

*На правах рукописи*

**ДЖЕКСЕМБЕКОВ АЛДАР ГАБИТОВИЧ**

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

3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025 г.

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии им Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Теплова Наталья Вадимовна** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Прохорович Елена Адамовна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры.

**Барышникова Галина Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра семейной медицины и терапии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБЗУ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на сайте организации: [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

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) [<https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports>]. Изначально COVID-19 рассматривалась как преимущественно респираторная инфекция, смертность, которая связана с прогрессированием дыхательной недостаточностью [W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu-2020]. В настоящее время COVID-19 признается мультисистемным заболеванием с широким спектром проявлений [V. Thakur, R.K. Ratho, P. Kumar, 2021]. 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 [L.Chan, K.Chaudhary, A.Saha,-2021, S.Y. Robbins-Juarez, L. Qian, K.L. King - 2020, U. Zahid, P. Ramachandran, S. Spitalewitz,- 2020]. По данным международных 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) [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, Claure-Del Granado R, Shrapnel S-2020].

Частота острой почечной недостаточности (ОПН), по данным крупных обсервационных исследований и мета-анализов, колеблется в пределах 28-34% у стационарных пациентов и 46-77% в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M-2008].

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 [Temporary recommendations. Prevention, diagnosis and treatment new coronavirus infection (COVID-19)-2022, Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)-2020].

### **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 мочевой 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, клинико-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 фurosемида являются основанием для применения при лечении отечного 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 отечного синдрома у таких больных в имеющиеся стандарты лечения.

Установлен факт предпочтения действия на ренин-ангиотензиновую систему, гипотензивным препаратам из класса ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 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 функцией 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 клубочек, позволяет считать обследованных больных особой московской субпопуляций ковидных больных, отличной от той, что была обследована в московском нефрологическом центре и где было выявлено преимущественно ковидным поражением канальцев почек.

#### **Основные 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 нефротокическое 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 имеющимися кистозным изменениями их паренхимы. Редким вариантом поражения при развитии у них ОПП являются некротические формы нефроза и острого некроза почечных канальцев.

#### **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.

**Диссертационная работа апробирована** на совместной конференции сотрудников кафедры, сотрудников Городской клинической больницы № 71 им. М.Е. Жадкевича и сотрудников Российской детской клинической больницы 25 сентября 2025 года.

**Степень достоверности** 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.

**Публикации.** Опубликовано 7 работ, 5 работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 110 источников, из них 14 отечественных и 96 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 12 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** 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 летальным исходом в стационаре.

**Группа 2:** 77 пациентов с достоверными признаками острого почечного повреждения: повышение уровня сывороточного креатинина в 1,56-6,64 раза и нарушениями мочевыведения – 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 мочевыделения.

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. 1.).

Таблица 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)	$65,8 \pm 5,9$	$70,1 \pm 7,8$	$66,2 \pm 5,4$
женщины	56	43	23
Средний возраст женщин (годы)	$66,5 \pm 6,2$	$72,5 \pm 7,4$	$69,9 \pm 6,8$

Методы исследования включали:Лабораторные показатели: ПЦР-диагностика COVID -19, концентрация креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ по формуле Кокрофта–Голта), уровень мочевой кислоты, концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6), концентрацию прокальцитонина (ПКТ), иммуноглобулины (IgM, IgG)

Инструментальные методы: мультиспиральная компьютерная томография легких, Ультразвуковое исследование почек и органов мочевыводящей системы и морфологическое исследование почек.

Оценка терапии: учитывалась патогенетическая и симптоматическая терапия.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов Excel и Statgraphics. Для оценки достоверности различий применялись t-критерию Стьюдента,  $\chi^2$ -критерий Пирсона и точный тест Фишера, нормальность распределения – по критерию Шапиро-Уилки. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат.

### Результаты собственных исследований

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 нарастили. 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.2)

Таблица 2. Частота развития и стадии ОПП в 3-х группах исследованных больных с ковид-19 и пневмонией (до и после госпитализации)

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

Продолжение таблицы 2.

