

Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода

М.Л. Зубкин^{1,2,3*}, И.Г. Ким^{1,2}, Н.Ф. Фролова², А.И. Ушакова², С.С. Усатюк², Р.Т. Исхаков², Е.Н. Дьякова², К.Э. Лосс², В.И. Червинко³, Е.В. Володина¹, В.В. Паршин², О.Н. Котенко², Е.В. Крюков⁴

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

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

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Ким И.Г., Фролова Н.Ф. и соавт. Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода. Нефрология и диализ. 2021; 23(4):489-498. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-489-498

Novel coronavirus infection and hemodialysis: course and predictors of unfavorable outcome

M.L. Zubkin^{1,2,3*}, I.G. Kim^{1,2}, N.F. Frolova², A.I. Ushakova², S.S. Usatiuk², R.T. Iskhakov², E.N. Dyakova², K.E. Loss², V.I. Chervinko³, E.V. Volodina¹, V.V. Parshin², O.N. Kotenko², E.V. Kryukov⁴

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russian Federation

² Moscow City Clinical Hospital 52, 3 Pekhotnaya street, Moscow, 123182, Russian Federation

³ S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow brunch), 7 Malaya Cherkizovskaya Str., Moscow, 107392, Russian Federation

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedev Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Kim I.G., Frolova N.F. et al. Novel coronavirus infection and hemodialysis: course and predictors of unfavorable outcome. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(4):489-498. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-489-498

Ключевые слова: гемодиализ, COVID-19, течение болезни, неблагоприятный исход, предикторы

Резюме

В условиях пандемии COVID-19 пациенты с тХБП, получающие заместительную терапию гемодиализом (ГД), оказались в группе риска инфицирования SARS-CoV-2 в связи со спецификой лечения и иммунодефицитным состоянием, вызванным уремией.

Цель исследования: анализ особенностей течения, прогностически неблагоприятных факторов и исхода COVID-19 у ГД-пациентов во время второй волны пандемии.

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

* ORCID: 0000-0001-5271-1902

Материалы и методы: ретроспективное исследование выполнено на материале наблюдений 325 ГД-больных, инфицированных SARS-CoV-2 в период с 1.09.20 по 31.12.20 г. Возраст больных составил $60,1 \pm 14,0$ лет ($M - 53,8\%$). Продолжительность лечения ГД – $30,0$ ($9,5; 66,0$) мес. За конечную точку принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход.

Результаты: у 264 из 325 (81,2%) пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден путем идентификации РНК SARS-CoV-2. По данным КТ органов грудной клетки у всех пациентов выявлены характерные признаки вирусной пневмонии, у 93 (28,6%) – тяжелая степень поражения легких. Летальность составила 15,1% (49 из 325 больных). У 79,7% больных причиной смерти был ОРДС. Сравнительный анализ показал, что больные с фатальным исходом (гр. 2) были старше по возрасту ($69,2 \pm 10,6$ лет), чем пациенты с благоприятным (гр. 1) течением болезни ($58,5 \pm 13,9$ лет), и отличались более высоким ИК ($7,8 \pm 1,9$ против $5,9 \pm 2,2$, соответственно). В гр. 2 чаще, чем в группе сравнения выявляли тяжелую пневмонию (КТ 3-4), что увеличивало и потребность в ИВЛ. SpO₂ в гр. 2 и гр. 1 составила $65,2 \pm 10,1\%$ и $92,1 \pm 6,4\%$, соответственно ($p < 0,001$). У умерших больных достоверно более выраженными были анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения и гипоальбуминемия, также как и показатели ГГТ, ЩФ, ферритина, СРБ, ЛДГ и Д-димера. В фатальной группе оказалась выше и доля больных с уровнем прокальцитонина более 2 нг/мл. В то же время, сравниваемые группы не различались по уровню лимфоцитопении и гиперфибриногенемии.

При многофакторном анализе независимая негативная связь исхода COVID-19 была установлена только с высоким ИК (ОР 1,2; 95% ДИ 1,0-1,3; $p < 0,003$) и потребностью в ИВЛ (ОР 9,6; 95% ДИ 4,4-20,9; $p < 0,0001$).

В группе больных с благоприятным исходом достоверно чаще, чем в группе умерших, применяли сочетанную терапию иммунобиологическими препаратами и дексаметазоном, в то время как частота «изолированного» их использования в сравниваемых группах была сопоставимой.

Выводы: COVID-19 у ГД-больных характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода болезни оказались высокий индекс коморбидности и потребность в ИВЛ. Раннее применение иммунобиологических препаратов и дексаметазона в сочетании с антикоагулянтами повышает эффективность лечения тяжелых форм инфекции SARS-CoV-2 у ГД-больных.

Abstract

In the context of the COVID-19 pandemic, patients with end-stage CKD receiving hemodialysis replacement therapy (HD) were at risk of SARS-CoV-2 infection due to the specifics of treatment and the immunodeficiency state caused by uremia.

The aim of the study was to analyze the characteristics of the course, prognostically unfavorable factors, and outcome of COVID-19 in HD patients of the second wave of the pandemic.

