеющими кислую реакцию. В нашем исследовании такое сочетание препаратов имело место у большинства (более чем у 85%) умерших больных.

По результатам, полученным в нашем исследовании можно заключить, что исходное состояние почечной функции, определяет риск развития ОПП у больных с ковид-19 и пневмонией, особенно наличие хронических заболеваний почек. Так, например, хроническая патология почек была диагностирована до настоящей госпитализации у 42,7-56,2% больных во всех 3-х выделенных группах, а наиболее частыми фоновыми формами патологии почек был хронический пиелонефрит – у 3,9-24% и диабетическая нефропатия – у 8-21,8% больных. При этом была отмечена тенденция к более частому выявлению признаков атеросклероза почечных артерий у больных с ОПП.

Результаты проведенного нами исследования тоже могут свидетельствовать о сравнительно сохранной азотовыделительной функции почек в начальном периоде стационарного лечения в группе умерших от осложнений пневмонии больных, не имевших при госпитализации достоверных признаков ОПП. В период развития ОПП или ухудшения азотовыведения в стационаре частота случаев с нормальными значениями СКФ достоверно снижалась, а число больных с тяжелыми и терминальными стадиями ХБП суммарно увеличился в этот период до 87% в группе умерших с ОПП и до 45,3% - в группе

выписанных пациентов. Только у 12,5-26% форму почечной недостаточности можно было трактовать как догоспитальную.

Существенное значение в диагностике поражения почек при развитии ОПП у больных с ковид-19 и пневмонией имеет оценка характера мочевого синдрома. В анализируемых нами группах больных, наиболее частыми изменениями мочевого осадка в проведенных в стационаре от 2 до 27 клинических исследований мочи у каждого из пациентов с ковид-19 и пневмонией в 3-х исследованных группах была протеинурия от 63,4% до 77,1%. Парадоксально, но протеинурия выше 1,0 г/л выявлялась достоверно чаще в группе умерших больных без достоверных признаков ОПП.

По причинам редкого исследования уровня альбумина в моче у больных на ИВЛ, нами был использован другой информативный показатель оценки потерь альбумина с мочой и нарастания азотемии – соотношение концентрации альбумина в плазме крови и креатинина. Проведенный нами расчет показателя позволил установить, что в начальном периоде при поступлении больных в стационар (период 1-й) и отсутствии у большинства пациентов признаков ОПП величина соотношения колебалась в пределах 1,1-8,3. В период развития ОПП в группе умерших и прогрессировании дыхательной недостаточности (период 2), величина соотношения начинала увеличиваться и у ряда больных превышала значения 40. Из этого сделано предположение, что нарастание величины соотношения альбумин/креатинин, в основном связано с азотемией и соответственно нарастанием концентрации креатинина в крови этих пациентов. В методическом аспекте величины этого соотношения превышающие 8,0, видимо, можно считать патологическими, связанными с одновременным снижением альбумина и увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови и использовать в качестве критерия диагностики острого почечного повреждения, в том числе для выбора показаний к проведению ЗПТ.

Также и по данным литературы ковидного периода, уровень концентрации альбумина в крови был одним из значимых факторов, связанных со смертельным исходом больных ковид-19 с ОПП на гемодиализе, в исследовании нефрологов из диализного центра в Будапеште (Венгрия), [64].

В настоящем исследовании вторым по частоте мочевым показателем патологии почек у больных ковид-19 и стационарной ОПП больных в 3-х анализируемых группах была лейкоцитурия. Она выявлялась у 26,7-78,7% пациентов в группах и достоверно чаще – у больных в группе, выписанных из стационара. Достоверно на 49,7% чаще, чем в группе с ОПП и на 52% - в группе умерших больных без ПН. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении эритроцитурии, которая выявлялась у 16-50,8% больных в 3-х группах и достоверно чаще в группе выписанных больных. Такие высокие значения частоты лейкоцит- и эритроцитурии в группе выздоровевших от ковидной вирусной пневмонии больных мы можем связать с транзиторными, быстропротекающими нефропатогенными процессами, и быстрым последующим восстановлением почечных функций и азотовыведения, в то время, как у больных с летальными исходами и ОПП тенденции к восстановлению почечной функции практически отсутствовали.

Полученные нами данные о частоте и характере изменений осадка мочи и выраженности протеинурии в группах больных с ковид-19 и пневмонией позволяют предполагать, что наиболее часто в патологический процесс при ОПП вовлечены капилляры почек и базальная мембрана, а канальцевые поражения - имеют место в несколько раз реже.

Более предметно характер поражения почек у больных ковид-19 позволили оценить структуру почек данные прижизненных инструментальных (УЗИ-почек) и посмертных морфологических исследований. По данным вскрытия у всех умерших и прижизненного исследования биоптатов почек у 5 выздоровевших больных удалось установить, что наиболее частыми вариантами патологии при ковид-19 и ОПП были поражения мелких и

магистральных артерий почек по типу артериоло-артерионефросклероза. Этот характер патологии сосудов почек был выявлен морфологами в 53,3-67,5% всех случаев и несколько чаще в группе умерших больных с ОПП. На втором месте по частоте верифицированных поражений сосудов почек был атеросклероз почечных артерий, выявлявшийся чаще в группе больных с ПН – в 23,4% случаев. Острый или хронический тубуло-интерстициальный нефрит и хронических пиелонефрит были самой частой формой канальцевого поражения и выявлялись у 26% больных в группе умерших без ОПП и в 9,1% - с ПН. Признаки острого канальцевого некроза при гистологическом исследовании отмечались редко и только в группе больных с ОПП – у 2 из 77 случаев (4%). Частой формой патологии паренхимы почек были кисты в тканях органа.

