

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»

Александрова Светлана Григорьевна

Особенности поражения почек у больных коронавирусными пневмониями.

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Бычкова Лариса Владимировна

Москва, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Вирусные заболевания органов дыхания, как причина почечной патологии.	11
1.2. Современные представления о COVID -19-ассоциированной пневмонии.	12
1.3. SARS-CoV-2 и патология почек.	16
1.4. Влияние иммунного статуса микроорганизма на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний.	19
1.5. Развитие почечной патологии при сахарном диабете.	23
1.6. Развитие почечной патологии при гипертонической болезни.	27
1.7. Современные рекомендации по лечению COVID-19-ассоциированной пневмонии.	31
1.8. Лекарственная патология почек.	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Характеристика клинических наблюдений.	39
2.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики патологии органов дыхания и мочевыделительной системы.	41
2.2.1. Компьютерная томография органов грудной клетки.	41
2.2.2. ПЦР-диагностика COVID -19 ассоциированной пневмонии.	44
2.2.3. Серологические методы диагностики коронавирусной инфекции.	45
2.2.4. Бактериологические методы исследования мокроты.	47
2.2.5. Бактериологические методы исследования мочи.	49
2.2.6. Методы коагулограммы.	50
2.2.7. Клинический анализ крови.	51
2.2.8. Клинический анализ мочи.	51
2.2.9. Биохимический анализ крови.	51
2.3.0. Пульсоксиметрия.	53
2.3.1. Клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19.	55

2.3. Статистический анализ данных.	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	58
3.1. Частота выявления изменений общего анализа мочи у больных с корона- вирусной пневмонией.	58
3.2. Оценка тромбообразования по уровню содержания D-димера и количеству тромбоцитов в крови.	68
3.3. Оценка характера поражения почек при коронавирусной пневмонии в зависимости от степени тяжести заболевания по данным КТ.	72
3.4. Оценка уровня содержания креатинина и СКФ у пациентов в исследовании.	74
3.5. Изменения в ОАК у пациентов в исследовании.	76
3.6. Уровень СРБ в сыворотке крови	80
3.7. Частота выявления сопутствующей патологии у пациентов в исследовании.	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Настоящее поколение врачей и жителей планеты стали свидетелями и участниками пандемии COVID-19, которая находится в стадии развития и увеличивает число своих жертв. Накопленный опыт по диагностике и лечению больных с ковидными пневмониями показал, что наряду с легкими при новой коронавирусной инфекции в процесс вовлекаются и другие органы, в том числе почки. По некоторым данным, у 30-40% пациентов с COVID-19 развивается заболевание почек [Perico L., et al., 2020; Hoffmann M., et al., 2020], от 10 до 15% больных при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, имели повреждение почек, проявляющееся в виде повышения уровня креатинина крови, снижения клубочковой фильтрации, а у 26-63% пациентов отмечалась протеинурия и несколько реже – лейкоцитурия [Выхристенко Л.Р., и др., 2021; Cheng Y., et al., 2020; Cheng Y., et al., 2020]. Нарушение функционирования почек у больных с новой коронавирусной инфекцией, в свою очередь, требует изменения доз лекарственных средств, используемых в их лечении.

В литературе рассматривается несколько версий вовлечения почек в патологический процесс. Одна из версий – наличие в почках рецепторов, к которым вирус прикрепляется, проникает, копирует себя и повреждает почечную ткань [Su H., et al., 2020]. Согласно другой – гипоксия при коронавирусной пневмонии, вызванной COVID-19, может привести к почечной патологии [Шамхалова М.Ш., и др., 2020]; третья версия – во время болезни вырабатываются цитокины (нередко их количество огромно), что может привести к разрушению здоровых тканей в легких, сердце, а также и в почках [Ueda M., et al., 2020]. Так же заслуживает внимания версия об образовании микротромбов при данной инфекции, в том числе и в сосудах почек, что, естественно, повлечет за собой их повреждение [Reynolds H.R., et al., 2020; Siddiqi HK, Mehra MR., 2020; Dong L., et al., 2020].

Важными факторами, по данным литературы, для развития повреждений органов мочевого выделения при новой коронавирусной инфекции являются наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, сахарного диабета, ВИЧ-

инфекции, употребления наркотических веществ, злоупотребления алкоголем, метаболических нарушений, а также различные болезни почек, отмеченные ранее в анамнезе жизни [Чистенко Г.Н., 2020; Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., 2018; Lu X, et al., 2020].

Следует также обратить внимание на то, какие препараты использует пациент с коронавирусной инфекцией и хроническими заболеваниями почек для снижения температуры тела. Бесконтрольный прием диклофенака, нимесулида и некоторых других нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к значительному снижению функции почек [Мурашко М.А., Попова А.Ю., 2020; Ramzy A., Mc Neil D.G., 2020].

Так как при коронавирусной инфекции COVID-19 описано острое нарушение функции почек, то эксперты рекомендуют всем зараженным сдавать анализ мочи, даже если нет никаких жалоб, чтобы при своевременно начатом лечении избежать хронизации острой патологии почек [Hui D.S., et al., 2020; Yang Y., et al., 2020]. Так, по данным исследования, проведенного в Нью-Йорке на 5449 больных, больше, чем у каждого третьего пациента с COVID-19 развивается острое нарушение функции почек, часть из них нуждается в гемодиализе [Hirsch J.S., et al., 2020]. Подобные исследования проведены в Сингапуре: в исследование были включены 2702 пациента, каждый четвертый нуждался в гемодиализе [Hwang S-J., 2020]. В Китае также обращали внимание на заинтересованность почек при коронавирусной пневмонии, вызванной COVID-19: зачастую в моче, присутствовал белок или кровь, оба показателя свидетельствуют о том, что нарушена фильтрационная способность почек или же работа мелких канальцев [Moein S, et al., 2020; Hussain A., et al., 2020; Chen H., et al., 2020].

Постоянно изучаются симптомы, патогенез, лечение и меры профилактики новой коронавирусной инфекции, совершенствуются методы диагностики, лечение в свете полученных новых данных об этой инфекции, с которой большинство врачей ранее не имели дела [Fengxiang Song et al., 2020].

Однако необходимы дальнейшие исследования, в том числе с длительным периодом наблюдения больных после перенесенной новой коронавирусной

инфекции, в том числе с поражением почек, чтобы изучить особенности течения заболевания, установить патогенетический механизм развития тяжелых форм и осложнений, в том числе механизм повреждения почек, отсроченные последствия и возможные методы лечения.

Цель исследования: оценить характер поражения почек у пациентов с коронавирусной пневмонией, не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления поражения почек у больных с коронавирусной пневмонией по данным общего анализа мочи.

2. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от степени поражения легких у больных с коронавирусной пневмонией по данным КТ.

3. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от наличия сопутствующей патологии.

4. Установить характер поражения почек у больных с коронавирусными пневмониями.

5. Оценить показатели Д-димера, свертываемости крови, количества тромбоцитов у больных коронавирусными пневмониями в зависимости от наличия изменений в анализах мочи.

6. Изучить роль неблагоприятных предикторов при поражении почек у больных с коронавирусными пневмониями: уровень СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов в ОАК.

7. Разработать рекомендации для пациентов с выявленными изменениями в общем анализе мочи с целью профилактики развития хронических заболеваний мочевыделительной системы.

Научная новизна

Впервые проведено ретроспективное исследование выявления патологии мочевыводящей системы по изменению в общем анализе мочи пациентов старше 18 лет с коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией, без летальных исходов, у которых ранее не было изменений в анализах мочи. Установлено, что более чем у трети всех больных коронавирусными пневмониями выявляются изменения в анализах мочи (34,3% больных).

Впервые у пациентов с коронавирусной пневмонией и изменениями в анализах мочи установлен клубочковый характер поражения почек по достоверному превалированию частоты выявления протеинурии над лейкоцитурией в исследуемой группе, без выявления случаев гематурии.

Установлен факт влияния микротробоза почечных сосудов на частоту повреждения почек клубочкового характера у пациентов исследуемой группы по достоверно частому выявлению повышенного уровня Д-димера у 83,3% больных исследуемой группы ($p \text{ level} = 0,01$).

Впервые описано влияние гендерных особенностей на частоту и тяжесть проявлений заболевания: достоверно чаще коронавирусная пневмония выявлена у лиц мужского пола молодого и среднего возраста (18-59 лет) по сравнению с женщинами. Получена четкая тенденция преобладания случаев выявления протеинурии у лиц мужского пола по сравнению с женщинами, которая достигла достоверности при тяжелом течении заболевания, средний уровень СРБ, который прямо коррелировал с тяжестью заболевания у мужчин при КТ 3 и 4 был достоверно выше, чем у женщин.

Теоретическая и практическая значимость

Данная диссертационная работа направлена на решение задачи по раннему выявлению патологических изменений мочевыделительной системы у больных коронавирусной пневмонией по изменениям анализов мочи. На основании проведенных клинических и лабораторных исследований были составлены практические рекомендации по амбулаторному наблюдению для прицельного обследования мочевыделительной системы при сохраняющейся протеинурии.

Пациентам с выявленной протеинурией рекомендован прием курантила 150 мг в сутки не менее 3-х месяцев с целью улучшения микроциркуляции почечного кровотока, контроль анализов мочи через 1, 2, 3 месяца после выписки из стационара с определением уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после выписки из стационара. В случае сохранения протеинурии и/или снижения функциональной способности почек необходима консультация нефролога.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», в терапевтических и поликлинических отделениях ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» и ГБУЗ Департамента здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №24».

Методология и методы исследования

В работе представлены материалы ретроспективного анализа результатов стационарного лечения 300 больных старше 18 лет без летальных исходов, поступивших в ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» и ГБУЗ Департамента здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №24» за период с марта 2020 по апрель 2021 гг. с диагнозом пневмония, ассоциированная с COVID-19 (вирус идентифицирован по результатам ПЦР-теста) и не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы (выписка из протокола №30 заседания Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 17 июня 2021 г.).

Методы обследования пациентов: клинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, клинический (общий) анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, компьютерная томография легких (КТ), выявление вируса COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из ротоглотки и носоглотки. Из 300 оцененных историй болезней в 103 (34,3%) были выявлены те или иные изменения в анализах мочи, эти пациенты составили исследуемую группу

и сравнивались с пациентами, не имеющими изменений в анализах мочи (группа сравнения). По результатам исследований и клиники проведена статистическая обработка данных.

Научные положения, выносимые на защиту

Достоверно чаще изменения в анализах мочи установлены при коронавирусной пневмонии умеренной степени тяжести по КТ.

Среди изменений ОАМ у пациентов с коронавирусной пневмонией достоверно превалировала частота протеинурии по сравнению с лейкоцитурией, гематурия не выявлена, что доказывает клубочковый характер поражения у данной группы больных.

Установлена прямая зависимость уровня Д-димера от степени поражения легких (чем выше поражение, тем выше значение Д-димера), что позволило связать осложнения со стороны мочевыделительной системы, в первую очередь, с повреждением клубочков (микротромбоз) и значительно реже – канальцев.

В группу риска по развитию осложнений со стороны мочевыводящей системы следует включать пациентов с протеинурией в возрасте от 45 до 74 лет, мужского пола с наличием сопутствующей патологии (АГ, ГБ, ожирение) при умеренной степени течения коронавирусной пневмонии и при повышении Д-димера в сыворотке крови. Данные пациенты нуждаются в амбулаторном наблюдении после выписки из стационара.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно и в достаточном объеме провел анализ научной литературы по заявленной теме исследования. Автор лично анализировал истории болезни 300 пациентов, составившие клинический материал для данной диссертационной работы. Все указанные в диссертационной работе результаты лабораторных методов исследования оценивались самим автором диссертации. При подготовке и написании научных публикаций по теме диссертации автор осуществлял работу по

анализу материала, его статистической обработке, интерпретации полученных результатов и подготовке текстов к публикации.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом выборки (достаточное число историй болезни – 300), 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.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 4 октября 2022 г. Основные положения диссертации доложены на XXXVII International Multidisciplinary Conference «Recent Scientific Investigation» (2022).

Публикации. По результатам диссертации опубликованы 3 работы в изданиях, индексируемых ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 135 источника. В работе имеются 19 таблиц и 10 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вирусные заболевания органов дыхания как причина почечной патологии.

По данным ВОЗ, в структуре общей заболеваемости на долю органов дыхания приходится до 40% [Chadha M., et al, 2020; Jackson S., et al, 2020]. Самыми распространенными в мире формами болезней органов дыхания, как и прежде, остаются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – 90% всей инфекционной патологии [Николаева С.В., и др., 2020; Груздева О.А., и др., 2017; Галкина С.Н., и др., 2017; Жигарловский Б.А, 2019]. Во время эпидемий гриппа отмечается высокий уровень заболеваемости и тяжелого течения пневмоний с летальным исходом. Повсеместно проблемами здравоохранения являются как сам грипп, так и ассоциированные с ним пневмонии [Алимов А.В., и др., 2020; Брико Н.И., и др., 2017; Canela L.N.P., et al, 2018].

Вариантов течения грипп-ассоциированной пневмонии несколько: первично неосложненная или осложненная инфекция (респираторный дистресс-синдром) или комбинированная вирусно-бактериальная пневмония [Мокия-Сербина С.А., и др., 2016].