Materials and methods: a retrospective study was carried out on the material of observations of 325 HD patients infected with SARS-CoV-2 in the period from 09/01/2020 to 12/31/2020. The patients' age was 60.1 ± 14.0 years. The duration of HD treatment was 30.0 ($9.5; 66.0$) months. The endpoint was taken as the discharge from the hospital or death.

Results: in 264 out of 325 (81.2%) patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by the identification of SARS-CoV-2 RNA. CT scan of the chest showed signs of viral pneumonia in all patients. Mortality was 15.1% (49 out of 325 pts). In 79.7% of patients, the cause of death was ARDS. Comparative analysis showed that patients with a fatal outcome (group 2) were older (69.2 ± 10.6 years) than patients with a successful course (group 1) of the disease (58.5 ± 13.9 years), and differed in higher comorbidity index (7.8 ± 1.9 versus 5.9 ± 2.2 , respectively). SpO₂ in groups 2 and 1 was $65.2 \pm 10.1\%$ and $92.1 \pm 6.4\%$, respectively ($p < 0.001$). In the deceased patients, anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, and hypoalbuminemia were significantly more pronounced, as well as indicators of GGT, alkaline phosphatase, ferritin, CRP, LDH, and D-dimer. In the fatal group, the proportion of patients with a procalcitonin level of more than 2 ng/ml was also higher. In multivariate analysis, only high comorbidity index and the need for mechanical ventilation were the independent predictors of the unfavorable outcome.

In the group of patients with the favorable outcome, the combined therapy with immunobiological drugs and dexamethasone were used significantly more often than in the deceased group, while the frequency of their “isolated” use in the compared groups was comparable.

Conclusions: COVID-19 in HD patients is characterized by severe course and high mortality. Independent predictors of an unfavorable outcome of the disease were a high comorbidity index and the need for invasive lung ventilation. Early use of immunobiological drugs and dexamethasone in combination with anticoagulants increases the effectiveness of treatment of severe forms of SARS-CoV-2 infection in HD patients.

Key words: hemodialysis, COVID-19, course, unfavorable outcome, predictors

С момента объявления ВОЗ в марте 2020 г. пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, наблюдается стремительный рост числа инфицированных, который через 16 месяцев достиг 190 млн, а летальность к этому сроку превысила 4 млн человек [1]. В условиях мутации вируса с образованием новых, еще более контагиозных штаммов не прекращаются интенсивные исследования по изучению эпидемиологических и клинических особенностей заболевания, а также факторов риска неблагоприятного исхода. Уже в ранних публикациях 2020 г замечено, что наиболее тяжелое течение болезни отмечается у лиц старшей возрастной группы с избыточным весом и сопутствующей патологией [2-7]. С учетом этих данных пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), нуждающихся в заместительной почечной терапии гемодиализом (ГД), относят к группе повышенного риска как в отношении инфицирования вирусом SARS-CoV-2, так и тяжести течения заболевания. Такие риски сопряжены, во-первых, со спецификой проведения процедур ГД (трижды в неделю в общем диализном зале), не позволяющих в полной мере минимизировать контакты больных и медперсонала. Во-вторых, в этой популяции, как правило, преобладают пациенты зрелого и преклонного возраста с повышенной коморбидностью [4]. Среди них много больных сахарным диабетом и подавляющее большинство пациентов имеет длительную артериальную гипертензию [8-10]. Эти патологические состояния, нередко сопровождающиеся сердечно-сосудистыми и церебро-васкулярными осложнениями, Li C. и соавт [11] выделили в качестве независимых факторов риска инфицирования SARS-CoV-2. Помимо них, по общему признанию, течение COVID-19 отягощают хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования и ожирение, которые ассоциируют с неблагоприятным исходом как у населения в целом [12-16], так и у больных, получающих заместительную почечную терапию ГД (ХБП 5Д) [8, 17, 18]. Как следствие, эта категория пациентов характеризуется высокой заболеваемостью, которая в разных странах колеблется в широком диапазоне значений [19-21]. Так, по данным первого многоцентрового ретроспективного исследования из Китая, включившего в анализ 7154 больных из 65 центров ГД провинции Wuhan [19], число заболевших COVID-19 в этой когорте пациентов было более чем в 4 раза выше, чем у населения в целом (2,2% против 0,5%, соответственно), но оказалась ниже, чем в странах других континентов. В Европе и Америке частота выявления инфекции SARS-CoV-2 у ГД-больных колебалась от 7,7% до 36-49% и выше [20-24] в зависимости от подходов к диагностике заболевания. Наибольшее число инфицированных выявляли при скрининговом обследовании ГД-пациентов, среди которых в 41-51% случаев болезнь протекала бессимптомно либо

с незначительными клиническими проявлениями [23, 25]. Именно эти варианты латентного течения нередко остаются без внимания самих пациентов и медиков и, как следствие, не учитываются при анализе заболеваемости. Летальность от COVID-19 варьирует в разных источниках от 6,5-13,8% до 38-41% [8, 26]. В частности, в странах Евросоюза этот показатель у ГД-больных, по данным COVID-19 – ERA-EDTA Registry, составляет 21,1% (6,5-38,7%) против 2,1% (0,8-4,3%) в общей популяции [27, 28].