Различные формы поражений артериальных сосудов, в том числе артериол и магистральных артерий почек, по данным патоморфологического исследования в настоящей работе, были самым частым вариантом патологии почек у исследованных пациентов, как это описывается в современной литературе, посвященной исследованию причин острого почечного повреждения у больных с ковид-19, осложненного пневмонией под названием «коллапсирующая нефропатия», в то же время прямых подтверждений частого участия другого распространенного механизма повреждения почек - острого канальцевого некроза - в развитии у них ОПП нам подтвердить не удалось.

Таким образом, в проведенном исследовании нами были выявлены многочисленные факторы определяющее развитие ОПП у больных ковид-19 и пневмонией в том числе гендерные, цитовоспалительные, септические, медикаментозные, тромботические и атеросклеротические. При анализе его данных нами была предположена возможность уменьшения риска развития ПН и достижения нефропротекции при лечении фторхинолонами, стероидами и др. препаратами. По результатам работы не удалось

подтвердить значения в развитии острого почечного повреждения таких широко обсуждаемых факторов и причин, как возраст, выраженность дыхательной гипоксии, применение ИВЛ, наличие заболеваний АГ и СД.

Заключение

Данная квалификационная работа содержит новое решение поставленной научной задачи - оценки безопасности применения в лечении вирусных и бактериальных пневмоний медикаментозных средств имеющих как нефротоксические, так и нефропротективные свойства. Использование основных ее положений может способствовать разработке методологии ранней диагностики и коррекции тяжелых нарушений почечной функции, метаболических и иммунных изменений, лежащих в основе острой почечной и респираторной патологии у больных с ковидом-19. Результаты исследования могут быть применены в практической фармакотерапии, нефрологии, поликлинической практике.

Острое повреждение почек является характерным осложнением тяжелых форм коронавирусной инфекции. При этом гисто-патологические изменения в почках демонстрируют неоднородную картину. В процессе нашего исследования выявилась московская субпопуляция больных COVID-19, у которых основным морфологическим проявлением поражения почек было вовлечение гломерул, а не канальцев, как в исследовании Московского нефрологического центра.

При этом наряду со специфическим вирусным поражением сосудов клубочков в развитии ОПП участвовали неспецифические факторы – гипоксемия, вызванная тяжелой пневмонией, многочисленные фоновые заболевания – ХБП, АГ, сахарный диабет и нефротоксическое действие ЛС.

Выводы

1. Развитие острого почечного повреждения у больных ковид-19 и пневмонией имеет в своей основе множественные причины и факторы, среди которых идентифицированы варианты гуморального воспаления с

повышением в крови концентрации цитокина интерлейкина-6, острого септического воспаления с повышением уровня прокальцитонина, предтромботические изменения с увеличением концентрации Д-димера и разнообразные медикаментозные воздействия.

2. Возможная связь с развитием острого почечного повреждения у умерших от осложнений вирусной пневмонии пациентов выявлена при лечении диуретиком фуросемидом, бета-адреноблокатором метопрололом, антацидным препаратом омепразолом, антибиотиком класса цефалоспорины, полипептидный антибиотик полимиксин В, внутривенное введение растворов бикарбоната натрия, что предполагает наличие у данных препаратов нефротоксических свойств и ограничение их применения в лечении больных ковид-19 с признаками острого почечного повреждения и имеющейся симптоматикой хронической болезни почек. Признаки уменьшения риска развития острого почечного повреждения у больных с ковид-19 и вирусной пневмонией отмечены при введении в комплексную терапию таких лекарственных средств и препаратов, как противовирусные препараты фавипиравир, тоцилизумаб, антибиотики группы фторхинолоны, диуретики спиронолактон, торасемид, низкомолекулярный гепарин фондапаринукс, блокатор протонной помпы эзомепразол, препаратов из группы иАПФ и сартанов, и нестероидного противовоспалительного средства — парацетамола.

3. В период нарастания дыхательной недостаточности и гипоксии у 1/5 части больных с ковид-19 и пневмонией сохранялись ресурсы азотовыделительной функции почек, даже несмотря на указание в анамнезе хронического нефрологического заболевания, данные могут свидетельствовать о более сохранной азотовыделительной функции почек в начале стационарного лечения больных 1-й группы умерших в последствии от осложнений пневмонии.

4. По данным патоморфологического исследования почек больных умерших от осложнений ковид-19, вирусной пневмонии острого почечного повреждения наиболее частыми вариантами поражения почек и сосудов были артериоло-артерио-нефросклероз, атеросклероз почечных артерий и кисты ткани почек. Редкими вариантами поражения были некротический нефроз и острый некроз канальцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностике острых нарушений азотовыведения у пациентов с ковид-19 и пневмонией с целью повышения информативности и своевременности выявления острого почечного повреждения наиболее целесообразно применение исследований креатинина в крови и расчет показателей скорости клубочковой фильтрации с помощью калькуляторов СКФ или таблиц. Результаты оценки тяжести азотистых нарушений метаболизма пациентов с помощью определения только концентрации в крови мочевины не учитывают влияния факторов интоксикации и высокого катаболизма белков в организме и способны влиять на частоту гипердиагностики этого синдрома.