К факторам риска развития осложненного течения гриппа и ОРВИ относят позднее обращение к врачу и позднюю госпитализацию, отсутствие стартовой противовирусной терапии или позднее ее назначение, наличие сопутствующих хронических соматических заболеваний (эндокринные заболевания, хронические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)), а также пожилой возраст [11].

Осложнениями вирусных заболеваний органов дыхания со стороны сердечно-сосудистой системы чаще всего являются миокардиты и перикардиты, со стороны дыхательной системы – тяжелые пневмонии, ангины, гаймориты, а также поражение мочевыделительной системы [Селькова Е.П., и др., 2019].

Вирусемия при гриппе является главной фазой течения патологического процесса, в следствие которой в случае массивной вирусемии развивается инфекционно-токсический шок, характеризующийся угрожающими для жизни состояниями: острой сердечно-сосудистой или почечной недостаточностью,

отеками легких, мозга, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Тяжелые сопутствующие заболевания, снижение защитных механизмов организма достаточно часто приводят к развитию осложнений со стороны органов мочевого выделения у больных с вирусными заболеваниями органов дыхания [Попов А.Ф., и др., 2016].

При пневмониях различной этиологии для возникновения патологии со стороны почек важную роль играет состояние иммунной системы макроорганизма. Многие авторы указывают на взаимосвязь развития патологии почек у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания с непрерывным ростом иммунопатологических состояний [Брико Н.И., и др., 2017; Canela L.N.P., et al, 2018; Мокия-Сербина С.А., и др., 2016; Селькова Е.П., и др., 2019].

1.2. Современные представления о COVID-19-ассоциированной пневмонии.

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии, вызванной новым вирусом COVID-19. Передача от человека к человеку чаще всего происходит воздушно-капельным или пылевым путями, возможен также контактный и фекально-оральный [Николаева С.В., 2020, Ghinai I., et al, 2020; Николаева С.В., и др., 2021]. Чаще всего возраст пациентов около 50 лет, наиболее тяжело протекает заболевание у больных старше 60 лет. Среди заболевших наиболее часто отмечаются сопутствующие заболевания: сахарный диабет (20%) и ССЗ (15%). В клинической картине характерно развитие лихорадки, сухого кашля с одышкой, боли в мышцах [Zhao D., et al, 2020]. Клинические варианты COVID-19 классифицируются как: ОРВИ; пневмония с/без острой дыхательной недостаточности (ОДН); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); сепсис и септический или инфекционно-токсический шок (ИТШ). Гипоксемия - снижение сатурации кислорода (SpO_2) менее 88% развивается более чем у 30% заболевших [Xiong Y., et al, 2020]. Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19, при этом наиболее часто (80% пациентов) заболевание протекает в легкой форме ОРВИ, в случаях тяжелого течения характерно развитие пневмонии, ОРДС,

поражения почек, ЦНС и других органов [Zhao D., et al, 2020; Xiong Y., et al, 2020]. При критическом течении инфекции различают раннюю/среднюю/позднюю стадии болезни по индексу оксигенации и функционированию дыхательной системы.

Лабораторные данные при COVID-19 неспецифичны: лейкоцитоз с лимфопенией, умеренное повышение печеночных трансаминаз, миоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и маркеров острой фазы воспаления. Увеличение концентрации прокальцитонина, тяжелая лимфопения и повышение уровня D-димера – это те признаки, которые сопутствуют развитию тяжести заболевания. В тяжелых случаях заболевания возможно прогрессирование с развитием дыхательной/сердечно-сосудистой/почечной/полиорганной недостаточности и в результате – к смерти больного [Коган Е. А., и др., 2020].

Широко известно, что наиболее тяжелые формы заболевания у пациентов старшего возраста (после 65 лет), а дети – наименее восприимчивы к вирусу [CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69:422]. Среди заболевших, средний возраст которых составляет старше 50 лет, гендерных различий не наблюдается. В особую группу риска заболевания (по тяжести течения) входят пациенты после трансплантации органов, пересадки костного мозга, получающие иммуносупрессивную/химио-/лучевую терапию. Так же установлено, что сопутствующие хронические заболевания утяжеляют протекание заболевания (почечная недостаточность, ССЗ, заболевания лёгких, сосудов, печени, СД, ожирение, неврологические заболевания (инсульт, деменция и др.), иммунодефицит) [Селькова Е.П., и др., 2017; Xiong Y., et al, 2020]. У данной группы больных, по данным Centers for Disease Control and Prevention, наиболее вероятно развитие осложнений и неблагоприятных исходов, в том числе раннего летального исхода, некоторые исследователи также отмечают факт курения при тяжёлом течении новой инфекции, вызванной COVID-19 [Available at

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>. March 8, 2020]. Пути передачи коронавирусной инфекции: воздушно-капельный, пылевой, фекально-оральный и контактный [Ghinai I., et al, 2020].

Описаны 3 степени тяжести заболевания COVID-19 – легкая/средняя/тяжелая. Период инкубации составляет от 2 до 14 суток [Ghinai I., et al, 2020; Zhao D., et al, 2020; Xiong Y., et al, 2020], но чаще всего симптомы появляются через 5–6 дней [Zhao D., et al, 2020; Xiong Y., et al, 2020]. Есть данные, что в 10–12% случаев легкие формы болезни прогрессировали до тяжёлой, а в 15–20% тяжелых форм – до критической. Пациенты с легкими формами заболевания выздоравливают в течение 2 недель, с тяжелыми формами – 3–6 недель. По данным Белякова Н.А. и соавторов, летальные исходы отмечаются у пациентов через 2–8 недель [Беляков Н.А., и др., 2020].

В силу совсем недавнего появления инфекции COVID-19, ее патогенез пока изучен недостаточно. Сформировалось устойчивое мнение, что вирус попадает в клетки организма человека двумя путями: через соединение с рецептором к ферменту АПФ2 или с трансмембранным гликопротеином CD147 [Wan Y., et al, 2020]. При поражении дыхательной системы чаще вовлекаются в патологический процесс альвеолоциты 2-го типа, которые выполняют функции синтеза сурфактанта, лизоцима, интерферона; нейтрализуют оксиданты; транспортируют воду и ионы, а потому альвеоциты наиболее чувствительны в процессе инфекционного воспаления вплоть до развития РДС.

Клинические проявления COVID-19: лихорадка (у >90% пациентов), кашель (у 80%), одышка, интоксикация, слабость, как бы «заложенность» грудной клетки, реже – миалгия (у 11%), нарушение сознания (у 9%), головные боли (у 8%), кровохарканье (у 5%), диарейный синдром (у 3%), тошнота, рвота, сердцебиение [Беляков Н.А., и др., 2020].

Развитие острой дыхательной недостаточности делится в зависимости от интенсивности патологического процесса в легких на стадии: 1-я – медленное развитие, которое проявляется субъективными ощущениями недостатка воздуха и купируются позой пациента (лежа на животе); 2-я стадия – выраженное развитие

– в виде жалоб на ощущение нехватки воздуха, нарастающую одышку (ЧДД 25–30 в минуту), SpO₂ ниже 80–90%, PaO₂ снижено до 70 мм рт.ст., PaCO₂ повышено до 50 мм рт.ст.; третья стадия – тяжелое развитие гипоксии – одышка (ЧДД 35–40 в минуту), тахикардия, SpO₂ 70%, последняя стадия – гипоксическая кома, в результате которой сознание отсутствует, возможны судороги, кожные покровы синюшны, с мраморным рисунком, артериальное давление критическое. От патофизиологической стадии зависит развитие морфологических изменений в легких: экссудативная (ранняя) и продуктивная (поздняя) стадии [Беляков Н.А., и др., 2020].

В крупной когорте исследуемых детей с COVID-19 более, чем у 90% инфекция не проявляется (бессимптомное течение), протекает легко или в средней тяжести, хотя младенцы были больше подвержены развитию тяжелых и критических осложнений, которые встречались у 10,6% детей в возрасте до 1 года, 7,3% - от 1 до 5 лет, 4,2% - от 6 до 10 лет, 4,1% - от 11 до 15 лет и 3% - старше 16 лет [Беляков Н.А., и др., 2020; Wei M., et al, 2020].

Помимо оценки клинического статуса, значимым в оценке COVID-19-ассоциированной пневмонии является компьютерная томография (КТ), которая обладает большой диагностической ценностью. Основными рентгенологическими паттернами при коронавирусной пневмонии являются симптом «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок (ретикулярные изменения, симптом crazy-paving), участки консолидации [Тюрин И.Е., Струтынская А.Д., 2020].

По данным авторов, выделяют 4 стадии патологических изменений в легких на КТ: ранняя/начальная стадия (0–4 дня): КТ-картина без очаговых и инфильтративных изменений или только уплотнение лёгочной ткани по типу «матового стекла»; 2 стадия – прогрессивный этап (5–8 дней): увеличение количества уплотнений лёгочной ткани по типу «матового стекла» и утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция; 3 стадия – пиковый этап (9–13 дней): консолидация лёгочной ткани и 4 стадия абсорбции или разрешения (более 14 дней) при улучшении течения заболевания появляются фиброзные тяжи, полное

исчезновение патологических изменений наступает через 1 месяц и более [Knipe H., et al, 2020; Liang T., 2020].

Лабораторными методами исследования при COVID-19 являются метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА).

1.3. SARS-CoV-2 и патология почек.

Патогенез органных поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами факторов, образующих порочный круг [Chen H., et al, 2020]: цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки; «цитокиновый шторм», оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды и обеспечивающий воспалительную реакцию и коагулопатию с миграцией в очаг повреждения лейкоцитов и нарушение свертывания вследствие повреждения эндотелия сосудов и клеток печени с развитием тромбозов и кровоизлияний. Diao et al. исследовали вирусный нуклеокапсидный белок в почках умерших пациентов и обнаружили, что антигены SARS-CoV-2 накапливались в эпителиальных клетках канальцев почек, что позволяет предположить, что SARSCoV-2 непосредственно поражает почки, что приводит к их дисфункции и способствует вирусному распространению в организме [Diao B., et al, 2020]. Выдвинуто предположение о прямом цитопатическом эффекте SARS-CoV-2 на почечный эпителий с развитием острого тубулонекроза. При вскрытии 26 умерших от данной инфекции при электронно-микроскопическом исследовании были обнаружены вирусные частицы, характерные для SARS-CoV-2, в эпителии проксимальных канальцев и подоцитах [Su H., et al, 2020]. В двух отдельных случаях также была описана коллаптоидная гломерулопатия (КГ) (агрессивный вариант фокального сегментарного гломерулосклероза) у пациентов с тяжелым острым повреждением почек и нефротическим синдромом, характеризуется сегментарным или глобальным коллапсом капилляров клубочка [D'Agati V.D., et al, 2011]. Поражение клубочков сочеталось с коагулопатией и развитием гиалиновых тромбов в петлях клубочков, некрозом эпителия канальцев, дилатацией просвета канальцев с образованием микрокист и интерстициальным воспалением. КГ может быть первичной или ассоциированной с широким спектром инфекционных вирусных агентов, в

частности вирусами (ВИЧ-1, ЦМВ и др.), с системными воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, клубочковыми ишемическими повреждениями (тромботической микроангиопатией, эмболизацией холестерина или на фоне серповидноклеточной анемии), генетическими мутациями и злоупотреблении некоторыми лекарственными средствами (памидронат, интерферон). КГ у пациентов с COVID-19 может иметь как воспалительную природу при наличии генетической предрасположенности [Larsen C.P., et al, 2020; Peleg Y., et al, 2020], так и следствием непосредственного действия вируса [Kissling S., et al, 2020]. Острое повреждение почек (ОПП) встречается нечасто в связи с легкой и умеренной инфекцией SARS-CoV-2 (5%); у этих пациентов наиболее распространенные нарушения почек являются субклиническими. В проспективном исследовании 701 пациента со среднетяжелым или тяжелым заболеванием показало, что у 43,9% наблюдалась протеинурия и у 26,7% — гематурия при госпитализации, в то время как около 13% имели повышенный уровень сывороточного креатинина, азота мочевины крови или обоих показателей [Cheng Y., et al, 2020].

Однако связь между тяжестью поражения легких и поражением почек достаточно противоречива и полностью не доказана. По одним данным, ОПП возникала вне связи с тяжестью респираторных нарушений [Nasr S. H., Kopp J. W., 2020], другие исследователи указывают на корреляцию между степенью дыхательной недостаточности и ОПП [Hirsch J.S., et al, 2020]. Морфологически при ОПП выявляли потерю щеточной каемки в канальцах эпителиальными клетками, отмечали гибель нефроцитов в извитых канальцах и инфаркты почек [Post A., et al, 2020]. Установить патофизиологические механизмы, приводящие к острому повреждению почек при COVID-19, пока не удалось. Выдвигается мнение о прямом цитопатическом воздействии вируса на эпителиальные клетки канальцев почек, а также на эндотелиальные клетки сосудов. Но нельзя отрицать и «косвенное» повреждение в результате «цитокинового шторма» и локальное нарушение гомеостаза РААС с гипоперфузией почек после ограничения количества жидкости [Драпкина О.М., и др., 2020].

Существует множество факторов, ведущих к развитию почечной патологии, но основные – это биологические свойства самих возбудителей, повышенное внутрилоханочное давление, нарушение уродинамики, а также исходное поражение почек или мочевых путей [Enikeev D.V., et al, 2017].