Анализируемые в большинстве сообщений данные по COVID-19 охватывают преимущественно ранние сроки пандемии. Принимая во внимание меняющиеся по мере накопления клинического опыта подходы к лечению заболевания, представляет интерес оценить его результаты в более отдаленные сроки.

Целью исследования явился анализ особенностей течения, прогностически неблагоприятных факторов и исхода COVID-19 у ГД-пациентов второй волны пандемии.

Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое исследование выполнено на материале наблюдений 325 больных новой коронавирусной инфекцией, получавших заместительную терапию гемодиализом по поводу терминальной стадии ХБП. В анализ были включены пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в период с 1.09.20 по 31.12.20; лечение проводилось в условиях Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГКБ № 52 г. Москвы, перепрофилированной для оказания медицинской помощи больным с COVID-19. Возраст пациентов составил $60,1 \pm 14,0$ лет ($M - 53,8\%$), продолжительность лечения ГД $30,0$ ($9,5; 66,0$) мес. Распределение больных в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной терминальной стадии ХБП, представлено в таблице 1.

Диагноз COVID-19 подтверждали путем идентификации РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки методом ПЦР и/или данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Вспомогательным методом было определение в крови антител (IgM, IgG) к антигенам вируса.

Лечение инфекции SARS-CoV-2 проводили в соответствии с международными рекомендациями, которые претерпевали изменения по мере накопления клинического опыта. При отсутствии специфической противовирусной терапии (ПВТ) использовали препарат Риамилловир («Триазавирин»), обладающий широким спектром активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Гидроксихлорохин (ГХ) применяли ограниченно из-за его токсических эффектов и недоказанной эффективности. Обязательным компонентом лечения были антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин),

Таблица 1 | Table 1
Причины терминальной стадии ХБП
The causes of ESRD

Нозология	Число больных	
	абс	%
Сахарный диабет (1 тип/2 тип)	87 (19/68)	26,8 (5,9/20,9)
Хронический гломерулонефрит	51	15,7
Поликистоз почек	47	14,5
Хронический пиелонефрит	25	7,7
Гипертоническая болезнь	22	6,8
Мочекаменная болезнь	15	4,6
Аномалия развития мочевой системы	14	4,3
Системные васкулиты	12	3,7
Амилоидоз	8	2,5
Миеломная болезнь	5	1,5
Ишемическая нефропатия	3	0,9
Тромботическая микроангиопатия	3	0,9
Подагра	2	0,6
Нефропатия неясной этиологии	31	9,5
Всего	325	100

направленные на профилактику тромботических осложнений. В случаях присоединения бактериальной инфекции, активации хронических инфекций или развития гнойно-септических осложнений в схему лечения включали антибиотики. Для подавления цитокиновой активности применяли иммунобиологические препараты (ИБП), такие как моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумаб или левалимаб), антитела к ИЛ-6 (олокизумаб), к ИЛ17А (некакимаб) и/или ингибиторы янус-киназы (барицитиниб), а также кортикостероиды (дексаметазон). По показаниям назначали в/в иммуноглобулин, плазмообмен (ПО)/инфузии свежзамороженной плазмы (СЗП), в т.ч. полученной от реконвалесцентов COVID-19.

При анализе факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным исходом, оценивали такие параметры, как возраст пациентов, продолжительность диализной терапии к моменту инфицирования SARS-CoV-2, срок от начала COVID-19 до госпитализации, распространенность легочного поражения (по данным КТ), индекс коморбидности (ИК) Charlson, лабораторные показатели и различные варианты терапии. В многофакторный анализ из перечисленных выше факторов включали только те показатели, которые самостоятельно коррелировали с фатальным исходом. Уровень прокальцитонина в крови определяли полуколичественным методом с диапазоном значений: 0-0,49 нг/мл; 0,5-2,0 нг/мл и выше 2,0 нг/мл. За конечную точку принимали выписку пациента из стационара либо летальный

исход. Больные, не завершившие лечение к концу наблюдения, были исключены из исследования.

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывали средние значения со стандартным отклонением, а в случаях их распределения, отличного от нормального – медиану. Сравнительный анализ средних показателей выполнялся с помощью Т-критерия Стьюдента. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом χ^2 Пирсона. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. Независимые предикторы неблагоприятного исхода выявляли в многофакторной регрессионной модели Сох. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты

У 264 из 325 (81,2%) пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден путем идентификации РНК SARS-CoV-2. У 41 из 61 больного с негативной ПЦР обнаружены антитела к антигену вируса. По данным КТ органов грудной клетки у всех пациентов выявлены характерные признаки вирусной пневмонии (таблица 2), у 93 (28,6%) из них констатирована тяжелая степень поражения легких (КТ3 и КТ4). Сатурация кислорода в крови (SpO₂) была снижена у 68% пациентов и составляла в среднем $88,1 \pm 14,0\%$.

Клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции на фоне выраженной слабости были лихорадка (98,8%), кашель (56,3%), одышка (57,3%), аносмия (16%), диарея (15,7%), боль в грудной клетке (10,5%).