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.2, несмотря на преимущество в количестве больных с ХБП в 3-й 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.

Частота развития и стадии ОПП в 3-х группах исследованных больных с ковид-19 и пневмонией

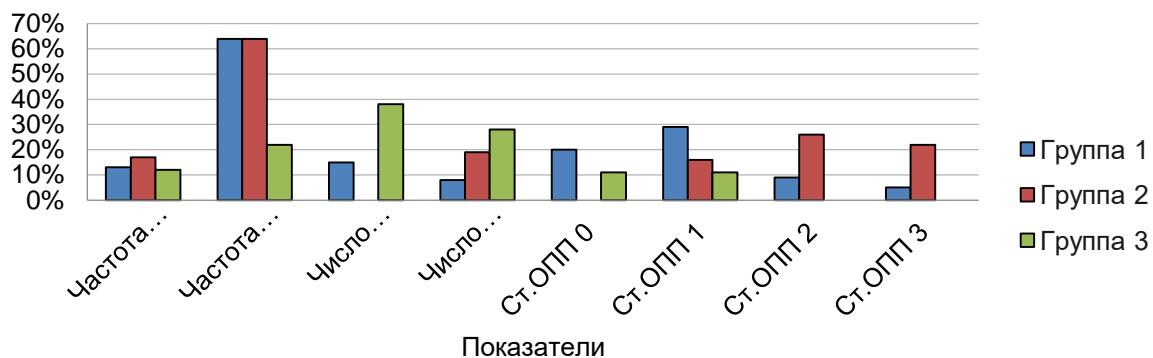


Рисунок 1. Частота развития острого почечного повреждения (в процентах) в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (группа 1 – умершие без ОПП, группа 2 - умершие с ОПП, группа 3- выписанные).

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. 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 C1)	32 (42.7%)	8 (10.4%)	5 (7.8%)	p1-2<0,001; p2-3>0,05; p1-3<0,001

Продолжение таблицы №3

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

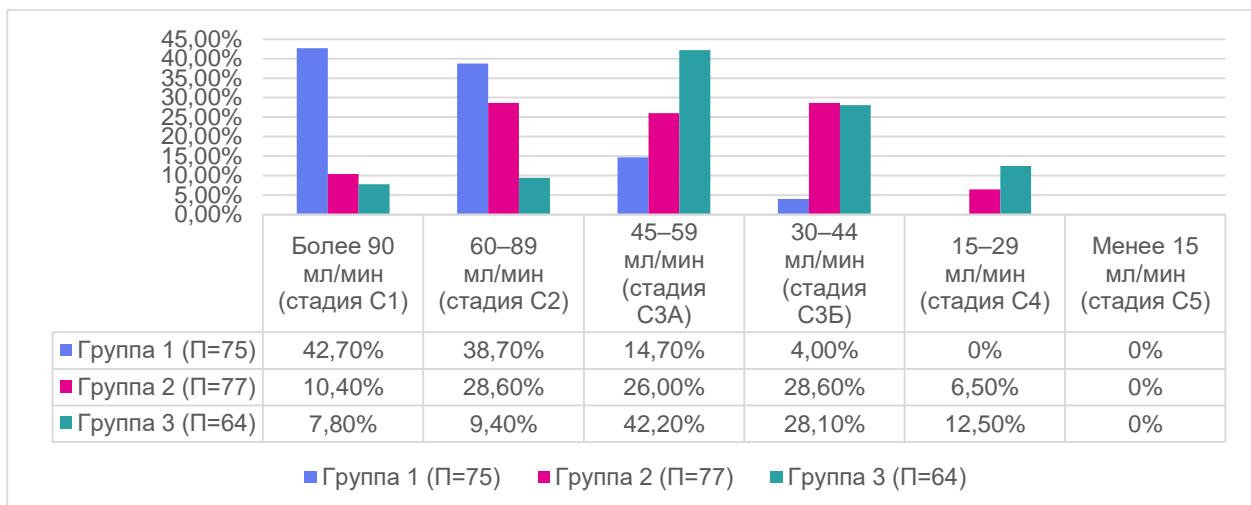


Рисунок 2. Стадии ХБП в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией в фазе развития ОПП или ухудшения азотовыделительной функции почек (частота в процентах).