В результате развития инфекционного процесса возможно поражение в любой части мочеполового тракта. В случае инфекции SARS-CoV-2 вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензин-превращающего фермента – ACE2, который в большом количестве обнаружен в почках. Рецепторы ACE2 экспрессируются в почках гораздо больше, чем в легких, особенно на апикальной мембране щеточной каймы, проксимальных канальцев, а также на более низких уровнях в подоцитах.

Существует три пути проникновения инфекции в почку и дальнейшее развитие почечной патологии: гематогенный, лимфогенный, урогенный. При инфекционно-воспалительных и вирусных заболеваниях органов дыхания основной путь проникновения – гематогенной с вовлечением в патологический процесс почек, реже – урогенный. В интерстициальной ткани почки развитию воспаления способствуют гипоксия почечной ткани, гипокалиемия, нарушения пуринового и углеводного обменов, плохая уродинамика, иммунодефицитные состояния [Жигарловский Б.А., 2019].

Выявлено, что не менее 50% пациентов, госпитализируемых по поводу новой коронавирусной инфекции, имеют протеинурию, гематурию и признаки дисфункции почек, которая в ряде случаев достигает степени острого повреждения почек (ОПП). В Китае ряд авторов обращали внимание на заинтересованность почек при коронавирусной пневмонии, вызванной COVID-19: зачастую в моче, присутствовал белок или кровь, оба показателя свидетельствуют о том, что нарушена фильтрационная способность почек или же работа мелких канальцев [Moein S., et al, 2020; Hussain A., et al, 2020; Chen H., et al, 2020]. Так, по данным исследования, проведенного в Нью-Йорке, из 5449 больных COVID-19 у каждого третьего пациента развивается острое нарушение функции почек, часть из них нуждается в гемодиализе [Hui D.S., et al, 2020]. Подобные исследования проведены

в Сингапуре на 2702 пациентах: в гемодиализе нуждались более 25% больных [Hwang S-J., 2020; Expert Team of Chinese Medical Association Nephrology Branch, 2020].

Вероятнее всего, ренальная дисфункция при COVID-19 является следствием действия комплекса механизмов, индуцированных SARS-CoV-2, с развитием острого повреждения почек не без участия цитокинового шторма, нарушений свертывания и, возможно, под влиянием лекарственной терапии. Так как при коронавирусной инфекции COVID-19 описано острое нарушение функции почек, то эксперты рекомендуют всем зараженным сдавать анализ мочи, даже если нет никаких жалоб, чтобы при своевременно начатом лечении избежать хронизации острой патологии почек [Hui D.S., et al, 2020; Hirsch J.S, et al, 2020].

Известно, что количество почечной патологии на аутопсии значительно превышает ее выявление при жизни. Так, в случае вируса SARS-CoV-2 в результате проведенных аутопсий умерших больных с тяжелой формой заболевания предоставлены четкие доказательства инвазии вируса в ткани почек с повреждением клеток канальцевого эпителия и подоцитов, установлена агрегация эритроцитов [Коган Е. А., и др, 2020].

С клинической точки зрения важно установить связь патологии почек с тяжестью течения новой инфекции COVID-19 и исходом заболевания, в том числе неблагоприятным, поскольку проблема раннего выявления почечной патологии у больных с пневмонией до сих пор остается актуальной и не изученной до конца. Отдаленные последствия для организма человека после перенесенной новой инфекции пока не известны, идет процесс накопления знаний в научном медицинском сообществе [Шамхалова М.Ш., и др., 2020].

Поражение почек при коронавирусной инфекции интересует врачей различных специальностей. Продолжается уточнение патогенеза поражения почек при коронавирусной пневмонии, продолжается поиск наиболее оптимальной терапии осложнений со стороны почек при коронавирусной пневмонии и меры их профилактики.

1.4. Влияние иммунного статуса макроорганизма на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний.

В последние годы актуальным направлением исследований стало лечение и профилактика различных инфекций бактериофагами в связи с появлением антибиотикорезистентных штаммов бактерий [Иванова И.А. и др.].

Иммунологические нарушения лежат в основе многих заболеваний дыхательной системы: различных форм пневмоний, ОРВИ, бронхиальной астмы. Пациентов с внебольничными пневмониями разделяют на две группы: пациенты с отсутствием существенных нарушений иммунитета и иммунокомпроментированных пациентов [Рачина С.А., и др., 2016]. Причиной нарушения иммунной системы макроорганизма могут быть инфекционно-воспалительные нарушения, которые в последующем могут привести к развитию патологического процесса в почках.

В патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний уровень цитокинов является важным в раскрытии механизмов активации иммунного реагирования. Клетки иммунной системы продуцируют биологически активные вещества – цитокины, которые влияют на формирование иммунного ответа с обеспечением межклеточной кооперации. В качестве индукторов острой фазы воспаления выступают цитокины, которые используются для диагностики различных заболеваний, в том числе и при патологии почек [Каштальян, О.А., Ушакова Л.Ю., 2017, Перепанова Т.С., и др., 2017].

К снижению иммунной толерантности приводит бактериальная пневмония, развиваясь в клетках альвеол и бронхов. Данные механизмы могут играть роль, как при развитии воспалительного ответа, так и в дальнейшем, при развитии пневмонии [Хитов Р.М. и др., 2018; Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J., 2018; Драпкина О. М., и др., 2019].

Инфекция при пневмониях проникает в организм аэрогенным путем. Провоцирующими факторами развития пневмоний служат переохлаждение, переутомление, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, снижение защитных сил организма [Cillóniz C., et al, 2018; Рачина С.А., и др., 2016].

Во всех звеньях иммунного ответа характерны изменения различной степени выраженности у пациентов с внебольничной пневмонией. Даже без применения иммунокорректоров на фоне адекватной антибиотикотерапии наблюдается улучшение большинства иммунологических показателей у пациентов с внебольничной пневмонией [Андержанова А.А., Мелёшкина Ю.А., 2019].

Заболевания, способствующие снижению общего иммунитета (сахарный диабет, заболевания эндокринной системы, хронические воспалительные заболевания и т.д.) с большей вероятностью приведут к развитию пиелонефрита у пациентов с пневмониями [Перепанова Т.С., и др, 2017].

Снижение общего иммунитета организма, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания способствуют развитию пиелонефрита [Перепанова Т.С., и др, 2017]. Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания могут ослаблять защитные силы макроорганизма, что, несомненно, является фактором, способствующим возникновению и прогрессированию патологического процесса в почках [Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., 2018].

В иммунном статусе больных с пневмониями, вызванными как атипичными, так и бактериальными возбудителями, общими чертами являются снижение относительного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов и депрессия иммунорегуляторного индекса, свидетельствующие о расстройстве Т-клеточного звена иммунитета. Низкое содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G и A, заметное подавление клеточного иммунитета наблюдается при тяжелых формах пневмонии: смешанной, вирусной или вирусно-микоплазменной [Кравченко Н.А., и др., 2019].

У детей первых месяцев жизни, а также страдающих анемией, рахитом, при осложнениях острых респираторных заболеваний показатели неспецифической защиты снижены, а у родившихся недоношенными с внутричерепной родовой травмой, наблюдается угнетение Т-системы иммунитета.

Таким образом, у детей с пневмониями поражается не только дыхательная система, но и в патологический процесс вовлекается нервная, сердечно-сосудистая

система, пищеварительная система, а также поражаются почки [Драпкина О.М., и др., 2019].

Осложнением гриппа часто являются внебольничные пневмонии и поражают детей младше двух лет, взрослых старше 65 лет и людей с иммунодефицитом. В возникновении почечной патологии при пневмониях различной этиологии не последнюю роль играет состояние иммунитета макроорганизма. На возникновение патологии почек у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания влияет непрерывный рост иммунопатологических состояний.

Раннее выявление скрытых иммунологических нарушений позволяет определить нарушения иммунного статуса под влиянием различных иммуотропных факторов: химической, биологической и физической природы у практически здоровых людей. Против пневмококковой инфекции и гриппа наиболее эффективным способом профилактики пневмонии является иммунизация.

Таким образом, неотъемлемым компонентом качественного и эффективного лечения больных внебольничной пневмонии является своевременная этиологическая диагностика. В настоящее время для выявления инфекционных возбудителей используются следующие лабораторные методы диагностики: культуральный метод (метод посева), серологический метод (метод антител к возбудителю), молекулярно-биологический метод (метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), метод амплификации РНК (NASBA)), микроскопический метод (исследование под микроскопом), метод газовой хроматографии (ГХ-МС).

Культуральный (бактериологический) метод заключается в выделении чистой культуры возбудителя из патологического материала, с последующей его идентификацией по морфологическим, культуральным, биохимическим, антигенным, токсигенным свойствам и определение чувствительности к антибиотикам и бактериофагам. С помощью микроскопического метода идентифицируется инфекционный возбудитель в биологическом патологическом

материале с помощью разнообразных типов микроскопов после приготовления окрашенных или нативных мазков.

К молекулярно-биологическому методу относят полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В основе этой диагностики лежит молекулярно-биологический метод амплификации (многократное копирование) малых фрагментов нуклеиновых кислот бактерий, вирусов, хламидий, микоплазменных и др. ПЦР-диагностика позволяет определить генетический материал возбудителя — идентификация нуклеиновых кислот (ДНК или РНК).

К серологическим методам исследования относят: ИФА (иммуноферментный анализ). В основе данного метода диагностики лежит качественное и количественное определение антигенов и антител. При инфекционном заболевании в зависимости от выработки в динамике антител различных классов можно определить стадию и интенсивность инфекционного процесса.

В последнее десятилетие отмечается существенный прогресс в области микробиологии, который предоставляет врачам широкий арсенал методов идентификации различных возбудителей внебольничной пневмонии (как бактерий, так и вирусов) и предлагает унифицированный подход по определению их чувствительности к антимикробным препаратам [Рачина С.А., и др., 2016].

В патогенезе COVID-19 огромную роль играет прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся лимфопенией и нейтрофилезом, а также степень воспалительного процесса, главными маркерами которого являются выраженность лихорадки и величина С-реактивного белка (СРБ). Неконтролируемая активация цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождения последними новой порции цитокинов и хемокинов получила название «цитокиновый шторм», который увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и может приводить к полиорганной недостаточности. Следовательно, существенное повышение уровня СРБ – один из грозных предвестников плохого прогноза.

1.5. Развитие почечной патологии при сахарном диабете.

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний. На сегодняшний день каждый 11-й житель в развитых странах мира страдает сахарным диабетом [Жариков А.Ю., и др., 2019]. При этом среди жизнеугрожающих осложнений сахарного диабета – диабетическая нефропатия (ДН) – занимает третье место по распространенности [Дедов И.И., и др., 2017].

С 1980 года количество людей, страдающих сахарным диабетом, увеличилось почти в четыре раза. Во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем жизни, растет распространенность данного заболевания. Этот рост в большей степени связан с увеличением числа людей с избыточным весом и с низкой физической активностью населения.

По данным ВОЗ, 422 миллиона населения во всем мире страдают сахарным диабетом. В 2016 году 1,6 млн смертельных случаев произошли из-за сахарного диабета; прогнозируется, что к 2030 году сахарный диабет займет 7-е место среди всех причин смерти во всем мире [<https://www.who.int/diabetes/ru/>].

Диабетическая нефропатия (ДН) – это специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), в результате которого развивается гломерулосклероз, ведущий к нарушению функции почек и развитию хронической почечной недостаточности.

В последнее время в США термин «диабетическая нефропатия» заменен на термин «диабетическая болезнь почек», хотя в Европе и странах СНГ этот термин пока не получил широкого распространения.

Согласно современной классификации, выделяют следующие стадии ДН: микроальбуминурия (МАУ); протеинурия (ПУ) с сохранной азотвыделительной функцией почек и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [Дедов И.И., и др., 2016].

Стадия микроальбуминурии (стадия начинающейся нефропатии) – это состояние, при котором уровень экскреции альбумина с мочой находится в пределах 30-300 мг в сутки, скорость клубочковой фильтрации высокая или в пределах нормы, нестойкое повышение АД. При своевременно начатом лечении данная стадия может регрессировать [Дедов И.И., и др., 2016].

Стадия протеинурии (нефропатии) – это состояние, при котором уровень экскреции альбумина с мочой превышает 300 мг в сутки, происходит снижение СКФ, развивается стойкая артериальная гипертензия (АГ). При активном лечении этой стадии можно замедлить снижение СКФ и развитие ХПН.

Стадия ХПН – состояние, при котором отмечается снижение СКФ ниже 60 мл/мин. Характеризуется повышением уровня креатинина, высокими цифрами АД. При снижении СКФ менее 15 мл/мин развивается терминальная ХПН, несовместимая с жизнью, которая требует заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) [Дедов И.И., и др., 2016].

Основные механизмы развития диабетического поражения почек связаны с воздействием гипергликемии, дислипидемии, возникновением внутриклубочковой гипертензии и повышением уровня АД.

Патогенез диабетической нефропатии заключается в патологии мелких сосудов. Патофизиологические процессы включают гликозилирование белков, гормонально-индуцированное высвобождение цитокинов, накопление мезангиального матрикса и изменение клубочковой гемодинамики. Гиперфльтрация является только относительным предиктором развития почечной недостаточности [Смирнов А. В., и др., 2012].