У подавляющего большинства больных заболевание сопровождалось изменениями лабораторных показателей (таблица 3) в виде лейкопении в дебюте с последующим лейкоцитозом, лимфоцитопенией, анемии, тромбоцитопенией, гипоальбуминемии, повышения уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Д-димера, фибриногена и прокальцитонина (ПКТ), величина которого превышала 0,5 нг/мл у 85,2% пациентов.

Летальность составила 15,1% (49 из 325 больных). У 79,7% больных причиной смерти был ОРДС, более чем в половине случаев отягощенный сепси-

Таблица 2 | Table 2
Распределение больных по степени тяжести поражения лёгких
Distribution of patients according the severity of lung impairment

Степень поражения лёгких (по данным КТ)	Всего, n=325 (100%)
КТ-1	93 (26,8%)
КТ-2	139 (42,8%)
КТ-3	76 (23,4%)
КТ-4	17 (5,2%)

Таблица 3 | Table 3

Клинико-демографическая характеристика и лабораторные показатели больных
Clinical and demographic characteristics and laboratory parameters of patients

Параметры	Все больные, n=325	Благоприятный исход (группа 1), n=276	Неблагоприятный исход (группа 2), n=49	p
Возраст, г (старше 65 лет, n/%)	60,1±14,0 (136/41,8%)	58,5±13,9 (100/36,2%)	69,2±10,6 (36/73,5%)	0,005 0,001
Пол: м/% ж/%	175/53,8% 150/46,2%	154/55,8,1% 122/44,2%	21/42,9% 28/57,1%	H3
Длительность ГД, мес.	30,0 (9,5; 66,0)	30,0 (9,8; 66,0)	38,0 (5,0; 82,0)	H3
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, сут	6,1±4,3	6,3±4,4	5,1±4,1	H3
Длительность госпитализации, сут	16,1±10,7	15,2±10,2	21,5±12,3	0,036
Индекс коморбидности (по Charlson)	6,2±2,3	5,9±2,2	7,8±1,9	0,001
ССЗ	168/51,7%	128/46,4%	40/81,6%	0,001
ЦВБ	79/24,3%	55/19,9%	24/49,0%	0,001
Сахарный диабет	100/30,8%	87/31,5%	13/26,5%	H3
ХОБЛ	13/4,0%	10/3,6%	3/6,1%	H3
Онкологические заболевания	42/12,9%	31/11,2%	11/22,4%	0,03
Индекс массы тела	28,2±6,5	28,2±6,6	29,5±4,4	H3
Степень легочного поражения:				
КТ1-2, n/%	232/71,4%	220/79,7%	12/24,5%	0,001
КТ3-4, n/%	93/28,6%	56/20,3%	37/75,5%	0,001
Число больных с SpO2 менее 95%, n/%	221/68,0%	172/62,3%	49/100,0%	0,001
Неинвазивная ИВЛ, n/%	11/3,4%	7/2,5%	4/8,2%	0,067
ИВЛ, n/%	45/13,8%	6/2,2%	39/79,6%	0,0001
Гемоглобин, г/л	87,4±18,2	89,8±16,9	74,1±20,1	0,001
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (в дебюте болезни)	3,2±1,6	3,1±1,4	3,6±2,2	H3
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (максимальный уровень)	13,3±7,5	11,9±5,5	21,3±11,5	0,001
Лимфоциты × 10 ⁹ /л	0,6±0,4	0,6±0,4	0,5±0,5	H3
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	132,1±71,5	142,0±69,1	76,5±58,7	0,001
Ферритин, мкг/л	656,1±618,9	608,4±536,5	931,1±929,4	0,04
С-реактивный белок, мг/л	89,1±84,2	79,8±79,1	141,9±93,2	0,001
Альбумин, г/л	29,5±4,8	30,4±4,3	24,3±4,2	0,001
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	32,2 (19,9; 61,9)	31,0 (19,4; 61,2)	38,9 (23,4; 98,7)	H3
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	37,9 (24,5; 62,4)	35,8 (23,5; 56,9)	58,6 (33,7; 127,4)	H3
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	48,0 (28,3; 84,9)	44,9 (26,1; 76,0)	83,4 (38,9; 129,7)	0,009
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	439,7±286,9	385,9±235,5	740,4±357,3	0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	105,3±66,7	97,7±52,1	147,9±110,4	0,003
Фибриноген, г/л (максимальный уровень)	5,9±1,9	5,9±1,9	5,8±1,8	H3
Д-димер, мкг/л	904,0 (512,0; 2227,0)	770,0 (426,0; 1787,0)	1871,0 (959,0; 2913,5)	0,001
Прокальцитонин (число исследований, n)	257	211	46	
0-0,49 нг/мл	38/14,8%	34/16,1%	4/8,7%	H3
0,5-2,0 нг/мл	117/45,5%	106/50,2%	11/23,9%	0,01
более 2,0 нг/мл	102/39,7%	71/33,7%	31/67,4%	0,01

сом/полноорганный недостаточностью, сердечно-сосудистыми событиями и коагулопатиями. У остальных 20,3% пациентов летальность была следствием сепсиса, коагуляционных осложнений, сердечной недостаточности и ОНМК. Таблица 4.