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. Стадия ХБП С<sub>2</sub> 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 С4 достоверно чаще наблюдалась во 2 (в 6,5%) и в 3 группах (12,5%), чем у больных 1-й группы ( $p1-2<0,1$ ;  $p1-3<0,01$ ). 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. 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 показатели 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%).

Нами рассчитан показатель соотношение концентрации альбумина в плазме крови и креатинина, используемого для ранней диагностики и оценки прогрессирования хронической болезни почек (табл.4). Патологически низкие значения концентрации альбумина при поступлении пациентов в стационар реже всего диагностировались у больных в 3-й группе – в 37,5%, в отличии 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 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%)	$p_{1-2}>0,05$ ; $p_{1-3}>0,05$ ; $p_{2-3}<0,01$
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%)	$p_{1-2}>0,05$ ; $p_{1-3}>0,05$ ; $p_{2-3}<0,05$
Альбумин 34–36,3 г/л	7 (9%)	5 (6,5%)	13 (23,3%)	$p_{1-2}>0,05$ ; $p_{1-3}>0,05$ ; $p_{2-3}<0,05$
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%)	$p_{1-2}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}>0,05$

Продолжение таблицы №4

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. 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.

В трех группах больных частота двухстороннего поражения легких по данным инструментальной диагностики составляла 91-97%. Частота одностороннего поражение 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%; p1-2<0,02) и 3-й группы (на 41,7%; p2-3<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% (p1-2>0,05) превышало показатель 2-й группы и на 33,5% (p1-3<0,001) показатель 3-й группы.

Как представлено в таблице 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 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%)	p1-3<0,05 p2-3<0,05
КТ-2	23(30,7%)	21(22,3%)	30(46,9%)	P1-3<0,05 p2-3<0,05
КТ-3	38(50,7%)	41(53,2%)	11(17,2%)	p1-3<0,01 p2-3<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.

Ультразвуковое исследование почек (рис 3) 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.

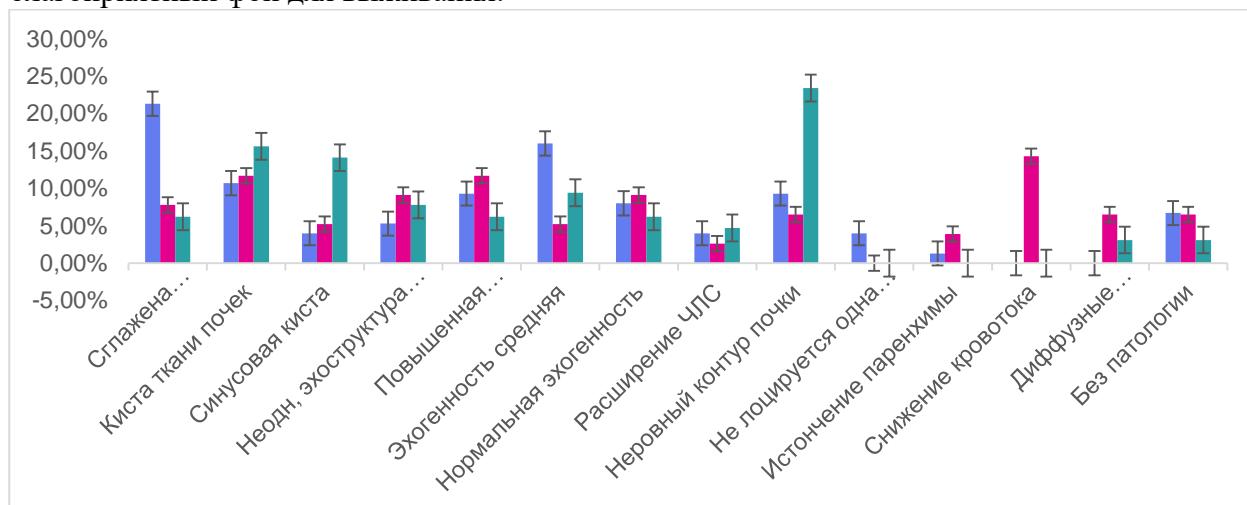


Рисунок 3. Частота изменений при УЗИ почек в 3-х группах больных с ковид-19 и пневмонией (в%).