Поражения диффузионного или нодулярного диабетического гломерулосклероза являются характерными. Области нодулярного гломерулосклероза могут рассматриваться как узелки Киммельстила-Уилсона. Наблюдается выраженный гиалиноз и атеросклероз приносящих и выносящих артериол, может быть интерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Лишь увеличение мезангиального матрикса взаимосвязано с прогрессированием болезни почек до терминальной стадии [Walker S.R., et al., 2017].

Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается у каждого второго больного сахарным диабетом (СД). Диагностика ХБП проводится с учетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая наиболее детально показывает

количество и суммарный объем работы нефронов. По статистике, ХБП развивается у 15% лиц в общей популяции и у каждого второго человека с диагнозом сахарный диабет [Российские клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек у больных сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., 2016].

Перманентная гипергликемия играет ведущую роль в развитии ДН и ХБП у больных с СД. Существует ряд факторов, способствующих развитию ХБП: артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия, инфекционно-воспалительные заболевания почек, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, поражение сосудов почек, курение, возраст, генетическая предрасположенность к поражению почек при диабете и другие факторы, провоцируемые глюкозурией при СД [Смирнов И.Е., и др., 2015; Бобкова И.Н., и др., 2015].

Руководствуясь Российскими клиническими рекомендациями «Хронической болезни почек у больных сахарным диабетом», для диагностики и успешной профилактики развития ХБП используется определение СКФ по креатинину и уровню альбумина [Российские клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек у больных сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., 2016].

Основные методы оценки СКФ: расчет клиренса экзогенновводимых веществ, инулина, этилендиаминтетрауксусной кислоты (^{51}Cr -ЭДТА), диэтилентриаминпентауксусной кислоты ($^{99\text{mTc}}$ ДТПА), ^{125}I -йоталамата или йодгексола. Данные методы являются «золотым стандартом» диагностики нарушений клубочковой фильтрации.

Если выполнен правильно сбор материала для исследования, то самые точные результаты уровня СКФ получают при проведении пробы Реберга–Тареева, которая включает оценку 24-часового клиренса креатинина.

Формулу MDRD используют только при расчете СКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с завышением показателей; а при СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² данная формула не может быть использована из-за отсутствия доказательной базы [Дедов И.И., и др., 2016].

В современной практике научным обществом нефрологов России рекомендована часто применяемая формула СКД-ЕРІ [Маркова Т.Н., и др., 2017].

Определение экскреции коллагена IV типа с мочой является одним из методов ранней диагностики повреждения почек. Коллаген IV типа – это основа базальных мембран клубочков и канальцев. Диагностирование данного белка в моче – один из наиболее ранних морфологических признаков диабетической нефропатии. Коллаген IV типа у большинства пациентов выявляется раньше, чем альбуминурия, и обратно пропорционален уровню СКФ по креатинину [Хачатурян Н.Э., 2019].

Определение количества подоцитов в моче у пациентов с СД используется в качестве предклинической диагностики. В ряде исследований отмечено, что после повреждения подоцитов снижается их адгезия к базальной мембране клубочков и возрастает экскреция подоцитов с мочой. Из этого вытекает, что подоцитурия может быть ранним маркером повреждения почек у пациентов с СД [Howse P.M., et al., 2016].

Папиллярный некроз, почечный тубулярный ацидоз IV типа и инфекции мочевых путей – патологии мочевого тракта, которые часто сочетаются с диабетической нефропатией и ускоряют развитие почечной недостаточности.

Вовлеченность почек у лиц с СД, подвергшихся COVID-19-инфекции, представляется весьма вероятной, а риск развития острого почечного повреждения (ОПП) – ассоциированным со смертностью.

Таким образом, у пациентов с СД часто поражаются почки, что проявляется развитием диабетической нефропатии, пиелонефритом, гломерулонефритом, амилоидозом. У пациентов с протеинурией при наличии СД необходимо минимизировать риск развития ХБП. Для этого нужно тщательно проводить лабораторный анализ с целью исключения или подтверждения патологии почек, гликемический контроль, контроль АД. Все это должно составлять часть мультифакторной интервенционной стратегии.

1.6. Развитие почечной патологии при гипертонической болезни.

На сегодняшний день среди самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы является гипертоническая болезнь. По данным ВОЗ, число людей с гипертензией за последние 30 лет увеличилось почти вдвое – с 650 миллионов до 1,28 миллиарда (около 20–30% взрослого населения страдают гипертонической болезнью) [<https://news.un.org/ru/story/2021/08/1408782>]. С возрастом увеличивается распространённость болезни и уже составляет 50–65% у лиц старше 65 лет.

Учитывая статистические данные по России, не менее 40% населения страдают гипертонической болезнью: 58% женщин и 42% мужчин. Только 48% женщин и 21% мужчин лечатся, но целевое значение артериального давления достигается лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Около 3,5% гипертоническая болезнь встречается среди детей и подростков [Климов А.В., и др., 2018].

Гипертоническая болезнь может быть, как причиной, так и следствием патологии почек. Почки являются одним из главных органов-мишеней гипертонического процесса. Любая степень гипертонической болезни ухудшает прогноз заболевания и ускоряет развитие почечной недостаточности. Факторами, связанными с высоким риском развития ХБП у больных с гипертонической болезнью, являются: возраст старше 60 лет, уровень систолического АД 150 мм рт. ст. и выше, длительность гипертонической болезни более 10 лет, индекс коморбидности 3 балла и выше. САД 150 мм рт. ст., длительность гипертонической болезни больше 10 лет и недостижение систолического АД 130 мм рт. ст. ассоциированы с повышением риска почечной недостаточности (СКФ ниже 60 мл/мин) [Кобалава Ж.Д., и др., 2018]. По результатам исследования NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД. Снижение скорости клубочковой фильтрации оценивается в качестве маркера неблагоприятного прогноза заболеваний, распространенных в популяции [Alderman M.H., 2001;

Sakata K., и др., 2001]. Вышеописанные факторы взаимосвязаны и обладают однонаправленностью, действия на почечную и внутриклубочковую гемодинамику, процессы нефросклероза.

В зарубежной литературе альтернативу термину «первичный нефросклероз» используют «гипертензивная нефропатия». Для первичного нефросклероза характерно развитие фиброза паренхимы почек, поражение сосудов (преимущественно прегломерулярных мелких артерий и артериол) в виде их гиалиноза, фиброплазии интимы и утолщение меди. В поздней стадии происходит склероз клубочков и атрофия канальцев. Следовательно, почки уменьшаются в размерах, сморщиваются, их поверхность становится зернистой [Williams B., et al., 2018].

Гипертонический нефроангиосклероз развивается позже в сравнении с поражением других органов-мишеней. Развитие почечной недостаточности происходит медленно. Патология почек длительное время может никак не проявляться, однако при неэффективном контроле АД нарастают проявления хронической сердечной недостаточности [Чихладзе Н.М., Чазова И.Е., 2015].

Выделяются ранние и поздние проявления гипертензивной нефропатии. К ранним относятся: микроальбуминурия, повышение экскреции с мочой β_2 -микроглобулина, N-ацетилглюкозаминидазы, увеличение содержания мочевой кислоты в плазме крови. К поздним проявлениям относят протеинурию и/или повышение содержания креатинина в плазме крови.

При незлокачественной гипертонической болезни было выделено два основных типа поражений внутрпочечных сосудов: гиперпластический эластический атеросклероз в афферентных артериолах и гиперплазия гладких мышечных клеток. Распространение этих поражений зависит от степени гипертонии и от возраста больного [Мельникова Л.В., Осипова Е.В., 2019].

Согласно классической концепции, прямым следствием ишемии, вызванной сужением афферентных артериол, является гломерулярное разрушение [Миронова С.А., и др., 2018]. Кроме того, остающиеся интактные нефроны могут подвергаться усиленному системному давлению и быть склонны к гломерулярному застою,

гипертензии и гиперфилтрации, а также повреждаться при перегрузке. До сих пор остается невыясненным соотношение ишемического и гипертонического механизмов гломерулярного повреждения [Tobian L., 1987; Коломиец В.В., Кривонос Н.Ю., 2018]. Повышение АД ускоряет прогрессирование дисфункции почек и наступление ХПН.

К основным маркерам ХБП при гипертонической болезни относят: стойкое (более 3 месяцев) повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут (10 мг альбумин/креатинин); стойкие изменения в осадке мочи (гематурия, цилиндрурия, пиурия); изменения состава крови и мочи; при исследованиях изменения почек: аномальное развитие почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров и др. [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., 2019].

Кроме снижения АД, важное значение для предупреждения нефросклероза имеет устранение внутривисочковой гипертензии. Антигипертензивные препараты, которые уменьшают внутривисочковую гипертензию, оказывают более существенное нефропротекторное действие. По данным исследований, на фоне антигипертензивной терапии функция почек более стабильна у тех больных, у которых в первые дни лечения антигипертензивными средствами происходит снижение внутривисочкового давления, что проявляется уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Уменьшение протеинурии также оказывает ренопротекторное действие [Кобалава Ж.Д., и др., 2020; Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., 2019]. У больных с выраженной протеинурией быстрее происходит ухудшение функции почек.

Таким образом, роль почек при гипертонической болезни продолжает оставаться предметом дискуссии. До конца еще не изучены клубочковая гипертензия и гиперфилтрация, которые могут привести к повреждению клубочков. Данные о ранней гипертонии позволяют предполагать, что могут существовать две подгруппы пациентов, выделяемых на основании состояния почечной перфузии: первая – больные с повышенной резистентностью почечных сосудов за счет почечного кровотока, вторая – те, у кого наблюдается усиленный кровоток. Тем самым затрудняется выбор оптимального способа лечения с целью

снижения афферентной сопротивляемости почечных артериол против эфферентной резистентности. Также до конца не изучен прогноз почечных осложнений. Предполагается, что развитие гипертонической нефропатии низка по сравнению с другими осложнениями, а лечение оказывает незначительное защитное воздействие. Однако существуют данные, что при интенсивном лечении гипертонической болезни, даже во время развития нефросклероза может наблюдаться обратный процесс [De Leeuw P.W., Birkenhager W.H., 1995]. Связь между состоянием почек и гипертонической болезнью сложна, так как почки являются одновременно и причиной гипертонической болезни и органом-мишенью. Эта проблема продолжает оставаться актуальной до настоящего времени.

1.7. Современные рекомендации по лечению COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Не стихающая пандемия новой коронавирусной инфекции затронула уже более 43 миллионов человек и повлекла за собой более 1,2 миллионов смертей, требует поиска эффективных методов лечения. Причем это касается как самых тяжелых форм болезни, сопровождающихся развитием вирусной пневмонии с тотальным поражением бронхиол и альвеол, васкулитом и тромбозом мелких сосудов легких, и требующих искусственной вентиляции легких (ИВЛ), так и начальной стадии заболевания, когда главным представляется борьба с вирусной нагрузкой.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков клинического ухудшения: быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и сепсис, назначение терапии в соответствии с состоянием пациента.

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть своевременное назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

В целом ряде исследований было показано, что коронавирусная инфекция может сопровождаться гиперкоагуляцией с торможением фибринолиза, что

приводит к микротромбозам в сосудах легких, почек, сердца и повышенному риску венозных тромбоэмболий (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), и артериальной, вплоть до развития инсульта. Наиболее опасным проявлением новой коронавирусной инфекции выглядит повышение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, которые характерны для COVID-19 и могут приводить к полиорганным поражениям и ухудшать прогноз пациентов.

В целом ряде исследований независимым фактором, определяющим плохой прогноз больных с новой коронавирусной инфекцией, являлся повышенный уровень Д-димера – продукта распада фибрина, используемого как маркер повышенного риска тромбообразования [Алимов А.В., и др., 2020]. Мареевым В.Ю. в 2020 году была разработана шкала «ШОКС-КОВИД» для оценки клинического состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включающая в себя такие параметры, как частота дыхательных движений в покое, температура тела, сатурация, вентиляция, значение СРБ, Д-димера и поражение легких на МСКТ.

Было предположено, что больные, имеющие от 0 до 3 баллов, относятся к низкому риску, 4–6 – к умеренному риску, 7–10 – к среднему риску, 11–14 баллов – к высокому риску, а пациенты с 15 баллами и выше имеют крайне высокий риск неблагоприятного течения болезни, быстрого прогрессирования поражения легких, полиорганной недостаточности и крайне трудно поддаются терапии [Мареев В.Ю. и др., 2020].

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная], умифеновир и интерферон-альфа.

Таблица 1.

Шкала «ШОКС-КОВИД» для оценки клинического состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией [Мареев В.Ю. и др., 2020]

Параметр	Величина	Баллы
ЧДД в покое	<18	0
	18-22	1
	23-26	2
	>26 (или ИВЛ)	3
Температура тела, °С	35,5-37	0
	37,1-38,5	1
	>38,5	2
SaO ₂ , %	>93	0
	90-92,9	1
	<90	2
Вентиляция	Не требуется	0
	Низко поточная вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВЛ в ОРИТ	3
СРБ, мг/дл	<10	0
	10-60	1
	60-120	2
	>120	3
Д-димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51-2,00	1
	2,01-5,00	2
	>5,00	3
МСКТ поражение легких, %	Нет пневмонии	0
	0-24	1
	25-49	2
	50-74	3
	75-100	4
ВСЕГО	МАКСИМУМ	20

Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19 применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно

начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни (появления первых симптомов).

Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям.

Вирус-нейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные моноклональные антитела (МКА). Рекомбинантные МКА человека класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. В настоящее время используются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланвивимаб+этесевимаб; касиривимаб+имдевивимаб) препараты. Данные препараты, как однокомпонентные, так и комбинированные, не зарегистрированы в Российской Федерации.

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого выбора в патогенетической терапии для лечения больных с «цитокиновым штормом». Они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса.

Основным критерием эффективности патогенетической терапии является динамика клинических показателей: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂. При этом эффект от блокаторов ИЛ-6 и ИЛ-1 наступает в течение 12 ч, лечения ГК – от 12 до 72 ч (курс 2-3 суток). Если эффект от патогенетической терапии не получен, необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (прогрессирование пневмонии, сепсис и др.).

Профилактика ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ)/фондапаринукса натрия или применении профилактических доз прямых пероральных

антикоагулянтов: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин – 75 мг 2 раза в сутки). Рекомендована продление профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с COVID-19 при применении ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 35 дней после выписки.

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).

1.8. Лекарственная патология почек.

За последнее время частота лекарственных поражений почек значительно возросла и прочно обосновалась в практике врачей разных специальностей в результате непрерывного расширения спектра лекарственных препаратов. Есть сведения, что осложнения лекарственной терапии возникают у 30% больных, находящихся в стационаре, и из них у 25% они летальны [Бреннер Б.М., 1999; Лозинский Е.Ю., и др., 1993]. Так, острый интерстициальный нефрит (ОИН), связанный с приемом лекарств, выявлен в 0,5-3% от всех случаев, когда проводилась биопсия почки и в 5-27% от всех случаев ОПП, когда была выполнена биопсия [Tisdale J.E., Miller DA., 2018; Nast CC., 2017]. На долю медикаментов приходится 75% от общего числа случаев ОИН [Смирнов А.В., и др., 2015; Muriithi A.K., et al., 2014], который ассоциирован с приемом антибиотиков (49% случаев), ингибиторов протонной помпы (ИПП) (14%) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (11%). К препаратам, наиболее часто

вызывающим развитие ОИН, относят омепразол (12%), амоксициллин (8%) и ципрофлоксацин (8%).

К факторам нефротоксичности лекарственных поражений почек относят: наличие сахарного диабета, подагры, нефроангиосклероза, аномалий развития почек, предшествующих хронических заболеваний почек, хронической сердечной недостаточности, цирроза печени [Залькалис Я.Н., Журавлева Н.Н., 1990; Лозинский Е.Ю., 2002; Лозинский Е.Ю., и др., 2005; Тареева И.Е., 2000]. На основании скринингового обследования выявили патологический мочевого синдром у 1262 человек: 20,08% из них принимали нестероидные препараты и/или анальгетики. В мочевом синдроме при медикаментозных поражениях почек характерно снижение относительной плотности мочи, протеин-, лейкоцит- и эритроцитурия.

Наиболее часто нефропатии осложняют лечение антибиотиками (аминогликозидами, рифампицином, полусинтетическими пенициллинами) [Остроумова О.Д., и др., 2021]. В группе аминогликозидов наибольшей нефротоксичностью отличается неомицин, а самой наименьшей – стрептомицин. Основной мишенью для токсического воздействия являются клетки проксимальных канальцев. Далее по частоте развития ятрогенной (лекарственной) нефропатии находятся нестероидные противовоспалительные средства [Лозинский Е.Ю., и др., 2005]: при иммуногистохимическом исследовании их выявляют на базальной мембране в составе иммунных комплексов. Так, уже на 3 день приема индометацина отмечено снижение клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина в крови. Далее по частоте осложнений стоят рентгеноконтрастные средства, диуретики, соли лития.

В урологии выделяют 7 основных клинических вариантов медикаментозной нефропатии [Громыко В.Н., Пилотович В.С., 2016; Калимуллина Д.Х. и др., 2016].

- Острый некроз канальцев - связан с повреждением канальцевого эпителия, нарушением реабсорбции, вторичным ухудшением фильтрации. Выявляется у 5-20% больных, принимающих аминогликозидные препараты.

Возможен при назначении цефалоспоринов, хинина, ампициллина, введении рентгеновского контраста.

- Острый кортикальный некроз (клиника ОПН) – вторичное состояние. Возникает на фоне системных изменений при приеме лекарственных средств (анафилактический шок).

- Острый интерстициальный нефрит (симптомокомплекс ОПН), вторичное повреждение гломерул на фоне приема антибиотиков, сульфаниламидов, ингибиторов протонной помпы, НПВС.

- Хронический интерстициальный нефрит - разрастание межпочечной ткани, некроз сосочков, атрофия эпителия канальцев на фоне приема анальгетиков, ингибиторов кальциневрина, препаратов лития, фитосредств с аристохолиевой кислотой.

- Острый лекарственный гломерулонефрит с поражением базальных мембран клубочков циркулирующими иммунными комплексами (мембранозный гломерулонефрит) – аллергическая реакция на прием НПВС, препаратов золота, антибиотиков, диуретиков, противовирусных средств.

- Хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом или изолированным мочевым синдромом на фоне аутоиммунного разрушения гломерулярного аппарата и склероза ренальной паренхимы – исход острых форм лекарственного нефрита.

- Электролитно-гемодинамические расстройства – формирование обусловлено изменением почечной гемодинамики за счет ингибирования синтеза простагландинов при лечении индометацином. При кратковременном поступлении лекарственных средств нефропатия обычно обратима.

Наиболее известным биомаркером нефротоксичности является уровень креатинина сыворотки, являющегося продуктом распада мышечной ткани, но он зависит от возраста, пола, мышечной массы и веса тела и имеет довольно низкую специфичность – его уровень может повышаться при кровотечении ЖКТ в отсутствие какого-либо отрицательного влияния на почки или при патологических процессах с усиленным катаболизмом белков, от приема медикаментов и состояния

гидратации [Осипова Т.В., Бухман В.М., 2015; Mårtensson J., et al., 2012]. К непочечным причинам изменения уровня креатинина сыворотки относятся: застойная сердечная недостаточность, гиповолемия/шок, обезвоживание, эклампсия/преэклампсия, острый некроз скелетных мышц [Fuchs T.C., Hewitt P., 2011]. Так же к недостаткам данного маркера можно отнести отсутствие региональной специфичности (нельзя понять уровень поражения почек) и то, что достоверные изменения уровня наступают только после поражения от 30% до более 50% клеток (при гистопатологическом исследовании или функциональных тестах) [Coca S.G., Parikh C.R., 2008]. Считается, что традиционные сывороточные маркёры сохраняют важность для оценки функционирования почек у больных со стабильной хронической болезнью почек, но плохи в случае острого заболевания [Coca S.G., Parikh C.R., 2008]. Уровень креатинина, как и мочевины, является функциональным маркером патологии почек, но не маркером поражения почечных структур [Coca S.G., Parikh C.R., 2008].

Медикаментозное снижение канальцевой секреции креатинина может привести к недооценке функции почек. Как указывает Alan S.L., 2020, такие лекарства, как циметидин и триметоприм, подавляют секрецию креатинина и повышают концентрацию креатинина в сыворотке, не влияя на истинную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/podocalyxin>].

Клиническая картина самого частого варианта лекарственной нефропатии – ОИН – многообразна, без «классической триады», в которую входят лихорадка, сыпь, эозинофилия в купе с изменениями анализов мочи (характерна протеинурия) и крови (повышение креатинина, калия, метаболический ацидоз), невероятно сложно установить диагноз [Baker J. et al., 2004; Perazella M.A., Markowitz G.S., 2010; Muriithi A. et al., 2014]. Подтвердить диагноз ОИН можно только результатом биопсии (явления воспаления интерстиция и канальцев). Хронический лекарственный интерстициальный нефрит встречается реже [Appel G.V., 2002], для него гломерулярная патология не характерна.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений.

За период с марта 2020 по апрель 2021 гг. ретроспективно методом случайной выборки были оценены истории болезней 300 больных старше 18 лет без летальных исходов, поступивших в ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом «Пневмония, ассоциированная с COVID-19» (вирус идентифицирован по результатам ПЦР-теста) и не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы (выписка из протокола №30 заседания Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 17 июня 2021 г.).

В стационаре пациентам проводились следующие лабораторно–инструментальные исследования: клинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, клинический (общий) анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, компьютерная томография легких (КТ), выявление вируса COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из ротоглотки и носоглотки. Из 300 оцененных историй болезней в 103 (34,3%) были выявлены те или иные изменения в анализах мочи, составившие исследуемую группу по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в анализах мочи (группа сравнения).

По данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13 от 14.10.2021) пациенты при повышении температуры тела >

38°C получали парацетамол 500-1000 мг. По данным регистра лекарственных средств (РЛС) у парацетамола в качестве побочного действия со стороны мочевыводящей системы может встречаться асептическая пиурия, интерстициальный гломерулонефрит, который на фоне приема препарата может вызывать протеинурию с гематурией [Нефропатии тубулоинтерстициальные, интерстициальный нефрит | EUROLAB | Научные статьи (eurolab-portal.ru)].

По данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13 от 14.10.2021), пациенты, находившиеся на лечении в стационаре с целью профилактики ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА получали прямые пероральные антикоагулянты: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. По данным регистра лекарственных средств (РЛС) у ривароксабана и апиксабана отмечена гематурия в качестве нечасто встречающегося побочного действия со стороны мочевыводящей системы. В нашем исследовании у 103 пациентов с поражением почек при различных степенях КТ в анализах мочи гематурии не было выявлено.

Пациенты с и без поражения почек, имевшие в анамнезе гипертоническую болезнь, принимали антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ, обладающие нефропротективным действием, бета-блокаторы, тиазидоподобные диуретики. Все препараты, по данным реестров, не имели выраженного ятрогенного действия на организм, в том числе почки.

В нашем исследовании среди 300 пациентов, находившихся в стационаре по поводу коронавирусной пневмонии, преобладали лица мужского пола – 177 (59%) над женским – 123 (41%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) в основном в возрасте от 45 до 74 лет – 212 (70,6%) человек (45-59 лет – 108 (36%) и 60-74 лет – 104 (34,6%) достоверно чаще по сравнению с лицами молодого возраста 18-44 года – 51 (17%) и пожилого возраста старше 75 лет – 37 (12,4%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат, в каждом случае). В исследуемой группе пациентов с COVID-19-ассоциированной

пневмонией и изменениями в анализах мочи сохранились те же тенденции по возрасту и полу (таблица 2).

Таблица 2.

Частота распределения больных с коронавирусной пневмонией по полу и возрасту (абс., %)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	п	%	п	%	п	%
18–44 лет	36	12	15	5	51	17
45–59 лет	72	24	36	12	108	36
60–74 лет	52	17,3	52	17,3	104	34,6
75–90 лет	17	5,7	20	6,7	37	12,4
ИТОГО	177*	59	123	41	300	100

* $p < 0,01$, критерий хи-квадрат при сравнении числа женщин и мужчин

Следовательно, наиболее уязвимой группой по данным нашего ретроспективного анализа 300 историй болезней пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу коронавирусной пневмонии, является возрастная группа от 45 до 74 лет.

2.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики патологии органов дыхания и мочевыделительной системы.

2.2.1. Компьютерная томография органов грудной клетки.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. По сравнению с рентгенографией органов грудной клетки (ОГК) КТ позволяет более детально визуализировать структуры грудной клетки и их

патологию. Этот метод достоверно на ранних стадиях показывает паттерн поражения легких (пневмонию), при котором альвеолы заполняются патологическим субстратом (жидкость, фиброзная ткань).

В случае выявления при КТ «матовых стекол» (светлые участки, напоминающие налет, что свидетельствует об уплотнении ткани и сочетании их консолидации в определенных участках легких) трактовалось как паттерн вирусной пневмонии, специфичной для COVID19. Особенность КТ ОГК заключается в том, что признаки коронавирусной инфекции выявляются даже при поражении легких всего на 5%.

КТ обеспечивает множественные послойные изображения грудной клетки с толщиной 10 мм.

Показания к проведению КТ ОГК при коронавирусной инфекции: температура тела выше 38°C, частота дыхания >22 в минуту, наличие одышки, кашля или болей в грудной клетке, SpO₂ <95%.

Преимущества КТ ОГК: быстрота проведения (длительность обследования не более 15 минут), неинвазивность, безболезненность, оценка состояние мягких тканей, сосудов и костей, минимальная лучевая нагрузка при исследовании, комфорт пациента во время процедуры, выдача снимков и цифровой записи на руки сразу, после выполнения исследования.

Предварительной подготовки не требуется. Необходимо снять металлические предметы: часы, заколки, серьги, очки, цепочки, слуховой аппарат и т.д.

КТ проводили в диагностическом отделении ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» (заведующая отделением Тибилова Г.В) и в ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» (заведующий отделением Лунин М.А.). Описание методики проведения КТ: пациент укладывается на диагностический стол, делает вдох, медицинская сестра включает томограф, и стол постепенно движется к гентри — раме томографа,

оснащенной чувствительными датчиками. Гентри сканера вращается вокруг грудной клетки и делает множество сканов (снимков). Во время проведения процедуры врач находится в смежном кабинете, наблюдая за пациентом через специальное окно и при необходимости общается через переговорное устройство, вмонтированное в томограф. От пациента требуется только не шевелиться, так как любое движение может привести к размытию снимков. Затем изображения обрабатываются на компьютере — программа делает объемную 3D-реконструкцию внутренних органов. Врач-рентгенолог изучает полученные данные, записывает томограмму на диск и готовит заключение.