Сравнительный анализ показал, что больные с фатальным исходом (гр. 2) были достоверно старше по возрасту, чем пациенты с благополучным течением болезни (гр. 1), и отличались более высоким индексом коморбидности (таблица 3). Также в гр. 2 чаще, чем в группе сравнения выявляли тяжелую пневмонию (КТ 3-4), что увеличивало и потребность в ИВА. SpO₂ в гр. 2 и гр. 1 составила

65,2±10,1% и 92,1±6,4%, соответственно ($p < 0,001$). Длительность ГД на момент инфицирования SARS-CoV-2, продолжительность болезни от появления первых симптомов до госпитализации и показатели индекса массы тела в группах 1 и 2 не различались. Сроки стационарного лечения были выше у умерших больных. Кроме того, у них оказались более выраженными, чем у пациентов с благополучным исходом, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения и гипоальбуминемия, также как и показатели ГТТ, ЩФ, ферритина, СРБ, ЛДГ и Д-димера (таблица 3). В то же время сравниваемые группы не различались по уровню лимфоцитопении и гиперфибриногене-

Таблица 4 | Table 4

Причины смерти Causes of death	
Причины смерти	n/%
Изолированный ОРДС	17/34,7%
ОРДС, отягощенный сепсисом и СПОН	7/14,3%
ОРДС + кровотечения	4/8,2%
ОРДС + ОСН	10/20,4%
ОРДС + раковая интоксикация	1/2%
Прогрессирующая СН	1/2%
ОНМК	1/2%
Сепсис	6/12,2%
Кровотечение	2/4,1%
Всего, n	49/100%

мин. При сопоставимой частоте повышения прокальцитонина в крови более 0,5 нг/мл (83,9% в гр. 1 и 91,3% в гр. 2, $p < 0,16$), в фатальной группе достоверно выше оказалась доля больных с его уровнем более 2 нг/мл.

При включении всех установленных выше факторов риска (таблица 3) в многофакторную модель Соx, выяснилось, что независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 были высокий ИК (ОР 1,2; 95% ДИ 1,0-1,3; $p < 0,003$) и потребность в ИВЛ (ОР 9,6; 95% ДИ 4,4-20,9; $p < 0,0001$).

Практически все пациенты (321/98,7%) получали иммуномодулирующую терапию. Моноклональные АТ к провоспалительным цитокинам назначали 304 (93,5%) больным, дексаметазон – 257 (79,1%), тогда как ингибиторы янус-киназы (ИЯК) – лишь 12 (3,7%) пациентам. Антикоагулянты, как уже отмечалось выше, были обязательным компонентом лечения. При тяжелых коагулопатиях к терапии добавляли ПО либо инфузию СЗП. 61 (18,8%) больной получил антиковидную плазму. Принимая во внимание, что в большинстве случаев указанные препараты применяли комбинированно, определить эффективность каждого из них не представлялось возможным, в связи с чем оценивали результаты различных схем лечения COVID-19 (таблица 5).

Удалось установить, что сочетанная терапия иммунобиологическими препаратами и дексаметазоном применялась достоверно чаще в группе больных с благоприятным исходом, чем в группе умерших, в то время как частота их «изолированного» использования в сравниваемых группах оказалась сопоставимой. СЗП и/или ПО в разных комбинациях с иммуномодулирующей терапией применяли у 114 больных с гиперкоагуляционным синдромом. Среди них доля умерших составила 26,3% и была выше, чем у 211 пациентов (9,0%), не имевших коагуляционных осложнений ($p < 0,001$). Применение плазмы, полученной от реконвалесцентов COVID-19, не коррелировало с исходом болезни. Ее назначали даже несколько чаще больным с фатальным в сравнении с благоприятным исходом: 14 (28,6%) против 47 (17,3%), соответственно, $p < 0,06$.

Обсуждение и заключение

В условиях пандемии COVID-19 пациенты с ХБП5Д оказались в группе риска инфицирования SARS-CoV-2 в связи иммунодефицитным состоянием, вызванным урецией, и спецификой лечения. Летальность в этой популяции, как уже отмечалось выше, колебалась в среднем от 13,8% до 41% в зависимости от учета всех или только госпитальных случаев наблюдения [8, 10, 26, 29-32]. В настоящем исследовании фатальные исходы констатировали у 49 из 325 (15,1%). Основной причиной смерти, как и во многих других наблюдениях [10, 30, 33, 34] был ОРДС, отягощенный у 56% больных сердечно-сосудистыми, коагуляционными осложнениями и сепсисом/мультиорганный недостаточностью. С неблагоприятным исходом заболевания ассоциировали возраст более 65 лет, коморбидность, распространенный характер поражения легких (КТЗ-4) с высокой степенью десатурации и потребность в ИВЛ, что согласуется с данными других авторов [4, 19, 32, 34-36]. В фатальной группе доля больных с поражением легочной паренхимы более 50-75% превышала 2/3, в то время как в группе выздоровевших пациентов их число снижалось до 1/5; также

Таблица 5 | Table 5

Частота применения лекарственных препаратов в сравниваемых по исходу заболевания группах