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 4). 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 хронических пиелонефрит, а также 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.



Рисунок 4. 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.

#### **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 макроаномалий
- 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) Гепаторенальный синдром
- Оsmатический нефroz- гипертонические растворы

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,  $p1-2>0,05$ ) и одновременно не способствовал выживаемости пациентов, вследствие слабого противовирусного действия.

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

Таблица 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 фавипиравир, 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% ( $p≤0,05$ ). 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 фавипиравир. 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.

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.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 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% ( $p <0,05$ ).

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.8., так же чаще в 3-й группе назначали дексаметазон.

Таблица 8. Виды стероидных гормонов, применяющиеся 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

Продолжение таблицы №8

1.Дексаметазон Доза 8-16 мг	n=30 (40%)	36 (46,8%)	27 (42,2%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05
Доза 20-64 мг	28 (37,3%)	21 (27,3%)	9 (14,1%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05
2.Преднизолон Доза 30-60 мг	2 (2,7%)	4 (5,2%)	11 (17,2%)	p1-2<0,05, p1-3≤0,05, p2-3≤0,05

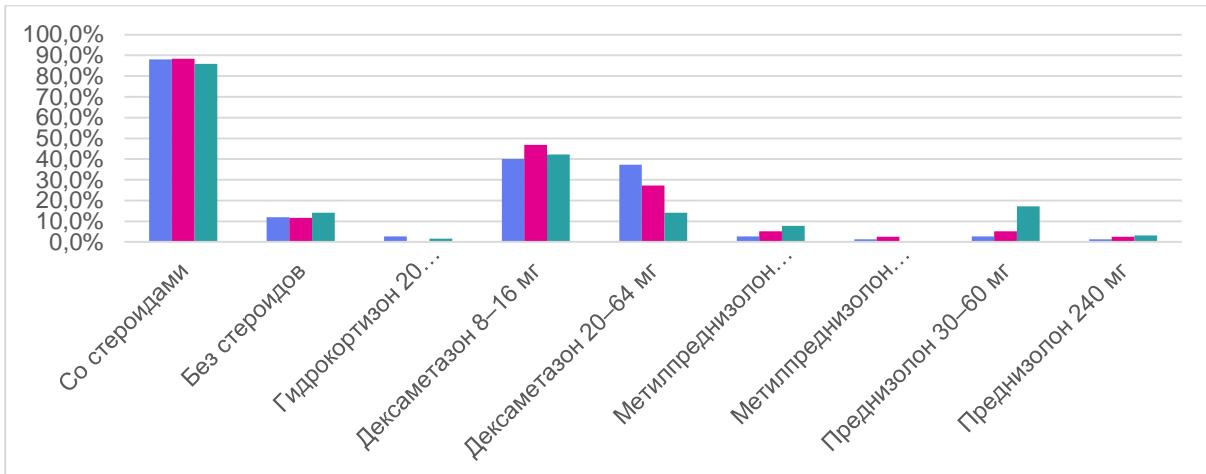


Рисунок 5. Частота назначения (в %) стероидных гормонов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.

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 ( $p2-3>0,05$ ), 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 6)