По данным «Временных методических рекомендаций МЗ РФ» от октября 2020 года, принята система оценки легочных сегментов и долей при пневмонии, ассоциированной COVID19, по степени тяжести:

КТ 0 – отсутствуют признаки вирусной пневмонии;

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

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

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

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

Для оценки степени поражения легких в процентах легкие делят на 5 долей: три в правом и две в левом. Каждая доля оценивается по 5-балльной шкале, где 1 балл соответствует 5% обструкции и менее, а 5 баллов – более 75%, затем все баллы

складываются и умножаются на 4. Полученные данные показывают степень поражения легких в процентах.

Помимо «матовых стекол» на КТ ОГК можно выявить следующие признаки пневмонии: синдром «бульжной мостовой» или «лоскутного одеяла» (распространение уплотнения на перегородки между дольками легких), консолидация «матовых стекол», симптом обратного гало или синдром ободка, симптом воздушной бронхограммы.

КТ ОГК позволяет оценить поражение легких, выявить возможные осложнения.

2.2.2. ПЦР-диагностика COVID -19-ассоциированной пневмонии.

С целью подтверждения коронавирусной инфекции и выявления генетического материала (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 в образце биоматериала всем пациентам проводили ПЦР-диагностику.

Преимущества ПЦР-диагностики заключается в выделение генетического материала самого возбудителя (выявление специфического участка РНК вируса SARS-CoV-2), что подтверждает наличие инфекции COVID-19. Метод обладает высокими характеристиками диагностической чувствительности и специфичности.

В качестве биоматериала для исследования используется мазок из ротоглотки и носоглотки.

Накануне выполнения исследования (минимум за 1 час до взятия мазков из ротоглотки) нельзя есть, пить, не рекомендуется чистить зубы, полоскать рот/горло, не жевать жевательную резинку, не курить.

Забор материала из ротоглотки у наших пациентов осуществлялся стерильным ватным зондом вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. Извлекали зонд и помещали его в пробирку с транспортной средой. Погрузив рабочую часть тампона в транспортную среду, вращали зонд 10-15 секунд, вынимали из раствора, прижимая его к стенке

пробирки, отжимали избыток жидкости и удаляли зонд, а пробирку плотно закрывали. Хранили биологический материал при температуре 2–8⁰С до момента исследования (не более недели).

ПЦР нашим пациентам проводили в диагностической лаборатории ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» (заведующая отделением – Климова С.А.), результаты ПЦР пациентов ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» выполнялись в диагностической лаборатории «Ситилаб» с помощью тест-систем фирмы «Imbian laboratory diagnostics».

В случае обнаружения специфичной РНК для коронавируса SARS-CoV-2 в анализируемом образце биологического материала результат считался положительным, при отрицательном результате в анализируемом образце биологического материала не было найдено фрагментов РНК, специфичных для коронавируса SARS-CoV-2, или концентрация возбудителя в образце была ниже границы чувствительности теста.

2.2.3. Серологические методы диагностики коронавирусной инфекции.

С целью подтверждения наличия инфекции или выявления иммунитета всем пациентам проводили серологический метод диагностики — ИФА (иммуноферментный анализ) — исследование крови из вены.

Преимущества серологического метода: количественное выявление антител IgG/IgM, оценка степени иммунного ответа, высокая точность результата анализа (чувствительность и специфичность реагента к вирусу составляет 97%).

Специальной подготовки к выполнению ИФА не требуется. Сдаётся венозная кровь утром, натощак. Накануне исследования требуется воздержаться от алкогольных напитков, кофе, сигарет, сока и чая.

Для проведения диагностики необходимы ИФА-анализаторы и наборы реагентов. ИФА подразделяется на прямой и непрямой анализ. В основном используют непрямую методику, так как она дает более точные результаты.

В иммуноферментном анализе выделяют три стадии.

Антигены фиксируются и связываются на поверхности лунки с немеченым антителом. Вначале в лунки вносится биоматериал, затем через 20-30 минут добавляют антитела. Через 1,5-2 часа образуется иммунный комплекс. Не связавшиеся антитела удаляют, используя специальный раствор.

На втором этапе к иммунному комплексу добавляют меченные антитела. В течение 30 минут меченые антитела скрепляются с немечеными и образуется новый комплекс, который состоит из 2-х антител и антигена.

На третьем этапе вносится фермент, в результате происходящей реакции «метка» преобразуется за 5 – 30 минут в окрашенную субстанцию. Посредством колориметрии вычисляется концентрация окрашенной части. Она всегда будет равна концентрации меченных антител. А их концентрация всегда соответствует содержанию немеченых антител и соответственно концентрации антигенов.

При непрямом ИФА применяется двойной контроль – две разновидности антител, что значительно повышает точность диагностики и чувствительность реакции.

Иммуноглобулины класса М (IgM) – ранние антитела, которые вырабатываются иммунной системой в ответ на инфекцию SARS-CoV-2. Обнаруживаются не ранее 1-2 недель от контакта с возбудителем (не ранее 5 дней от появления симптомов при симптоматическом течении), а общий период вероятного выявления антител класса М чаще составляет менее 2-3 месяцев – в течение этого времени IgM антитела постепенно полностью сменяются на IgG.

Таким образом, выявление IgM указывает на недавнее инфицирование SARS CoV-2. Положительный результат исследования IgM антител возможен не только при наличии клинических признаков инфекции, но и в инкубационном

периоде, и у бессимптомных лиц. Для подтверждения текущей инфекции применяется ПЦР-диагностика.

Иммуноглобулины G начинают вырабатываться в организме через 21-28 дней после контакта с вирусом, их уровень увеличивается медленно, но долгое время может оставаться высоким. По наличию и уровню IgG антител в крови можно судить о факте инфицирования в прошлом и определить наличие специфического иммунного ответа – способности организма распознавать вирус при повторной встрече с ним.

Интерпретация количественного анализа ИФА:

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

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

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

$IgM = 0,8-1,1$ $IgG < 1,1$ – сомнительный результат (нет антител к вирусу, но наличие IgM говорит о том, что вирус может находиться в организме и человек может переносить инфекцию в скрытой (бессимптомной) форме).

$IgM < 0,8$ $IgG > 1,1$ – имеются антитела к вирусу (человек переболел COVID-19 или перенес инфекцию в бессимптомной форме и выработался иммунитет к данному вирусу).

Интерпретация качественного анализ ИФА:

$IgM -$, $IgG -$ – нет антител к вирусу, организм не сталкивался с COVID-19;

$IgM -$, $IgG +$ – имеются антитела к вирусу;

$IgM +$, $IgG -/+$ – стадия заболевания.

2.2.4. Бактериологические методы исследования мокроты.

Всем пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией проводили бактериологическое исследование мокроты для установления этиологического фактора пневмонии. Стандартными методами микробиологического исследования

являются бактериоскопия мазка, окрашенного по Грамму и посев мокроты. С помощью бактериоскопии мазков мокроты выявляли клеточный состав (нейтрофилёз) и характер бактериальной флоры (грамположительной или грамотрицательной), в том числе и наличие микобактерий туберкулёза. Сбор мокроты осуществлялся утром, натощак. Для получения достоверного анализа мокроты пациент предварительно чистил зубы щёткой и полоскал рот кипячёной водой, что позволяло уменьшить бактериальную обсеменённость полости рта. Сбор мокроты выполняли в стерильный разовый герметичный флакон (контейнер), из ударостойкого материала с навинчивающимся колпачком, ёмкостью 20-50 мл и с широким отверстием. Для исследования брали 3-5 мл мокроты. Анализ посева мокроты производили не позднее 2-х часов после сбора. Для бактериоскопического исследования предварительно готовили препарат. Вначале отбирали гнойные комочки и тщательно промывали их в чашке Петри с изотоническим раствором натрия хлорида, затем растирали комочек мокроты между двумя предметными стёклами, высохший мазок фиксировали над пламенем горелки и окрашивали по Граму. Оценку количества и качества собранной пробы определяли во флаконе, изготовленного из прозрачного материала. При хроническом бронхите выделяется слизистая или гнойная мокрота до 250 мл в сутки. Для количественного определения содержания микроорганизмов мокроту гомогенизировали, смешивали с питательным бульоном и из смеси готовили последовательные десятикратные разведения, которые засеивали на чашки Петри с кровяным агаром. Через 24 ч инкубации при 37,5°C учитывали результаты, подсчитывая однотипные по внешнему виду колонии и учитывая степень разведения материала. Из колоний готовили мазки и их микроскопировали.

Бактериологическое исследование позволяет идентифицировать вид микробов и определять их антибиотикочувствительность. Бактериологические исследования проводились с высевом лаважа на питательные среды: кровяной (5%), шоколадный, желточно-солевой агар, среду Эндо и среду Сабуро из разведений 10-1 и 10-2. Среды с посевами инкубировали при 37,5°C в течение 18 – 24 ч. Из выросших колоний выделяли чистые культуры, идентифицировали и

определяли чувствительность к антибиотикам (методом диффузии в агар с использованием дисков) и бактериофагам. Культуры грибов рода *Candida* проверяли на чувствительность к нистатину и амфотерицину В. У выделенных микроорганизмов проводили видовую идентификацию (тест-системы Crystal, "BVL"). Диагностически значимым является титр выделенной культуры возбудителя $\geq 10^6$ - 10^7 КОЕ/мл для мокроты. Для бронхиальных смывов после бронхоальвеолярного лаважа – 10^4 - 10^5 КОЕ/мл.

Бактериологическое исследование мокроты выполнялось в лабораториях ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» (врач-бактериолог Шишкова О.Ф.) и ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» (заведующий отделением Коротаев А.Л.). Изучение особенностей микрофлоры имеет большое значение для выбора рациональной антибиотикотерапии у пациентов.

2.2.5. Бактериологические методы исследования мочи.

Для диагностики многих инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит и др.) у пациентов с коронавирусной пневмонией выполнялся метод бактериологического исследования мочи. Этот метод позволяет определить качественный и количественный состав микрофлоры исследуемого биоматериала, в том числе выявить условно-патогенные микроорганизмы в высоком титре и патогенные микроорганизмы.

В качестве биоматериала была средняя утренняя порция мочи в количестве 3 – 5 мл, собранная в стерильный пластиковый одноразовый контейнер.

Накануне выполнения анализа рекомендуется не употреблять алкогольные напитки и дрожжевую сдобу, от последнего приема пищи и мочеиспускания должно пройти не менее 4 часов, исключить прием мочегонных препаратов в течение 48 часов до сбора мочи, женщинам рекомендуется сдавать мочу до менструации или через 2 дня после ее окончания, мужчинам не следует мочиться в течение 3 часов до сдачи уrogenитального мазка или мочи.

Забор биоматериала осуществлялся сразу после сна. Использовалась только средняя утренняя моча, то есть первая порция биологической жидкости, выходящей в первые две секунды, не собиралась, забиралась последующая моча в количестве около 50 мл. Собранный материал предоставлялся в лабораторию в течение 1-2 часов.

Количественную оценку контаминации мочи осуществляли путём посева по Гоулду. Посев проводили мазком-штрихом, что позволяет исследовать малые количества мочи. В стерильную чашку Петри с плотной питательной средой стандартной петлей вносили мочу (сектор А). Затем новой стерильной петлей проводили 4 полосы из сектора А в сектор I, из него в сектор II, а затем – в сектор III. Каждый раз брали новую простерилизованную петлю. Чашки Петри помещали на 18 – 24 ч в термостат при температуре 37°C. После этого оценивали результаты исследования, подсчитывая число колоний в различных секторах чашки Петри. Чем выше степень бактериурии, тем больше рост колоний в секторе I, II и даже в секторе III. Если в секторе I появляется рост от 5 до 10 колоний, это соответствует концентрации бактерий около 100 000 м. т. в 1 мл мочи. При росте от 20 до 30 колоний бактериурия достигает 500 000 м. т. в 1 мл, а от 40 до 60 колоний – около 1 000 000 м. т. в 1 мл мочи. Если рост колоний наблюдается также в секторе II (10-20 колоний), количество бактерий достигает 5 000 000 м. т. в 1 мл мочи и т. д. Колонии, выросшие на плотной питательной среде, отсеивали в пробирки с агаром, идентифицировали выделенную чистую культуру и определяли её чувствительность к антибиотикам. Это дало возможность по количеству выросших колоний в последних 2 секторах чашки Петри судить о степени бактериурии.

При истинной бактериурии, имеющей диагностическое значение при многих заболеваниях почек и мочевыводящих путей, в 1 мл мочи обнаруживают более 50×10^3 бактерий. Меньшее их количество расценивается как ложная бактериурия, которая нередко встречается даже у здоровых людей. При оценке степени бактериурии больше или равно 10^5 микробных клеток в 1 мл мочи характеризуется как наличие воспалительного процесса.

Методы выявления бактериурии играют важную роль в комплексной диагностике бактериально-воспалительных заболеваний почек (острый и хронический пиелонефрит) и мочевых путей (цистит, уретрит). Обнаруженная истинная бактериурия определяет диагноз этих заболеваний более убедительным и обоснованным даже при слабой выраженности или отсутствии клинических признаков. Для установления характера поражения почек исследовали посев мочи по методу Гоулда.