Frequency of drug use in groups compared by disease outcome

Терапия	Все больные n=325 (%)	Благоприятный исход (гр. 1), n=276 (%)	Неблагоприятный исход, (гр. 2), n=49 (%)	p
Противовирусная терапия	101 (31%)	83 (30,1%)	18 (17,8%)	НЗ
Гидроксихлорохин	86 (26,5%)	77 (27,9%)	9 (18,4%)	НЗ
Антибиотики	260 (86%)	218 (79%)	42(85,7%)	НЗ
ИБП	40 (12,3%)	35 (12,7%)	5(10,2%)	НЗ
Дексаметазон	9 (2,8%)	7 (2,5%)	2(4,1%)	НЗ
ИБП + Дексаметазон	158 (48,6%)	146 (52,9%)	12 (24,5%)	0,01
СЗП/ПО+/-ИБП+/-ИЯК+/- Дексаметазон	114 (35,1%)	84 (30,4%)	30 (61,2%)	0,01

достоверно в сравниваемых группах различался и показатель SpO₂. Как и в исследовании Valeri A.M. и соавт. [35], более 75% больных с неблагоприятным исходом нуждались в ИВЛ. Индекс коморбидности в этой группе повышался до $7,8 \pm 1,9$, главным образом, за счет сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и онкологической патологии. В отличие от данных Центра по контролю и профилактике заболеваний США [37], нам, как и ряду других авторов [9, 30], не удалось выявить связь избыточной массы тела с исходом болезни. Также сопоставимыми у ГД-больных с благоприятным и неблагоприятным исходом оказались частота сахарного диабета и ХОБЛ, что согласуется с результатами других наблюдений [10, 19, 34, 35, 38], но противоречит данным у населения в целом, выполненным в больших когортах больных в Китае и США [13, 37]. Эти различия позволяют предполагать, что у ГД-пациентов в отличие от общей популяции исход болезни зависит не столько от отдельных сопутствующих заболеваний, сколько от коморбидности в целом. Нет единого мнения и в отношении прогностического значения длительности ГД на момент инфицирования SARS-CoV-2. Если в одних источниках диализный «стаж» в группе умерших был выше, чем у выживших пациентов (9,36), то в других наблюдениях, как и в нашем исследовании, подобные различия не выявлены [34, 38, 39]. С тяжелым течением COVID-19 в литературе ассоциируют более выраженные сдвиги лабораторных показателей, таких как СРБ и ЛДГ, ГГТ, ЩФ, ферритин и Д-димер [9, 32, 34, 35, 40], что подтверждает и настоящий анализ. В фатальной группе мы также наблюдали более значимую, чем у пациентов с благоприятным прогнозом анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению и гипоальбуминемию. В отличие от других исследователей [9, 32, 34, 41], мы, как и Valeri A.M. и соавт. [35], не обнаружили корреляции между лимфоцитопенией и летальным исходом. Сравнимые группы не различались и по частоте выявления повышенного уровня прокальцитонина (более 0,5 нг/мл), которая составила 83,9% в гр. 1 и 91,3% в гр. 2. В то же время доля больных с критически высокой величиной ПКТ (более 2 нг/мл) оказалась статистически значимо выше в группе с неблагоприятным исходом в сравнении с выздоровевшими пациентами (67,4% против 33,6%, соответственно). Эти данные, с одной стороны, согласуются с результатами Fisher M. и соавт. [34], продемонстрировавших негативное прогностическое значение исходно высокого уровня ПКТ при COVID-19. С другой стороны, как полагает ряд авторов, его умеренное отклонение от нормы (0,23-0,51 нг/мл) в сочетании с повышением СРБ до 12,2 мг/л у больных без клинических признаков бактериальной инфекции может объясняться развитием синдрома хронического воспаления в условиях уремии и лечения гемодиализом [42-44]. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода

в нашем наблюдении оказались высокий индекс коморбидности и потребность в ИВЛ. Ng H. и соавт. [32], также выделили ИВЛ в качестве независимого фактора риска смерти, наряду с возрастом, лимфоцитопенией, уровнем сывороточного ферритина и азота мочевины.