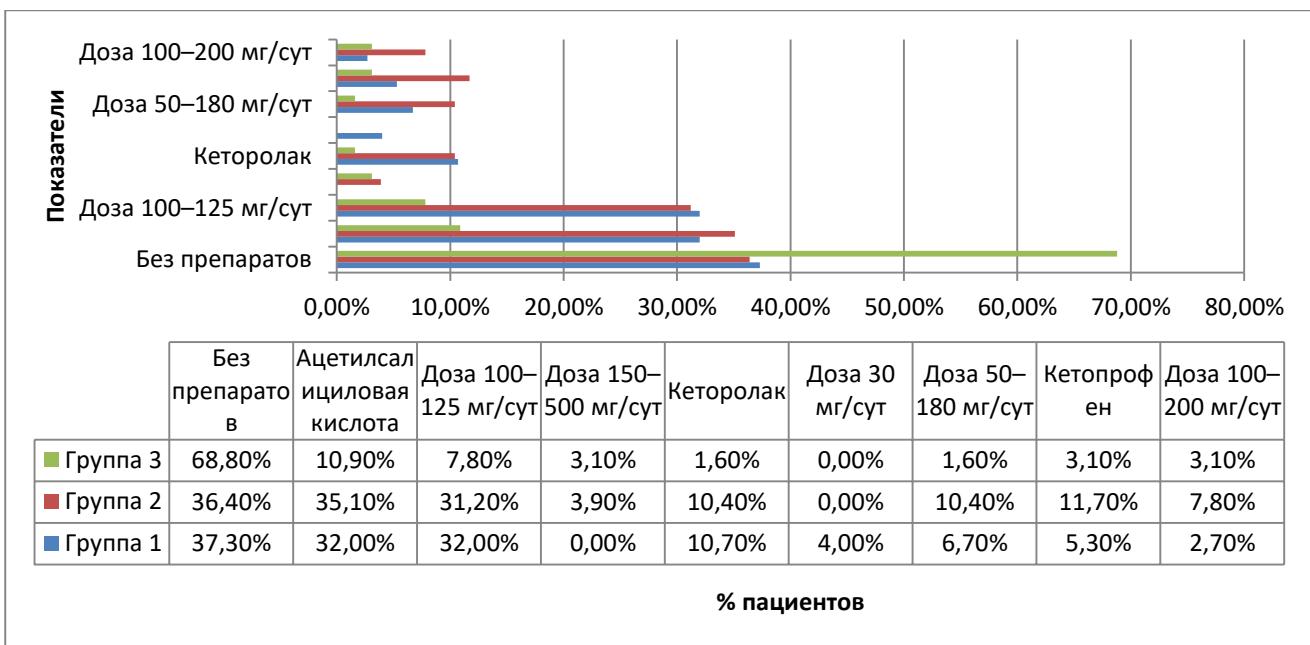


Рисунок 6. Наиболее часто назначавшиеся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.

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% ( $p < 0,03$ ).

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 выпущенных больных, различие достоверно ( $p < 0,05$ ), (рис 7).