2. При назначении больным с COVID-19 инфекцией, осложненной пневмонией, комбинированной медикаментозной терапии для уменьшения риска развития острого почечного повреждения рекомендуется выбирать из имеющегося арсенала препараты, не оказывающие нефротоксического действия. В частности, следует ограничить длительность применения и используемые дозировки антисекреторного препарата ингибиторов протоновой помпы омепразола или заменить его эзомепразолом или препаратами из группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. При необходимости диуретической терапии рекомендуется избегать или ограничивать использование препарата антраниловой кислоты (фуросемид) и отдавать предпочтение диуретикам с эффектами неконкурентных антагонистов альдостерона (торасемид, спиронолактоны). Для терапии

сопутствующей артериальной гипертензии или эпизодов повышения артериального давления следует ограничивать использование ингибиторов АПФ и бета-адреноблокатора метопролола, способных негативно влиять на риск развития острого почечного повреждения.

3. Целесообразно при выборе препаратов жаропонижающего и анальгетического действия у больных с COVID- пневмонией использование препарата парацетамол. В то же время использование препарата из группы НПВС— аспирин может быть сопряжено с негативным влиянием препарата на показатели прогноза заболевания.

4. Пациентам с благоприятным исходом COVID- пневмонией, осложненной острой почечной недостаточностью, рекомендуется в подостром периоде заболевания проведение УЗДГ почечных артерий с оценкой объемного кровотока и учетом того обстоятельства, что нефроангиосклероз и атеросклеротические стенозы почечных артерий чаще всего являются предшественниками острого почечного повреждения при ковид-19 инфекции.

Сокращения, использованные в работе:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК — атеросклеротический кардиосклероз

АКШ — аорто-коронарное шунтирование

АК - аортальный клапан

АО — аорта

Анти-ГБМ-нефрит— обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ)

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время

Блокаторы-АП – блокаторы ангиотензин-2рецепторов

БАК — блокаторы медленных кальциевых каналов

БЦА — брахиоцефальные артерии

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная Организация здравоохранения

ГД — гемодиализ

ГПОД - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ДАД – диастолическое АД

ДН — дыхательная недостаточность

ЖКК -желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗЧМТ - закрытая черепно-мозговая травма

ЗПТ — заместительная почечная терапия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИЛ-6 — интерлейкин 6

ИФА — иммуноферментный анализ

КГ — коллапсирующий гломерулонефрит (нефропатия)

КТ — компьютерная томография
ЛА — легочная артерия
ЛДГ - фермент лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек сердца
МВС — мочевыводящая система
МКБ — мочекаменная болезнь
МКБ-Х — международная классификация болезней и причин смерти 10 пересмотра
МНО — международное нормализованное отношение
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОБП — острая болезнь почек
ОИН — острый интерстициальный нефрит
ОИТ — отделение интенсивной терапии
ОКН — острый канальцевый некроз
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов, скорректированный показатель
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП – острое почечное повреждение
гОПП — госпитальное острое почечное повреждение
вОПП — внебольничное острое почечное повреждение
пОПП — персистирующее острое почечное повреждение
тОПП — транзиторное почечное повреждение
уОПН — устойчивая острая почечная недостаточность
ПВ — протромбиновое время
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз

ПКТ — прокальцитонин
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
СРБ — С-реактивный белок
ТВ — тромбиновое время
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТМА — тромботическая микроангиопатия
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ТП — трансплантация почки
ТУР - трансуретральная резекция предстательной железы
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФК — функциональный класс
ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга
ХИНК — хроническая ишемия артерий нижних конечностей
ХБП - хроническая болезнь почек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХЛСН — хроническая легочно-сердечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ — церебро-васкулярная болезнь
ЭКМО — экстракорпоральная трансмембранная оксигенация
АСЕ-2 — рецептор ангиотензина -2

APOLI – аполипопротеин L1

CKD EPI, MDRD – формулы расчета скорости клубочковой фильтрации

sCr – концентрация креатинина в сыворотке крови

COVAN – ковид-19 ассоциированный нефрит

COVID-19 – вирусное респираторное заболевание вызванное коронавирусом

KDIGO - Клинические Практические Рекомендации по Острому Почечному Повреждению

FSGS – фокально-сегментарный гломерулосклероз

IgM, IgG— иммуноглобулины классов М и Джи

JAK 1,2,3, T4 K2 – ферменты семейства янус-киназ

JAK-STAT – сигнальный путь цитокинов в лимфоците

NL – соотношение нейтрофилы/лимфоциты в крови

RASi – блокаторы рецепторов ангиотензина 2

RT- PCR – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой

SARS-CoV-2 - вирусное респираторное заболевание вызванное коронавирусом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович Н.В., Л.И. Ткаченко, С.А. Кнышова, М.В. Титоренко, А.П. Лихачева. Особенности течения новой коронавирусной инфекции ковид-19 у пациентов с острым поражением почек и терминальной почечной недостаточностью. / Нефрология. Том 25. №6 ISSN 15616274. Nephrology. 2021. Vol. 25. №6, с.71-75. 2021УДК 578.834.1-06 : 616.61doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-71-75.
2. Батюшин М.М, Трубникова М.А. Е.И. Тарловская Е.И., Арутюнов Г.П., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Мельников Е.С., А.Г. Арутюнов А.Г. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов перенесших инфицирование SARS-COV-2» // Архив внутренней медицины. 2023. № 2. стр.116-128. DOI: 10.20514/2226- 6704-2023-13-2-116-128. УДК 616.61-002.2-06:616.98:578.834.1EDN: OUIMWB 2023. № 2.
3. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). МЗ РФ. Москва, 2020.
4. Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции Covid-19. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь / Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №1. – С. 7-23.
5. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. Авторы : Глазун Л.О., Полухина Е.В. Год: 2014 Издание: Видар-М. Страниц: 296. ISBN: 9785884291980 .
6. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. / Клин фармакол и тер 2020; 29(2): 21–29. 1 МГМУ им.Сеченова.