2.2.6. Методы коагулограммы.

Всем пациентам выполнялась коагулограмма на полуавтоматическом коагулометре «ECL 105 – 1-канальный» (АО «Эрба Рус», Россия). Показаниями к проведению коагулограммы являются состояния, сопровождаемые повышенной кровоточивостью или повышенным тромбообразованием. Необходимо было оценить активность белков свертывающей системы крови.

Взятие крови осуществлялось натощак, последний прием пищи должен был быть не менее, чем за 8–10 часов до сдачи анализа. Из рациона исключалось избыточное количество жирной, сладкой и белковой пищи.

Определялись показатели: международное нормализованное отношение (норма 0,9 – 1,15), протромбиновое время (норма 10,3 – 16,6 сек), протромбин по Квику (60 – 130%), фибриноген (норма 2,00 – 4,00 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (норма 25,4 – 36,9 сек), особенно у пациентов с признаками ОДН, также D-димер (норма 0-250 нг/мл).

2.2.7. Клинический анализ крови.

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Elite 3» (АО «Эрба Рус», Россия). В исследовании определяли показатели:

- эритроциты (референтный интервал $3,9-5,00 \times 10^{12}/л$);
- тромбоциты (референтный интервал $180-380 \times 10^9/л$);
- лейкоциты (референтный интервал $4,0-9,00 \times 10^9/л$);

- концентрация гемоглобина (референтный интервал для женщин 120–150 г/л, для мужчин 125-170 г/л);
- лимфоциты (референтный интервал $1,0-2,9 \times 10^9/\text{л}$);
- СОЭ (референтный интервал для женщин <12 мм/час, для мужчин <10 мм/час).

2.2.8. Клинический анализ мочи.

Выполнялся всем пациентам на автоматическом мочевом анализаторе Laura (АО «Эрба Рус», Россия) с определением макроскопических (объем, цвет, прозрачность, плотность), микроскопических (эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии) и биохимических показателей (белок, глюкоза, кетоновые тела).

2.2.9. Биохимический анализ крови.

Биохимический анализ (БХ) крови выполнялся на биохимическом анализаторе XL-100 (АО «Эрба Рус», Россия). Учитывались следующие показатели: мочевины, креатинин, электролиты, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, СРБ).

По данным литературы, у пациентов с инфекцией COVID-19 среди всех биохимических показателей крови особое внимание уделялось уровню С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ, по данным литературы, коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Нормальным считается уровень СРБ менее 5 мг/л [Авдеев С.Н., и др., 2021]. Повышение СРБ до 30 мг/л свидетельствует о вирусных заболеваниях (ОРВИ, ротавирусная инфекция, злокачественные опухоли, ревматические болезни вне стадии обострения (системная красная волчанка, дерматомиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит и др.)). Повышение СРБ до 100 мг/л и выше соответствует различным острым бактериальным инфекциям (ангине, пневмонии, аппендициту, острому холециститу, пиелонефриту и др.), обострениям хронических инфекционных заболеваний и ревматических болезней.

Количественное определение СРБ служит достоверным диагностическим маркером тяжести, прогрессирования и исхода болезни. Важнейшее диагностическое преимущество С-реактивного белка заключается в том, что он является очень ранним маркером воспаления, возникающего при инфекции COVID-19: его концентрация повышается уже через 6-8 часов после заражения. При проникновении вируса SARS-CoV-2 в организм запускается иммунный ответ для борьбы с этим патогеном, что приводит к повышению уровня СРБ.

Возможно повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), что отражает вирусное повреждение печени. Повышение АЛТ и АСТ прямо коррелирует с тяжестью течения COVID-19 [Lyalyukova E. A., и др., 2021].

В настоящее время одним из наиболее информативных показателей, отражающим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для определения клиренса креатинина и СКФ чаще всего используют расчетные формулы Кокрофта–Гаулта (используемые параметры: возраст, вес, пол, значение креатинина), MDRD (используемые параметры: возраст, пол, раса, значение креатинина) и СКД EPI (используемые параметры: возраст, пол, раса, значение креатинина) [Каюков И.Г., 2004]. Однако при сравнении данных методов расчета для определения ранних признаков поражения почек на разных стадиях ГБ установлено, что у варианта расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта значения рассчитанных показателей значительно выше, чем по формулам MDRD и СКД EPI. [Овчинникова Я.В., Шапошник И.И., 2012]. Для наших пациентов проведен расчет СКФ по формуле СКД-EPI, а также проведено распределение стадии хронической болезни почек по KDIGO [http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_GN_AKI_anemia.pdf].

Особенность рекомендаций KDIGO – выделение в составе третьей стадии ХБП 3А и 3Б стадии, разделом между ними является значение СКФ 45 мл/мин/1,73м². Также выделяется три стадии альбуминурии, которая иногда является единственным признаком почечного повреждения [Батюшкин М.М., 2017]. В рекомендациях KDIGO отдельно выделяются ситуации, при которых возникают ошибки определения СКФ. Так, нежелательно определение СКФ у

пациентов с острым повреждением почек (ОПП), данному контингенту больных лучше замерять значения креатинина и темпы его изменения, а также показатели водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, некоторые клинические данные (почасовой диурез, явления уремической энцефалопатии и т.д.).

2.3.0. Пульсоксиметрия.

Пульсоксиметрия – это диагностическая процедура, позволяющая определить насыщение крови кислородом. Измерение проводится с помощью специального прибора – пульсоксиметра, датчик которого прикрепляется к пальцу. Прибор замеряет частоту пульса и процент насыщения крови кислородом. Пульсоксиметрия позволяет выявить пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность. Сатурация измеряется в процентах, которые показывают соотношение количества молекул гемоглобина к общему числу молекул, находящихся в соединении с кислородом. Однако пульсоксиметрия не дает информации о содержании кислорода в крови (не определяет достаточно ли гемоглобина в крови; показывает лишь, сколько кислорода в гемоглобине).

Пневмония является одним из самых тяжелых осложнений коронавирусной инфекции. При этом воспалительный процесс в лёгких может протекать без внешних явных симптомов. Поэтому показатель сатурации может использоваться в качестве первичной диагностической процедуры.

Таблица 3.

Оптимальные показатели сатурации кислорода
[https://prana.moscow/o_kislorode/articles/kakaya-norma-saturatsii-kisloroda-v-krovi-u-vzroslykh/]

Состояние пациента	Сатурация, %
Нормальная сатурация кислорода у взрослого	Более 95
Дыхательная недостаточность 1-й степени	90-94
Дыхательная недостаточность 2-й степени	75-89

Дыхательная недостаточность 3-й степени	Менее 75
Гипоксемическая кома	Менее 60

Пациентам с признаками ОДН (SpO_2 менее 90%) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата.

По результатам пульсоксиметрии подбирается конкретный способ кислородной терапии. Оксигенотерапия при коронавирусной пневмонии необходима для лечения ОДН при большом проценте повреждения легочной ткани и сатурации кислорода в крови ниже 92%.

Пациенты с сатурацией ниже 92% должны быть госпитализированы в больницу и получать лечение кислородом. Для насыщения крови необходимо подключаться к кислородным концентраторам мощностью более 5 литров в минуту. Сначала используют высокопоточные канюли. Если сатурация становится ниже 85% пациента переводят в реанимацию на искусственную вентиляцию легких.

Больные со средней степенью дыхательной недостаточности также получают кислород через канюли или маски, подсоединенные к концентратору. Производительность последнего составляет 1 – 4 литра в минуту. Рекомендуют начинать кислородотерапию при коронавирусной пневмонии, если сатурация ниже 95%. Помимо подачи кислорода желательно перевернуть пациента на живот (пронпозицию).

Если у пациента легкая форма COVID-19, то его необязательно госпитализировать в больницу. Для профилактики гипоксемии можно получать кислород на дому, используя кислородный баллончик, в котором находится концентрированная смесь с содержанием кислорода в 4 раза выше, чем в атмосферном воздухе.

2.3.1 Клеточный и гуморальный иммунитет при COVID-19.

Важное направление клинической иммунологии - оценка иммунного статуса человека. Защита организма от патогенов – это основное назначение иммунной системы.

В механизмах специфического иммунного ответа на патогены выделяют гуморальный иммунный ответ (опосредуемый присутствующими в плазме крови антителами) и клеточный иммунный ответ (опосредуемый клетками иммунной системы без участия антител).

Клеточный иммунитет осуществляется Т-системой, которая разрушает и/или выводит антиген из организма. Цель клеточного иммунитета – выработка цитотоксических Т-лимфоцитов на антиген.

Во время работы клеточного иммунитета запускаются такие клетки как макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты.

Функции Т-лимфоцитов:

1. Эффекторная;
2. Иммунорегуляторная;
3. Распознавание антигена (АГ) на поверхности и запуск иммунного ответа;
4. Синтез и продукция цитокинов.

Таким образом, лимфоциты выполняют адаптивные иммунные функции.

Т-лимфоциты выполняют центральную роль в работе всех функций адаптивной иммунной системы и выполняют четыре задачи:

- стимулирование воспаления за счет продукции цитокинов (клетки Th1 и Th17);
- помощь В-лимфоцитам (клеткам Th2);
- регулирование иммуносупрессивных ответов (регуляторные Т-клетки);
- уничтожение мишеней (CTL).

Гуморальный иммунитет человека обеспечивается специфическими белками (антителами) и реализуется через В-лимфоциты, которые после контакта с антигеном начинают активно вырабатывать антитела (иммуноглобулины, Ig), которые действуют на чужеродный агент.

В костном мозге и лимфатических узлах образуются клетки крови – лейкоциты, основной функцией которых является защита организма от чужеродных агентов.

Лейкоцитоз — увеличение числа лейкоцитов в единице объема крови.

Лейкопения – снижение количества лейкоцитов в крови ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

На долю лимфоцитов приходится 18-40% всех лейкоцитов крови. Лимфоциты – это элементы иммунной системы, защищающей организм от внешних патогенных факторов и уничтожающей измененные клетки самого организма.

Лимфопения – состояние, при котором число лимфоцитов в крови уменьшается. Выделяют относительную и абсолютную лимфопении. Относительная лимфопения — это снижение процентного содержания лимфоцитов в лейкоформуле при нормальном уровне общего количества лимфоцитов. Абсолютная лимфопения — это снижение общего количества лимфоцитов в крови.

Лимфоцитоз – это увеличение содержания лимфоцитов выше 4000 в 1 мкл крови.

В нашем исследовании проводилась опосредованная оценка клеточного иммунитета по уровню лимфоцитов и лейкоцитов клинического анализа крови. Гуморальный иммунитет не оценивали.

2.3. Статистический анализ данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf. Числовые данные представлены в абсолютных цифрах и %, средние показатели как $M \pm SD$, качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями.

Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, нормальность распределения – по критерию Шапиро-Уилки. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Частота выявления изменений общего анализа мочи у больных с коронавирусной пневмонией.

За период с марта 2020 по апрель 2021 гг. ретроспективно методом случайной выборки были оценены истории болезней 300 больных старше 18 лет без летальных исходов, поступивших в ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом пневмония, ассоциированная с COVID-19 (вирус идентифицирован по результатам ПЦР-теста) и не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы. Из 300 оцененных историй болезней в 103 (34,3%) были выявлены те или иные изменения в анализах мочи, составившие исследуемую группу по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в анализах мочи (группа сравнения). В исследовании преобладали лица мужского пола – 177 (59%) над женским – 123 (41%) ($p < 0,01$) в основном в возрасте от 45 до 74 лет – 212 (70,6%) человек (45-59 лет – 108 (36%) и 60-74 лет – 104 (34,6%) достоверно чаще по сравнению с лицами молодого возраста 18-44 года – 51 (17%) и пожилого возраста старше 75 лет – 37 (12,4%) ($p < 0,01$ в каждом случае). В исследуемой группе пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и изменениями в анализах мочи сохранились те же тенденции по возрасту и полу (таблица 4).

Таблица 4.