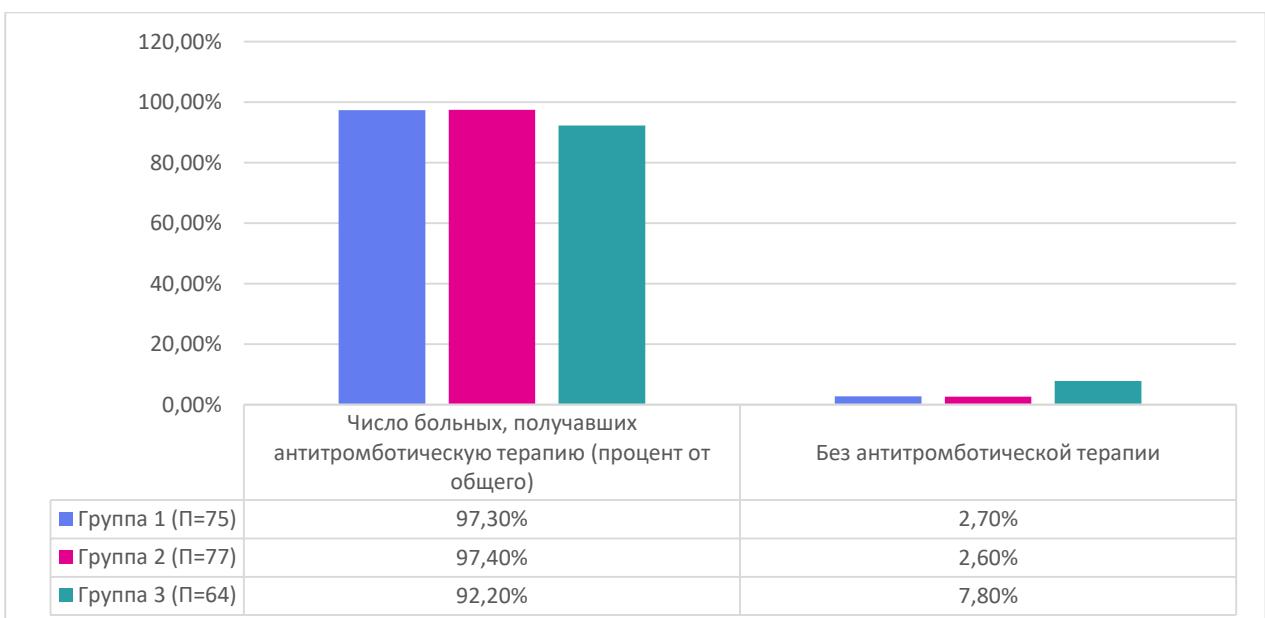


Рисунок 7. Характер терапии препаратами из группы антитромботических в растворах (в/м, в/в) в 3-х группах пациентов с ковид-19 и пневмонией.

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 фондапаринука имело связь с вероятностью снижения риска развития ОПП. Так, в 1-й группе умерших больных частота приема фондапаринука была достоверно выше, чем во 2-й группе умерших больных с ОПП, в среднем на 24,2% (различие достоверно;  $p <0,03$ ). 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 9. Антисекреторные препараты, примененные при лечении 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%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05
1.Омепразол (20 мг)	56 (77,8%)	71 (97,2%)	55 (94,8%)	p1-2<0,01, p1-3>0,05, p2-3>0,05
2.Рабепразол(20 мг)	5 (6,7%)	1 (1,3%)	0	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>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

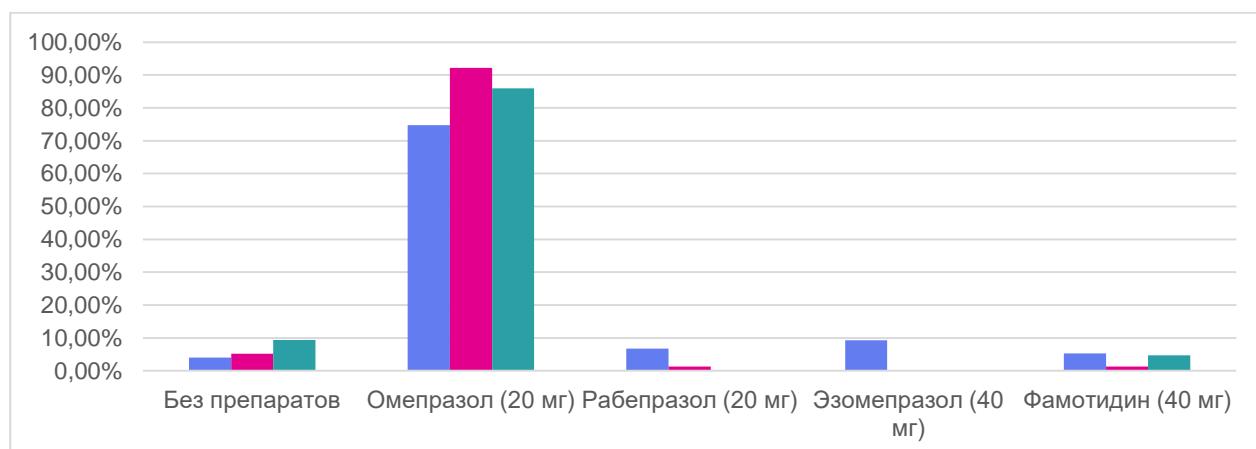


Рисунок 8. Виды и частота назначения антацидных препаратов в 3-х группах больных ковид-19 и пневмонией.

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% ( $p < 0,05$ ).

Анализ использования бета-адреноблокаторов позволил допустить, что и с применением могут быть связан положительное влияния выживаемости 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.