7. Диагностический ультразвук / Под ред. Зубарева А.В. – 1-е издание –М.: Реальное время, 1999.- 176 с.: ил.). (60).
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Бактериологический анализ мочи. Тип клинических рекомендаций: Правила проведения клинических лабораторных исследований. Москва, 2014. Федерация лабораторной медицины. ID: КЛД 8. URL: Разработчики: Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С. и др.
9. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а неконцентрация креатинина в сыворотке крови // Нефрология, 2004. Т.8, № 4, стр. 99-103. ISSN 1561-6274.
10. Методические рекомендации «Обеспечение COVID-19 готовности отделений лучевой диагностики». Рентгенологи против COVID-19. Сайт medradiology. moscov/recomendacii. МЗ РФ.2020. стр.29. Обеспечение COVID-готовности отделений лучевой диагностики. Авт. Н.В.Ледихова, В.А.Гомболевский, С.С.Федоров, И.М.Шулькин и др.
11. Овчинникова Я.В., Шапошник И.Т. Частота развития нефропатии больных гипертонической болезнью // Вестник ЮУрГУ. 2012. № 42.стр.124-128.УДК 616.12-008.331.1-06-06.616.61.
12. Рекомендации ООО «Артокс Лаб» (Беларусь) для использования у взрослых при коронавирусе . Таблица нормы кислорода в крови, сатурация при пневмонии у взрослых при коронавирусе.
13. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16 - №1 – С. 89-115.
14. Столяревич Е.С. и др. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, спецвып. – С. 46–55. Е.С. Столяревич , Н.Ф. Фролова , Л.Ю. Артюхина , В.В. Варясин.

15. Abdallah E, Helal B.A, Asad R, Hemida M, Nawar E, et.al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 / Saudi J Kidney Dis Transpl. 2021 Jan-Feb;32(1):84-91. doi: 10.4103/1319-2442.318551.
16. Alotaibi M, Ellis C, Wadhwani S, Peleg Y.J. A Rare Case of Granulomatous Interstitial Nephritis in a Patient With COVID-19. / Investig Med High Impact Case Rep. 2022 Jan-Dec; 10:23247096221114517. Doi: 10.1177/23247096221114517. PMID: 35906762 .
17. Baker R.J, Pusey Ch.D. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis / Nephrol Dial Transplant. 2004 Jan;19(1):8-11.doi: 10.1093/ndt/gfg464.
18. Bernardo J, Gonçalves J, Gameiro J, Oliveira J, Marques F, Duarte I, Branco C, Costa C, Carreiro C,Fonseca J.N, Braz S,and Lopes J.A. The impact of transient and persistent acute kidney injury in hospital mortality in COVID-19 patients / J Bras Nefrol.2022 Jul-Sep; 44(3): 310–320.Published online 2021 Dec 3. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2021 0123PMCID PMC9518614 PMID: 34874052
19. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson A.K., Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19 / Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 31;16(1):14-25. doi: 10.2215/CJN.09610620. Epub 2020 Nov 16.
20. Branco C.G, Duarte I, Gameiro J, Costa C, Marques F, Oliveira J, Bernardo J, Fonseca J.N, Carreiro C, Braz S, and Lopes J.A. Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19 / J Bras Nefrol. 2022 Jul-Sep; 44(3): 321–328.Published online 2021 Nov 10. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0071PMCID: PMC9518619PMID:34762092
21. Buob D, Decambron M, Gnemmi V, Frimat M, Hoffmann M, Azar R, Gheerbrant JD, Guincestre T, Noël C, Copin MC, Glowacki F. Collapsing glomerulopathy is common in the setting of thrombotic microangiopathy of the

- native kidney. / *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1321-1331. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.021. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27650730.
22. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. Observational Study. / *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615. -DOI -PMC-J Am Soc Nephrol.2021 Jan;32(1):151-160. doi: 10.1681/ASN.2020050615. Epub 2020 Sep 3.
23. Chan, L. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha, et al. // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* – 2021. - Vol. 32 - №1 – P. 151-160.
24. Chebli M, Shebly A, Kerbage G, El Zouki C.J, Hayek E, Salameh P, Rabi H, Hallit R, Hallit S. Clinical and laboratory factors associated with mortality among hospitalized patients with COVID-19 infection in Lebanon: A multicenter study. Multicenter Study / *PLoS One.* 2022 Dec 1;17(12): e0278393. doi: 10.1371/journal.pone.0278393. ECollection 2022.
25. Chebotareva, N. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients / N. Chebotareva, S. Berns, A. Berns, et al. // *Kidney research and clinical practice.* - 2021. – Vol. 40 - №2 – P. 241-249. PMID 34078024 PMCID: PMC8237114 DOI: 10.23876/j.krcp.20.128
26. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. // *Kidney Int.* 2017 Mar;91(3):683-690. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.038. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27927602 Clinical Trial.
27. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. / *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1150. [https:// doi.org/10.1038](https://doi.org/10.1038)]. Классификация острого почечного повреждения (ОПП) по KDIGO 2012.
28. de Abajo F.J, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, Laredo L, Laosa O. Use of renin-angiotensin-aldosterone system

inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study / *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1705-1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.Epub 2020 May 14.

29. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. // Preprint. medRxiv: 2020.03.04:20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>. *Nat Commun*. 2021 May 4;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1

30. Doher M.P, Torres de Carvalho F.R, Scherer P.F, Matsui T.N, Ammirati A.L, Caldin da Silva B, Barbeiro B.G, Carneiro F.D, Corrêa T.D, Ferraz L.J.R, Dos Santos B.F.C, Pereira V.G, Batista M.C, Monte J.C.M, Santos O.F.P, Bellomo R, Serpa Neto A, Durão M.S. Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Outcomes: A Single-Center Experience in Brazil / *Blood Purif*. 2021;50(4-5):520-530. doi: 10.1159/000513425. Epub 2020 Dec 18.PMID: 33341806.

31. El Nahid MS, Issac MSM, Sadek KM. Outcome of COVID-19 in Egyptian living-donor kidney transplant recipients and relation to maintenance immunosuppressive drugs: a pilot study. / *Sci Rep*. 2023 Nov 3;13(1):19002. doi: 10.1038/s41598-023-45750-8.PMID:37923735 Free PMC article.

32. Filev R, Rostaing L, Lyubomirova M, Bogov B, Kalinov K, Svinarov D. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in Bulgarian COVID-19 patients with or without chronic kidney disease / *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31988. doi: 10.1097/MD. 00000000000031988.PMID: 36482641.

33. Filev R, Rostaing L, Lyubomirova M, Bogov B, Krassimir Kalinov, Svinarov D . COVID-19 Infection in Chronic Kidney Disease Patients in Bulgaria: Risk Factors for Death and Acute Kidney Injury / *J Pers Med*. 2022 Oct 9;12(10):1676. doi: 10.3390/jpm12101676.

34. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study / J Am Soc Nephrol. 2020;31(9):2145–2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509.
35. Foré C.M., Ejerblad P, Lindblad J, P. Fryzek, P. W. Dickman, L. B. Signorello, L. Lipworth, C. G. Elinder, M. M. Zack, O. Nyren. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure // N Engl J Med. 2001 Dec 20;345(25):1801-8. doi: 10.1056/NEJMoa010323. Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. PMID: 11752356. DOI: 10.1056/NEJMoa010323.
36. Gabarre P., Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 / Intensive Care Med. 2020 Jul;46(7):1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9. Epub 2020 Jun 12.
37. Geevasinga N, Coleman P.L., Webster A.C., Roger S.D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Comparative Study / Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May;4(5):597-604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
38. George J.A, Khoza S. SARS-CoV-2 Infection and the Kidneys: An Evolving Picture. / Adv Exp Med Biol. 2021;1327:107-118. doi: 10.1007/978-3-030-71697-4_8. PMID 34279832
39. Gnanenthiran S.R, Borghi C, Burger D, Caramelli B, Charchar F, Chirinos J.A, Cohen J.B, Cremer A, Di Tanna G.L, Duvignaud A, Freilich D. Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension / J Am Heart Assoc. 2022 Sep 6;11(17):e02614. doi: 10.1161/JAHA.122.026143. Epub 2022 Aug 24.
40. Goel N, Jain D, Haddad D.B. COVID-19 and the Kidneys, Implications and Outcomes. / Iran J Kidney Dis. 2021 Jan;1(1):1-9. New Jersey Kidney Care, NJ, USA. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492298/> PMID:33492298
41. Gromyko V.N, Pilotovich V.S. Drug – induced nephropathy. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk / Mednovosti.by>journal.article=7690. 2016. – №6. –С. 49–52.

42. Guan, W.J. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, et al. // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382 – № 18 – P. 1708–1720.
43. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. / J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.PMID: 15141377
44. Heerspink HJ, Gao P, de Zeeuw D, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, Lonn E, Teo KT, Yusuf S, Mann JF. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. / Eur J Prev Cardiol. 2014 Mar; 21(3):299-309. doi: 10.1177/2047487313510678. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24191305 Clinical Trial.
45. Hsu C.M, Gupta S., Tighiouart H., Goyal N., Faugno A.J., et. al. Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19-Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study / Am J Kidney Dis. 2022 Mar; 79(3):404-416.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.11.004. Epub 2021 Dec 4.
46. <https://mag.103.by/zdorovje/108103-tablica-normy-kisloroda-v-krovi-saturacija-pri-pnevmonii-u-vzroslyh-pri-koronaviruse/>. Сентябрь 2022 г.
47. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C., Rodríguez LAG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population / Am. J. Kidney Dis.– 2005 – Vol.45, N3.– P.531–539. / Am J Kidney Dis 2005 Mar; 45(3):531-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005.
48. Hung A.M. Shah Sh.C, Bick A.G., Yu Z., Chen H-Ch., et.al.. Risk Variants, Acute Kidney Injury, and Death in Participants With African Ancestry Hospitalized With COVID-19 From the Million Veteran Program. / JAMA Intern Med. 2022 Apr 1;182(4):386-395. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8538.APOL1frican Ancestry Hospitalized With COVID-19 From the Million Veteran Program.