Вопрос о лечебной тактике при COVID-19 на фоне трансформирующихся представлений о подходах к терапии остается предметом дискуссии. Информация о лечении ГД-больных крайне скудна. В публикациях раннего этапа пандемии большинство протоколов [10, 19, 20] включали противовирусные препараты и гидроксихлорохин (75-80%), антибиотики (64-96,5%). Кортикостероиды (17,3-47%) и антитела к рецепторам IL-6 (3,5-5%) применяли только при ухудшении клинико-лабораторной и рентгенологической симптоматики с нарастанием степени десатурации. На фоне такой терапии госпитальная летальность достигала 30,5-46,6% (10, 19). Сопоставимые результаты были получены в нашем предыдущем исследовании, включавшем ГД-пациентов ($n=231$), инфицированных SARS-CoV-2 в апреле-мае 2020 г. Летальность в этом анализе составила 31,2% [18]. Следует отметить, что в первые месяцы пандемии в связи с отсутствием опыта применения ингибиторов IL-6 у больных с ХБП 5Д в нашей клинике их назначали с осторожностью и в более низких, чем рекомендовано дозах, а гормональную терапию – в единичных случаях. Позднее, эти препараты стали активнее включать в протоколы лечения, причем в 48,6% случаев кортикостероиды сочетали с иммунобиологическими препаратами. Последние, в свою очередь, применяли уже в терапевтических дозах и в более ранние сроки (1-3 сут) госпитализации по сравнению с начальным этапом пандемии. В отличие от многих других исследований [9, 10, 19] в нашем наблюдении ИБП назначали не только в случаях развернутого цитокинового шторма, но и пациентам с начальными признаками воспалительной активности. Вероятно, выбор такой тактики привел к более чем 2-кратному (до 15,1%) снижению летальности ГД-больных второй волны пандемии. При этом наиболее благоприятным исходом заболевания был у пациентов с комбинированным лечением ИБП и дексаметазоном в сравнении с «изолированным» применением этих препаратов. У больных с тяжелыми коагуляционными нарушениями, несмотря на весь комплекс проводимых мероприятий, включавших, помимо вышеуказанных препаратов, плазмообмен либо инфузию СЗП, летальность была достоверно выше, чем у пациентов с неосложненным коагулопатией течением (26,3% против 9,0%, соответственно). Из этого следует, что одним из приоритетных направлений в лечении новой коронавирусной инфекции, помимо своевременного подавления цитокиновой активности, должно быть предупреждение тромботических осложнений на фоне гиперкоагуляции, индуцированной вирусом.

Нам, как и Simonovich VA с соавт. и O'Donnell M.R. с соавт. [45, 46], не удалось выявить влияния инфузии плазмы реконвалесцентов на течение и исход заболевания, в то время как в других наблюдениях на подобной терапии продемонстрирован регресс клинической симптоматики и снижение частоты фатальных случаев [47-50]. Причем эффективность антиковидной плазмы зависела как от сроков ее применения (не позднее первых 3-6 суток госпитализации), так и уровня ее антител к SARS-CoV-2 [51-53], что указывает на необходимость более раннего назначения плазмы реконвалесцентов с высоким титром антител.

Таким образом, у пациентов с ХБП5, получающих лечение гемодиализом, инфекция SARS-CoV-2 характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 в этой популяции больных явились высокий индекс коморбидности и потребность в ИВЛ.

Раннее применением иммунобиологических препаратов и дексаметазона в сочетании с антикоагулянтами у ГД-больных повышает эффективность лечения тяжелых форм инфекции SARS-CoV-2. Высокая заболеваемость и серьезность прогноза COVID-19 у больных с ХБП5А требует дальнейших масштабных исследований с целью разработки новых эффективных методов профилактики и оптимальных схем терапии.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU); <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of access 17 July, 2021).
2. Zhou F, Yu T, Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Yang J., Zheng Ya, Gou Xi, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
4. Carney E.F. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020, 16, 251. doi: 10.1038/s41581-020-0268-7.
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (zhangyp@chinacdc.cn). Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*; 2020, 2(8): 113-122.
6. CDC COVID-19 Response Team: Severe outcomes among patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 343-346.
7. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
8. Jager K. J., Kramer A., Chesnaye N. C., et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020 Dec; 98(6):1540-1548. doi:10.1016/j.kint.2020.09.006.
9. Goicoechea M., Ca'mara L.A.S., Maci'as N., et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney International* 2020; 98: 27-34. doi: 0.1016/j.kint.2020.04.031.
10. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney International.* 2020; 98: 27-34 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.
11. Li C., Yonglong M., Can T., et al. An Analysis on the Clinical Features of MHD Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. 2020, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18043/v1>.
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
14. Khan M.M.A., Khan M.N., Mustagir M.G., et al. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2020 Dec;10(2):020503. doi: 10.7189/jogh.10.020503.
15. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N., et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation.* 2020 Oct;50(10):e13362. doi: 10.1111/eci.13362.
16. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection.* 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
17. Зельтман-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Фролова Н.Ф. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность (Опыт одного центра) *Нефрология и диализ (ВАК) 2020 т 22 (спецвыпуск) 9-20.* DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20).
18. Zelytn-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F., et al. Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity. Single center experience, *Nephrology and dialysis, 2020, T 22 Special issue, 9-20.* DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.

18. Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И. и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 14-23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23>.
- Frolova N.F., Kim I.G., Ushakova A.I., et al. COVID-19 in hemodialysis patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (1): 14-23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23> (in Russian).
19. Xiong M.F., Tang H., Liu L., et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7): 1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354
20. Chen C.Y., Shao S.C., Chen Y.T. et al. Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients // *Healthcare* (Basel). 2021. Vol. 9. N 1. P. 47. DOI:10.3390/healthcare9010047).
21. Ossareh S., Bagheri S. M., Abbasi M., et al. A Role of Screening for COVID-19 in Hemodialysis Wards, Results of a Single Center Study. *IJKD* 2020;14:389-98.
22. Clarke C., Predecki M., Dhutia A., et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *JASN.* 2020; 31: 1969-1975. doi: 10.1681/ASN.2020060827.
23. Albalade M., Arribas P., Torres E., et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 in Haemodialysis: Learning Day by Day in the First Month of the COVID19 Pandemic. *Nefrologia.* 2020; 40 (3): 279-286 doi 1016/j. nefro.2020.04.005.
24. Khatri M., Islam S., Dutka P. et al. COVID-19 Antibodies and Outcomes Among Outpatient Maintenance Hemodialysis Patients // *Kidney360.* 2021. Vol. 2. N 2. P. 263-269. DOI: 10.34067/KID.0006292020.
25. H. Tang, J.-B. Tian, J.-Wu Dong, et al. Serologic Detection of SARS-CoV-2 Infections in Hemodialysis Centers: A Multi-center Retrospective Study in Wuhan, China *Am J Kidney Dis.* 2020 Oct;76(4):490-499. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.06.008.
26. Hilbrands L.B., Duivenvoorden R., Vart P., et al., ERA-CODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue 11, November 2020, Pages 1973-1983, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261>.
27. Report of the COVID-19 – ERA-EDTA Registry. URL: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19> (date of access 17 July, 2021)
28. European Centre for Disease Prevention and Control COVID-19 situation update for the EU/EEA and the UK (Available at: 14.07.21, <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>).
29. Scarpioni R., Manini A., Valsania T., et al. COVID-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale «Guglielmo da Saliceto» in Piacenza. *G Ital Nefrol.* 2020; 37 (2): 1-5.
30. Creput C., Fumeron C., Toledano D., et al. COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. *Kidney Med.* 2020; 2(6): 716-723. doi: 10.1016/j.xkme.2020.09.001.
31. Sánchez-Álvarez J. E., Pérez Fontán M., Martínc C. J., et al. Status of SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia.* 2020; 40(3):272-278. doi: 10.1016/j.nefro.2020.04.002.
32. Ng H., Hirsch J.S., Wanchoo R., et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
33. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
34. Fisher M., Yunes M., Mokrzycki M.H., et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney360* August 020, 1 (8) 755-762; DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0003672020>.
35. Valeri A.M., Robbins-Juarez S. Y, Stevens J.S., et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *JASN.* 2020; 31:1409-1415. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.202004047>.
36. Savino M., Casula A., Santhakumaran S., et al. Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARS-CoV-2: A UK Renal Registry data analysis *PLOS ONE* 2020 | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241263>.
37. CDC: Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>. Accessed April 14, 2020.
38. Corbett R.W., Blakey S., Nitsch D., et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *JASN* 31: 1815-1823, 2020. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040534>.
39. Manganaro M., Baldovino S. on behalf of The Working group of the Piedmont and Aosta Valley Section of the SIN. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2020; 33(3):393-395. doi: 10.1007/s40620-020-00732-1.
40. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
41. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846-848, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
42. Demir N.A., Sumer S., Celik G., Afsar R.E., Demir L.S., Ural O. How should procalcitonin and C-reactive protein levels be interpreted in haemodialysis patients? *Internal Medicine Journal*, Volume48, Issue10, October 2018, Pages 1222-1228, <https://doi.org/10.1111/imj.13952>.
43. Kubo S., Iwasaki M., Horie M., et al. Biological variation of procalcitonin levels in hemodialysis patients. *Clinical and Experimental Nephrology* volume 23, pages 402-408 (2019).
44. Dababa A.A., Rehak P.H., List W.F. Procalcitonin

and c-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* 2003;29:579-83.

45. *Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *PlasmAr Study Group. N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.

46. *O'Donnell M.R., Grinsztejn B., Cummings M.J., et al.* A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2021, Jul 1;131(13): e150646. doi: 10.1172/JCI150646.

47. *Casadevall A., Dragotakes Q., Johnson P.W., et al.* Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. *Elife.* 2021 Jun 4;10:e69866. doi: 10.7554/eLife.69866.

48. *S.A. Klassen, J.W. Senefeld, P.W. Johnson, R.E. Carter, C.C. Wiggins, S. Shoham et al.* The effect of convalescent plasma therapy on mortality among patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc,* 96 (2021), pp. 1262-1275. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.008.

49. *Garraud O., Burnouf T.* Convalescent COVID-19 plasma: Back-to-basics and ethics, and next steps. *Transfus Clin Biol.* 2021 Aug;28(3):225-227. doi: 10.1016/j.traci.2021.07.005.

50. *Perotti C., Baldanti F., Bruno R., et al.* Mortality reduction in 46 severe COVID-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. *Haematologica* (2020). Dec1;105(12):2834-2840; doi:105:2834-40. 10.3324/haematol.2020.261784.

51. *Briggs N., Gormally M.V., Li F., et al.* Early but not late convalescent plasma is associated with better survival in moderate-to-severe COVID-19. *PLoS One.* 2021 Jul 28;16(7):e0254453. doi: 10.1371/journal.pone.0254453

52. *González S.E., Regairaz L., Salazar M., et al.* Timing of convalescent plasma administration and 28-day mortality for COVID-19 pneumonia. *medRxiv [Preprint].* (2021). doi: 0.1101/2021.02.02.21250758.

53. *Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al.* Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1015-1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893.

Дата получения статьи: 17.09.2021

Дата принятия к печати: 09.11.2021

Submitted: 17.09.2021

Accepted: 09.11.2021