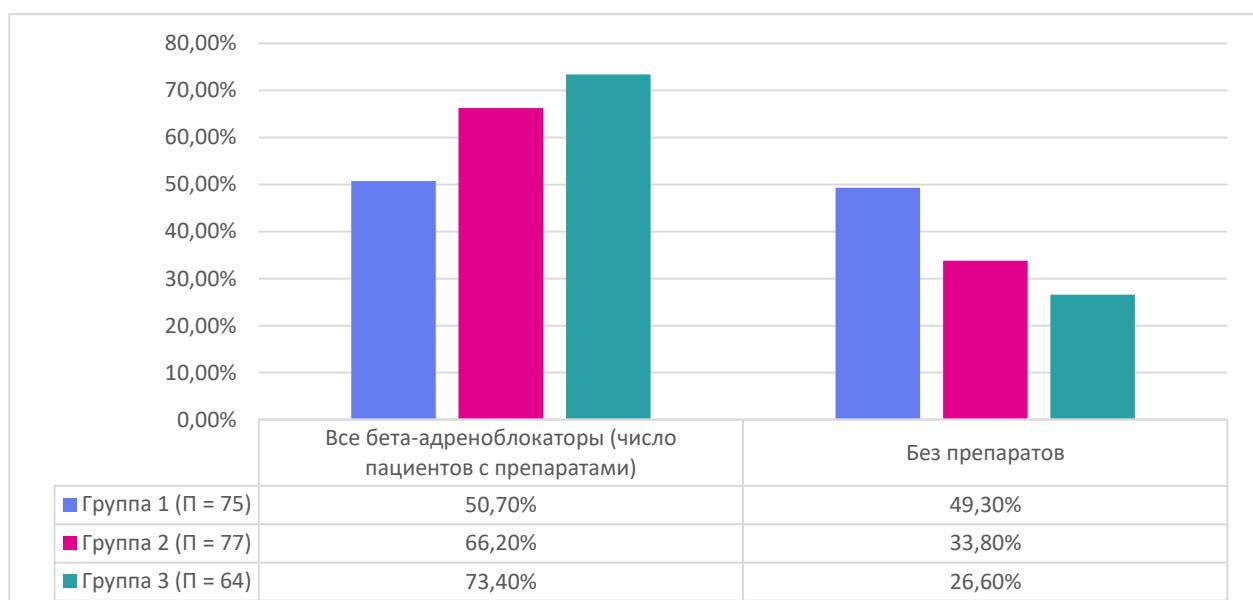


Рисунок 9. бета-адреноблокаторов примененные для лечения больных ковид-19 и пневмонией в 3-х выделенных группах.

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. 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.

Таблица 10. Диуретики, использованные при лечении 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%)	p1-3<0,001; p2-3 <0,01
Спиронолактон	9 (28,9%)	5 (10,4%)	10 (25,9%)	p1-2≤0,05 p2-3>0,2
Торасемид	7 (13%)	7 (15%)	12 (30%)	p1-3<0,05 p2-3<0,05
фуросемид	21 (38,7%)	31 (64,5%)	8 (20,3%)	p1-2<0,03 p2-3<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 назначение 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.

Растворы электролитов и глюкозы в анализируемых 3-х группах пациентов с ковид-19 и пневмонией назначались с частотой от 61% до 67,2% (табл. 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 объем зависимым и без достоверных различий наблюдался у пациентов, получавших бикарбонат в количестве и менее 400 мл в сутки и больше этого объема.

Таблица 11. Использованные 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
Без растворов	27 (36%)	30 (39%)	21 (32,8%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05
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%)	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p2-3>0,05

Продолжение таблицы №11

Раствор бикарбоната натрия 4%-200мл	11 (14,7%)	35 (45,5%)	4 (6,2%)	p1-2 <0,001; p1-3>0,05, p2-3 <0,001
Трисоль (натрий хлор -5 г, калий хлор-1 г, бикарбонат натрия-4 г)	25 (33,3%)	41 (53,2%)	10 (15,6%)	p1-2 <0,05, p1-3 <0,05, p2-3 <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.

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 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 ( $p <0,03$ ).

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.13.