49. Husain-Syed F., J. Wilhelm, Sh. Kassoumeh, H-W. Birk, S. Herold, I. Vadász, H-D. Walmrath, J. A. Kellum, C. Ronco, and W. Seeger. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. // *Nephrol Dial. Transplant.* 2020 Jul; 35(7): 1271–1274. Published online 2020 Jul 20. doi: 10.1093/ndt/gfaa1PMCID: PMC7454800PMID: 32691068.
50. Izzedine H., I. Brocheriou, N. Arzouk, D. Seilhean, Ph. Couvert, Ph. Cluzel, M. Pha, O. Le Monnier, Sh. Varnous, F. Andreelli, Z. Amoura, A. Mathian . COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: a report of two cases and literature review / *Intern Med J.* 2020 Dec;50(12):1551-1558. doi: 10.1111/imj.15041.
51. Jewell P.D, Bramham K., Galloway J, Post F., Norton S, Teo J, et. al. Correction to: COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. / *BMC Nephrol.* 2021 Dec 6;22(1):403. doi: 10.1186/s12882-021-02617-2.
52. Khruleva Y., Zh. Kobalava, O. Arisheva, M. Efremovtseva, I. Garmash , M. Vatsik-Gorodetskaya, M. Al Jarallah, P. A. Brady, I Al-Zakwani, R. Rajan. Outcome and Risk Assessment in Hospitalized COVID-19 Patients with Elevated Transaminases and Acute Kidney Injury: A Single Center Study. / *Oman Med J.* 2022 Nov 30;37(6):e443. doi: 10.5001/omj.2022.98. eCollection 2022 Nov. Clinical .
53. Kiseleva A. V, Leskova A. V, Skvortsov V. V. Kidney pathology in COVID-19 patients / *Lechaschi Vrach.* 2022; 9 (25): 19-23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003.
54. Kissling S., S. Rotman, Ch. Gerber, M. Halfon, F. Lamoth, D. Comte, L. Lhopitallier, S. Sadallah, F. Fakhouri. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient / S. Kissling [et al.] // *Kidney Int.* – 2020 Jul. – Vol. 98, N 1. – P. 228–231. Case Reports. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):228-231. Doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006. Epub 2020 Apr 15.7.
55. Kodner Ch.M, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis / *Am Fam Physician.* 2003 Jun 15;67(12):2527-34.

56. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, Canetta P, Ratner LE, Marasa M, Gharavi AG, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. / J Am Soc Nephrol. 2020 Sep;31(9):1959-1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802. Epub 2020 Jul 17.PMID: 32680910.
57. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. /
58. Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, Jackson A, Beecham R, Veighey K, Cusack R, Richardson D, Grocott M, Levett D, Dushianthan A; Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID investigators. / BMC Nephrol. 2021 Mar 15;22(1):92. doi: 10.1186/s12882-021-02296-z.PMID: 33722189.
59. Markowitz G.S, Appel G.B, Fine P.L, Fenves A.Z, Loon N.R, Jagannath S, et.al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. Case Reports. / J Am Soc Nephrol. 2001 Jun;12(6):1164-1172.doi: 10.1681/ASN.V1261164.
- 60.Markowitz G.S, Fine P.L, Stack J.I, Kunis Ch.L, Radhakrishnan J,Palecki W, et.al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa) Case Reports / Kidney Int. 2003 Jul;64(1):281-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00071.x.15.
- 61.Markowitz G.S, Perazella M.A. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease / Clin Chim Acta. 2005 Jan; 351(1-2): 31-4/. Doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.005.14.
- 62.Matsumoto K, Prowle J.R. COVID-19-associated AKI / Curr Opin Crit Care. 2022 Dec 1;28(6): 630-637. doi: 10.1097 / MCC. 0000000000000988. Epub 2022 Oct 3.

63. Meliambro K, Li X, Salem F, Yi Z, Sun Z, Chan L, Chung M, Chancay J, Vy HMT, Nadkarni G, Wong JS, Fu J, Lee K, Zhang W, He JC, Campbell KN. Molecular Analysis of the Kidney From a Patient With COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy. / *Kidney Med.* 2021 Jul-Aug;3(4):653-658. doi: 10.1016/j.xkme.2021.02.012. Epub 2021 Apr 28. PMID: 339420
64. Mohamed M.M.B., I. Lukitsch, A. E. Torres-Ortiz, J. B. Walker, V. Varghese, C. F. Hernandez-Arroyo, M. Alqudsi, J. R. LeDoux, J. C. Q. Velez. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans / M. M. B. Mohamed [et al.] // *Kidney360.* – 2020 Jul. – Vol. 1, N 7. – P. 614–622. Observational Study
65. Muriithi A.K, Leung N, Valeri A.M, Cornell L.D, Sethi S, Fidler M.E, Samih H Nasr S.H. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series / *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct; 64(4): 558-66. doi: 10.1053 / j.ajkd.2014.04.027. Epub 2014 Jun 11.
66. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. / *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):747-764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33060844"
67. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Rep.* 2020 May 4;5(6):759-761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030. eCollection 2020 Jun. PMID: 32368701.
68. Nowak P.J, Forycka J., Cegielska N, Harendarz K. Glucocorticoids Induce Partial Remission of Focal Segmental Glomerulosclerosis but Not Interstitial Nephritis in COVID-19 Acute Kidney Injury in an APOL1 Low-Risk Genotype White Patient. / *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933462-1–e933462-12. Published online 2021 Nov 2. doi: 10.12659/AJCR.933462. PMCID: PMC8574165 PMID: 34727096
69. Nystrom SE, Li G, Datta S, Soldano KL, Silas D, Weins A, Hall G, Thomas DB, Olabisi OA. JAK inhibitor blocks COVID-19 cytokine-induced

JAK/STAT/APOL1 signaling in glomerular cells and podocytopathy in human kidney organoids. / JCI Insight. 2022 Jun 8;7(11):e157432. Doi: 10.1172 / jci.insight.157432.PMID: 35472001 F.