Таблица 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 (120–134 ммоль/л)	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
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.

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. 14). При этом во 2-й группе больных с ОПП отмечалась самая низкая частота нормальных значений концентрации этого электролита.

Таблица 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

Продолжение таблицы №14

2. Средняя минимальная концентрация (низкие, <1,28 ммоль/л)	$1,19 \pm 0,09$ (0,90–1,27)	$1,20 \pm 0,07$ (0,98–1,27)	$1,19 \pm 0,08$ (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)	$1,29 \pm 0,01$ (1,28–1,32)	$1,28 \pm 0,01$ (1,28–1,32)	$1,30 \pm 0,01$ (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 увеличение 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 выздоравливанию 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.

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 M 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 формирование иммунитета к этой инфекции.

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 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.

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 изменился, 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 ( $p<0,01$ ).

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 ПКТ > 5 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 ( $p2-3<0,05$ ). 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.

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.

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% ( $p <0,03$ ). 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 fazу образования кровяного тромбопластина, 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 тромбопластина, 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 также 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 fazу 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.

## **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 гистопатологические изменения в почках демонстрируют неоднородную картину. В процессе нашего исследования выявились 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, предромботические 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 цефолосорины, полипиптидный 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 уменьшение риска развития острого почечного повреждения у больных с ковид-19 и вирусной пневмонией отмечены при введение 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 и АПФ 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 Н2-гистаминовых рецепторов. При необходимости диуретической терапии рекомендуется избегать или ограничивать использование препарата антраксиловой 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— аспирина 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  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
АЧТВ — активированное частичное тромболастиновое время  
ВОЗ - Всемирная Организация здравоохранения острое почечное повреждение  
ДАД – диастолическое АД  
ЗПТ — заместительная почечная терапия  
МВС — мочевыводящая система  
МНО — международное нормализованное отношение  
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
ОИТ — отделение интенсивной терапии  
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

ПВ — протромбиновое время

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТВ — тромбиновое время

УЗИ — ультразвуковое исследование

УЗДГ — ультразвуковая доплерография

ХБП - хроническая болезнь почек

RT-PCR – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

*в рецензируемых изданиях:*

1. Джексембеков А.Г. Современные принципы лечения артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек и гломерулонефритом/ Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Артамонова Н.Г., Червякова Г.А., Джексембеков А.Г./Медицинский алфавит. -2021. -№4. -с. 12-16.
2. Джексембеков А.Г. Характер преморбидной патологии и тяжесть течения covid-19 у молодых больных возрастной категории 16-30 лет в перепрофилированных стационарах по данным ретроспективного исследования/ Е.М. Евсиков, Н.В. Теплова, К.И. Баирова, А.Г. Джексембеков// Лечебное дело. -2022. -№2. -с. 29-37.
3. Джексембеков А.Г. Нарушения гемостаза, тромбозы и тромбоцитопении у больных COVID-19 и пневмонией с осложненным острым почечным повреждением течением заболевания/ Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Гульбекова О.В., Джексембеков А.Г., Далакян, Д.Ю. //Медицинский алфавит. -2024. -№14. -с. 43-53.

*В других изданиях:*

4. Dzheksembekov A.G. Drug -induced causes of renal damage and dysfunction in patients with complicated COVID-19. Teplova N.V., Bairova K.I., Evsikov E.M., Dzheksembekov A.G., Melnichenko A.S. Review // Qeios, CC-BY – Article, March, 7,2023, ph.1-19. /Open Peer Review on Qeios. Qeios ID: MN2G71 – <https://doi.org/10.32388/MN2G71> .19/19
5. Dzheksembekov A.G. The nature of kidney damage causing the development of acute renal failure in patients with COVID-19 (according to morphological studies) Teplova N.V., Evsikov E.M., Bairova K. I., Dzheksembekov A.G., Melnichenko A.S. // Open Access CC BY <https://doi.org/10.32388/GUZ1GS>.© September 12.2023.pp.1-15. Qeios Ltd. London (UK). ISSN 2632-3834|Indexed in Google Scholar|Archived in Portico and The British Library.