70. Osterziel KJ, Dietz R, Kübler W. Therapy of heart failure with angiotensin converting enzyme inhibitors. Effects on renal function. / Dtsch Med Wochenschr. 1989 Jul 7;114(27):1082-5. doi: 10.1055/s-2008-1066721.PMID: 2661192 Review. German.

71. Palavras M.J, Faria C, Fernandes P, Lagarto A, Ponciano A, Alçada F, Banza M.J. The Impact of the Third Wave of the COVID-19 Pandemic on the Elderly and Very Elderly Population in a Tertiary Care Hospital in Portugal. / Cureus. 2022 Feb 27;14(2): e22653. doi: 10.7759/cureus.22653. eCollection 2022. Feb. PMID: 35371715.

72.Pazhayattil G.S, Shirali A.C. Drug-induced impairment of renal function // Int. J. Nephrol. Renovasc. Disease.– 2014.– N7.– P.457–468. Review / Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Dec 12; . 7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747. ECollection 2014.

73.Pei G., Zh. Zhang, J. Peng, L. Liu, Ch. Zhang, Ch. Yu, Z. M. Huang, W. Liu, Y. Yao, R. Zeng, G. Xu. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia / G. Pei [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020 Jun. – Vol. 31, N 6. – P. 1157–1165./ J Am Soc Nephrol. 2020 Jun;31(6):1157-1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276. Epub 2020 Apr 28.

74. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, Kisselev S, Gharavi A, Canetta P. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection / Kidney Int Rep.2020 Apr 28;5(6):940-945. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017. eCollection 2020 Jun.

75. Perazella M.A, Markowitz G.S. Drug-induced acute interstitial nephritis / Nat Rev Nephrol.2010 Aug; 6(8):461-70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.Epub 2010 Jun1.

76. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update / Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):689-706. Doi: 10.1517/14740338.4.4.689.
77. Perneger T.V., P.K. Whelton, M. J. Klag. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs / N Engl J Med.1994 Dec 22;331(25):1675-9. doi: 10.1056/NEJM199412223312502. Welch Center for Prevention, Epidemiology, and Clinical Research, Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore. PMID: 7969358.DOI: 10.1056/NEJM199412223312502.
78. Pethő ÁG, Kevei P, Juha M, Kóczy Á, Ledó N, Tislér A, Takács I, Tabák ÁG. The impact of COVID-19 infection before the vaccination era on the hospitalized patients requiring hemodialysis: a single-center retrospective cohort. / Ren Fail. 2023;45(2):2251593. doi: 10.1080/0886022X.2023.2251593. Epub 2023 Sep 21.PMID: 37732362 Free PMC article.
79. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, Mercadal J, Castro P, Sandoval E, Andrea R, Fernández J, Badia JR, Soriano A, Poch E; Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. Hospital Clínic Critical Care COVID-19 working group (CCCC). / J Nephrol. 2021 Apr;34(2):285-293. doi: 10.1007/s40620-020-00918-7. Epub 2021 Jan 2.
80. Pitre T, Dong AHT, Jones A, Kapralik J, Cui S, Mah J, Helmeczi W, Su J, Patel V, Zia Z, Mallender M, Tang X, Webb C, Patro N, Junek M, Duong M, Ho T, Beauchamp MK, Costa AP, Kruisselbrink R, Tsang JLY, Walsh M. Can. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study / J Kidney Health Dis. 2021 Jul 11;8:20543581211027759. doi: 10.1177/20543581211027759. eCollection 2021.PMID: 34290876.
81. Rahimzadeh H,H, Kazemian S, Rahbar M, Farrokhpour H,Montazeri M, Kafan S, Salimzadeh A. The Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19: Data from a Large Cohort in Iran /

- Kidney Blood Press Res. 2021;46(5):620-628. doi: 10.1159/000517581. Epub 2021 Jul 27.
82. Robbins-Juarez, S.Y. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: A systematic review and meta- analysis / S.Y. Robbins-Juarez, L. Qian, K.L. King, et al. // Kidney International Reports. – 2020. – Vol. 5 - №8 – P. 1149–1160.
83. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / Lancet Respir Med. 2020 Jul;8(7):738-742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0. Epub 2020 May 14.
84. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. Case Reports / Kidney Int .2001 Aug; 60 (2):804-17. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002804.x.
85. Sabaghian T, Honarvar M, Safavi-Naini SAA, Sadeghi Fadaki AS, Pourhoseingholi MA, Hatamabadi H. Effect of Electrolyte Imbalance on Mortality and Late Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients. / Iran J Kidney Dis. 2022 Jul;16(4):228-237.
86. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. // Am J Epidemiol. 2006 Nov 1;164(9):881-9. doi: 10.1093/aje/kwj331. Epub 2006 Sep 27.PMID: 17005625.
87. Schoolwerth, A.C., D A Sica, B J Ballermann, C S Wilcox; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. 27. Guideline. / Circulation. 2001 Oct 16;104(16):1985-91. doi: 10.1161/hc4101.096153.PMID: 11602506. DOI: 10.1161/hc4101.096153 .
88. Schrier R.W., Wei Wang . Acute renal failure and sepsis. / N Engl J Med.2004 Jul 8;351:159-69. doi: 10.1056/NEJMra032401. Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver 80262, USA.

89. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, Khanin Y, Madireddy V, Larsen CP, Jhaveri KD, Bijol V; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. / J Am Soc Nephrol. 2020 Sep;31(9):1948-1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32660970.
90. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, Aggarwal V, Usman I, Kisselev S, Gharavi AG, Kanwar Y, Quaggin SE. COVID-19-Associated Glomerular Disease. / J Am Soc Nephrol. 2021 Jan;32(1):33-40. doi: 10.1681/ASN.2020060804. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33214201
91. Silver, S.A. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients / S.A. Silver, J. Long, Y. Zheng, et al. // Journal of Hospital Medicine. –2017. – Vol. 12 - №2 – P. 70-76.
92. Simpson I.J, Marshall M.R, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases / Nephrology (Carlton). 2006 Oct;11(5):381-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x.
93. Sivkov AV, Koryakin AV, Sinyagin A et al. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. / Experimental and clinical urology. 2020; 2: 18–23.
94. Su H., Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. // Kidney Int. – 2020. – Vol. 98. – N 1. – P. 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
95. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Portolés J. We must evaluate the previous kidney damage in the acute kidney failure due to COVID-19/ /.Nefrologia. 2022 Sep-Oct;42(5):615-616. doi: 10.1016/j.nefro.2021.06.003. Epub 2021 Aug 12. PMID:34391610.
96. Temporary recommendations. Prevention, diagnosis and treatment new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). Ministry of Health of the Russian Federation. Russia. Moscow. МЗ РФ. Москва, 2022.

97. Terano C, Ishikura K, Miura M, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Honda M. Incidence of and risk factors for severe acute kidney injury in children with heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors./ *Eur J Pediatr*. 2016 May;175(5):631-7. doi: 10.1007/s00431-015-2680-8. Epub 2015 Dec 21.PMID: 26687571
98. Thakur, V. Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations / V. Thakur, R.K. Ratho, P. Kumar, et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10 - №3 – P. 446.
99. Vishwajeet V., H. Krishna, S. Ghatak, P. A. Elhence, S. Ambwani, Sh. B. Varthya. Renal Histopathological Changes in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. / *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021 Nov-Dec;32(6):1523-1544 doi: 10.4103/1319-2442.352410.
100. Volbeda M, Jou-Valencia D, van den Heuvel MC, Zijlstra JG, Franssen CFM, van der Voort PHJ, Moser J, van Meurs M. Acute and chronic histopathological findings in renal biopsies in COVID-19. / *Clin Exp Med*. 2022 Nov 18:1-12. doi: 10.1007/s10238-022-00941-x. Online ahead of print.PMID: 36396750.
101. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes Acute Kidney Injury./ *Clin.J.Am. Soc. Nephrol*. 3; 844-861; 2008.
102. Wainstein M, MacDonald S, Fryer D, Young K, Balan V, Begum H, Burrell A, Citarella BW, Cobb JP, Kelly S, Kennon K, Lee J, Merson L, Murthy S, Nichol A, Semple MG, Strudwick S, Webb SA, Rossignol P, Claire-Del Granado R, Shrapnel S; Use of an extended KDIGO definition to diagnose acute kidney injury in patients with COVID-19: A multinational study using the ISARIC-WHO clinical characterisation protocol. / *ISARIC.PLoS Med*. 2022 Doi: 10.1371 // *journal.pmed*.1003969. ECollection 2022. *PLoS Med*. 2022 Apr 20;19(4):e1003969.
103. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y. et, al, Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116

Hospitalized Patients from Wuhan, China. / *Am J Nephrol*. 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471. Epub 2020 Mar 31.

104. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. The Weekly Epidemiological Update provides an overview of the global, regional and country-level COVID-19 cases and deaths, highlighting key data and trends; as well as other pertinent epidemiological information concerning the COVID-19 pandemic. Who.int. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 11 March 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Accessed March 2020

105. Wu H., Ch. P. Larsen, C. F. Hernandez-Arroyo, M.M.B. Mohamed, T. Caza, M. Sharshir, A. Chughtai, L. Xie, J. M. Gimenez, T. A. Sandow, M. A. Lusco, H. Yang, E. Acheampong, I. A. Rosales, R. B. Colvin, A. B. Fogo and J. C. Q. Velez. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL1 High-Risk Genotype / *JASN*. August 2020, 31 (8) 1688-1695; DOI:<https://doi.org/10.1681/ASN.2020050558>.

106. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, Ma J, Zhou Y, Chen G, et.al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. / *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):2205-2221. doi: 10.1681/ASN.2020040426. Epub 2020 Aug 21.

107. Yu Y, Ge H, Wang X, Huang Z, Chen L, Ha Y, Jiang D. A survey on acute kidney injury in severely and critically ill COVID-19 patients without chronic kidney disease. / *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6198-6207. doi: 10.21037/apm-20-2170. Epub 2021 May 17.

108. Zahid U, Ramachandran P, Spitalewitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, Mikhalina G, Sherazi A, Narh JT, Khattar P, Bedi P. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. /

Am J Nephrol. 2020;51(10):786-796. doi: 10.1159/000511160. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33011717.

109. Zahid, U. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications / U. Zahid, P. Ramachandran, S. Spitalewitz, et al. // American journal of nephrology. – 2020. - Vol. 51 - №10 – P. 786-796.

110. Zheng X., H. Yang, X. Li, H Li, Lingyi Xu, Qi Yu, Y. Dong, Y. Zhao, J. Wang, W. Hou, X. Zhang, Y. Li, F. Hu, H. Gao, J. Lv, Li Yang. Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. // Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Nov 6;15(11):1549-1556. doi: 10.2215/CJN.04780420. Epub 2020 Sep 17.