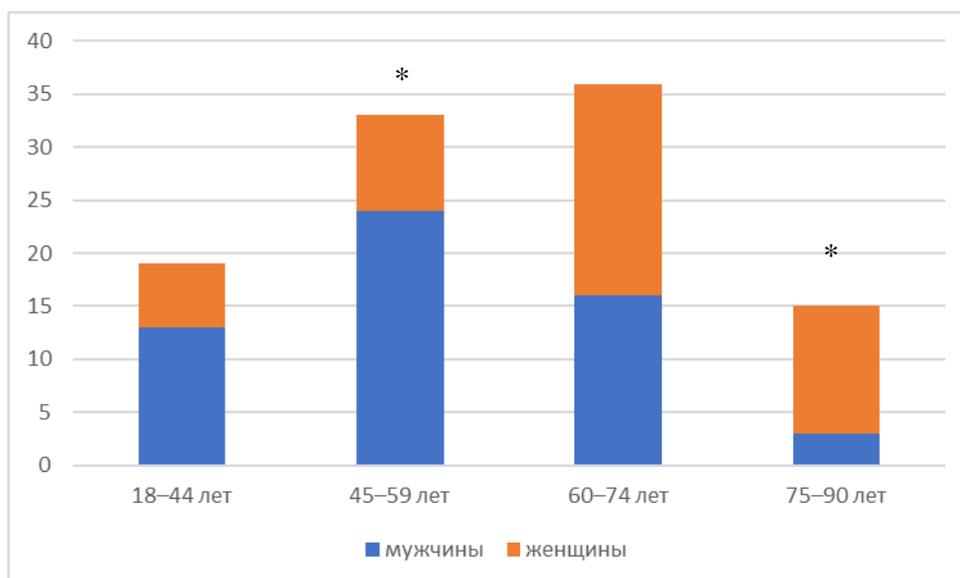
Распределение больных с коронавирусной пневмонией и изменениями в анализах мочи по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
18–44 лет	13	12,6	6	5,8	19	18,4
45–59 лет	24*	23,3	9	8,7	33	32
60–74 лет	16	15,5	20	19,4	36	34,9
75–90 лет	3	3	12*	11,7	15	14,7

ИТОГО	56	54,4	47	45,6	103	100
-------	----	------	----	------	-----	-----

*($p < 0,05$, критерий хи-квадрат при сравнении по полу)

Как видно из данной таблицы, среди 103 пациентов наибольшее количество пациентов приходится на возрастную группу от 45 до 74 лет – 69 (66,9%) из 103. Лиц мужского пола было несколько больше, чем женского: 56 (54,4%) и 47 (45,6%), соответственно, но не достоверно, а вот среди молодого и среднего возраста (18-59 лет) достоверно чаще выявлены лица мужского пола, чем женского: 37 и 15 соответственно ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат), в основном за счет преобладания мужчин над женщинами в возрастной группе 45–59 лет: 24 и 9 человек соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). И наоборот, среди пожилых больных старше 60 лет – наоборот, достоверно чаще встречались женщины по сравнению с мужчинами – 34 и 19 человек соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат), тоже в основном за счет преобладания уже женского пола над мужским в возрастной группе 75–90 лет – 12 и 3 соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).



* $p < 0,05$, критерий хи-квадрат

Рисунок 1. Гендерное соотношение больных в разных возрастных группах, абс.

Как представлено в таблице 5, достоверно чаще всего в нашем

исследовании встречались пациенты с коронавирусной пневмонией умеренной степени (152 (50,7%) пациента из 300) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (63 (21%)); а наиболее малочисленной была группа с тяжелой степенью коронавирусной пневмонии (20 (6,6%)) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), отчасти это можно объяснить тем, что в исследование не вошли пациенты из отделения реанимации с тяжелым течением заболевания.

Таблица 5.

Распределение больных по тяжести коронавирусной пневмонии согласно данным КТ

Степень поражения легких	Исследуемая группа		Группа сравнения		Всего	
	п	%	п	%	п	%
КТ-1 (легкая)	19	6,3	46	15,3	65	21,7
КТ-2 (умеренная)	57*	19	95*	31,7	152*	50,7
КТ-3 (среднетяжелая)	15	5	48	16	63	21
КТ-4 (тяжелая)	12	4	8*	2,7	20*	6,6
ИТОГО	103	34,3	197	65,7	300	100

* $p < 0,01$, критерий хи-квадрат при сравнении данных в столбце

Наиболее прицельно нами были рассмотрены истории болезней 103 пациентов с выявленными изменениями в анализах мочи. Согласно поставленной задаче исследования, мы регистрировали любые изменения в анализах мочи (таблица 6). В нашей работе было важно оценить характер почечной патологии, так как это определяло дальнейшую тактику ведения пациентов. Достоверно чаще в нашем исследовании выявлялась протеинурия – 93 (90,3%) пациента, чем лейкоцитурия более 10 в поле зрения – 10 (9,7%) больных ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат), гематурия не выявлена в нашем исследовании (таблица 6).

Ренальная патологическая протеинурия возникает в результате повреждения клубочков, канальцев, а также выделяют смешанную клубочково-канальцевую протеинурию. Клубочковая протеинурия возникает в результате повышения

гломерулярной проницаемости. Канальцевая протеинурия возникает в результате недостаточности реабсорбции белка в проксимальном отделе канальцев. Как правило, канальцевая протеинурия возникает в результате инфекционно-воспалительных заболеваний. Клубочковая протеинурия возникает в результате воздействия этиологического фактора на почечную паренхиму или в результате патологии почечных сосудов.

Наиболее часто изменения в анализах мочи (протеинурия и лейкоцитурия) выявлены нами у пациентов с КТ 2 – 57 (55,3%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат): протеинурия у 51 (54,8%) больного ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат среди всех случаев больных с протеинурией и лейкоцитурией) – у 6 (60%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат, среди всех случаев с лейкоцитурией) (% высчитан в обоих случаях от количества пациентов с протеинурией и лейкоцитурией – 103). Оценивая протеинурию, установлено, что достоверно чаще она была минимальной или умеренной (до 0,9 г/л) – 53 (57%) из всех случаев протеинурии ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), достоверно реже выявлена массивная протеинурия – 5 (5,4%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат).

Таблица 6.

Частота выявления патологии в ОАМ у пациентов исследуемой группы, абс.

Степень поражения легких	Протеинурия (г/л)					Лейкоцитурия (в п/зр)	Всего
	Минимальная (0,05-0,4)	умеренная (0,5-0,9)	выраженная (1,0-2,9)	Массивная (>3,0)	Всего		
КТ 1	4	7	6	0	17	2	19
КТ 2	17	13	18	3	51×	6×	57
КТ 3	3	4	5	2	14	1	15
КТ 4	3	2	6	0	11	1	12
Всего	27° (29%)	26° (28%)	35° (37,6%)	5*° (5,4%)	93* (90,3%)	10* (9,7%)	103 (100%)

° - % от числа пациентов с протеинурией – 93 человека

* - $p < 0,05$, критерий хи-квадрат, при сравнении в строке

× - $p < 0,05$, критерий хи-квадрат, при сравнении в столбце

Учитывая полученные данные, можно сказать, что поражение почек у пациентов носило клубочковый характер. В таблице 7 представлена частота выявления патологии в ОАМ при различной тяжести коронавирусной пневмонии в зависимости от пола. Мы получили четкую тенденцию преобладания выявленной протеинурии у лиц мужского пола в исследовании – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ($p = 0,057$, критерий хи-квадрат), которая достигла достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).

Таблица 7.

Частота выявления патологии в ОАМ по тяжести при коронавирусной пневмонии в зависимости от пола, абс.

Степень поражения легких по КТ	Протеинурия (г/л)			Лейкоцитурия (более 10 в п/зр)			Всего
	Мужчины	женщины	Всего	Мужчины	женщины	Всего	
КТ 1	10 (52,6%)	7 (36,8%)	17	1 (5,3%)	1 (5,3%)	2	19
КТ 2	26 (45,6%)	25 (43,9%)	51	2 (3,5%)	4 (7%)	6	57
КТ 3	8 (53,3%)	6 (40%)	14	-	1 (6,7%)	1	15
КТ 4	9* (75%)	2 (16,7%)	11	-	1 (8,3%)	1	12
Всего	53° (51,4%)	40 (38,8%)	93	3 (2,9%)	7 (6,8%)	10	103 (100%)

* $p < 0,05$, критерий хи-квадрат при сравнении числа мужчин и женщин,

° $p = 0,057$, критерий хи-квадрат при сравнении числа мужчин и женщин

В таблице 8 представлены средние значения протеинурии и лейкоцитурии в группе КТ 1 в зависимости от пола. Оказалось, что у мужчин более высокие значения протеинурии (достоверности получено не было).

Таблица 8.

Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 1 в зависимости от пола

КТ1				
Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Мужчины				
Протеинурия, г/л (n=10)	9,9	-10,3	30,2	0,8
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,9	6,04	9,6	2,1
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=7)	0,7	0,3	1,2	0,2
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	9,9	6,4	13,4	1,5

Таким образом, мы убедились, что у пациентов с коронавирусной пневмонией легкого течения в анализах мочи значительно превалировала протеинурия над лейкоцитурией: 17 и 2 больных соответственно (однако достоверности получено не было) и можно сказать, что поражение почек в этой группе пациентов преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 9.

Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 2 в зависимости от пола

Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Мужчины				
Протеинурия, г/л (n=26)	0,9	0,6	1,14	0,13
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=2)	8,3	7,3	9,3	0,49
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=25)	4,5*	-2,61	11,5	3,4
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=4)	6,8	5,7	7,8	0,5

* $p < 0,05$, критерий t-Стьюдента при сравнении мужчин и женщин

Как представлено в таблице 9, средние значения лейкоцитурии у пациентов в группе с КТ2 находятся в пределах нормальных величин (до 10 в поле зрения) без гендерной разницы, а вот по показателю среднего уровня протеинурии выявлена достоверная разница между мужчинами и женщинами: у мужчин достоверно чаще выявлялась умеренная степень протеинурии, у женщин – массивная.

Таким образом, в группе пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения протеинурия занимала ведущее место (более выражена у женщин), и поражение почек в этой группе пациентов также преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 10.

Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 3 в зависимости от пола

Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Мужчины				
Протеинурия, г/л (n=8)	1,7	0,6	2,8	0,5
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=6)	1,04	-0,11	2,2	0,5
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,4	3,33	11,5	1,7

Таким образом, в группе пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелого течения КТ 3 у большей части пациентов (93,3%) выявлялась выраженная протеинурия без гендерной разницы (таблица 10).

Учитывая полученные данные, можно сказать, что поражение почек в этой группе пациентов преимущественно носило клубочковый характер.

Таблица 11.

Средние значения протеинурии и лейкоцитурии у больных с КТ 4 в зависимости от пола

Показатель	М	Доверительный интервал (95%)		Стандартное отклонение
Мужчины				
Протеинурия, г/л (n=9)	0,9	0,6	1,3	0,16
Женщины				
Протеинурия, г/л (n=2)	0,4	-0,9	1,71	0,299
Лейкоцитурия, в поле зрения (n=1)	7,7	4,04	11,4	0,85

В группе пациентов с КТ4 протеинурия в анализах мочи выявлялась у 11 пациентов (91,7%), носила минимальный характер у женщин и умеренный – у мужчин (таблица 11). Средние значения достоверно отличались от показателей в других группах – были значительно меньше.

Полученные данные в этой группе соответствуют установленным ранее – поражение почек при КТ 4 носило клубочковый характер.

Зависимость протеинурии от степени КТ представлена на графике (рисунок 2).

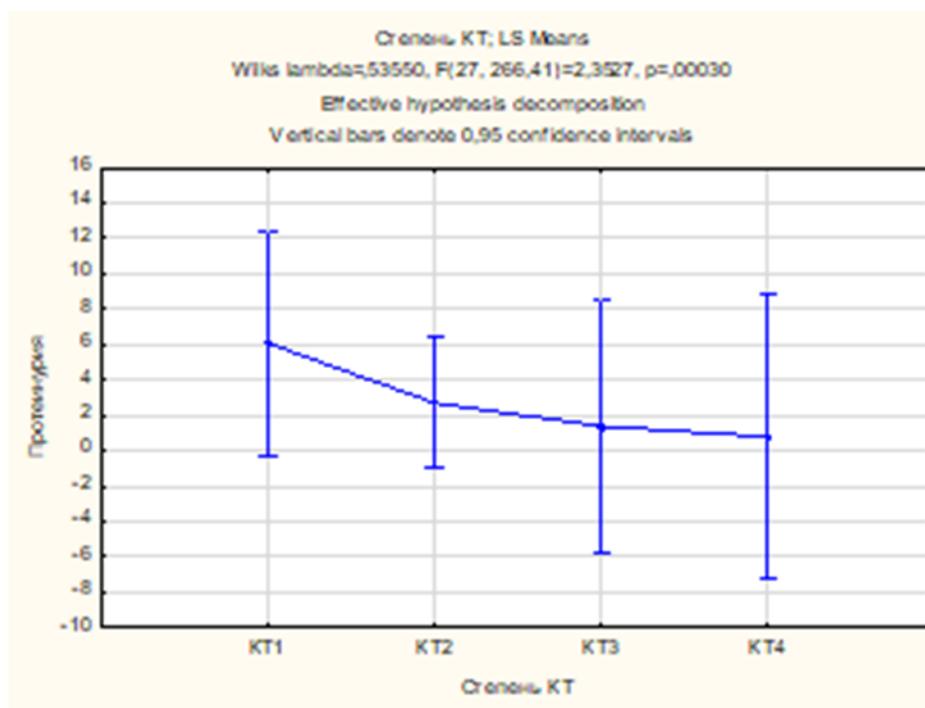


Рисунок 2. Зависимость протеинурии (г/л) от степени КТ 1-4 (n=93)

3.2. Оценка тромбообразования по уровню содержания D-димера и количеству тромбоцитов в крови.

Для оценки вклада тромбообразования в развитии патологии мы изучали в группах уровни D-димера и тромбоцитов крови.

При тяжелом течении COVID-19, требующем госпитализации, повышение концентрации уровня D-димера трактуется как проявление ДВС-синдрома, и пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, со значительным (в 3–4 раза превышающим верхнюю границу нормы) повышением концентрации D-димера в крови были госпитализированы, даже не имея других симптомов инфекции. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 были выявлены тромботические осложнения не только в венах и легочной артерии, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени, а также признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне.

Была выявлена гиперкоагуляция, которая у пациентов с COVID-19 связана с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов.

Среди лабораторных изменений особое место занимала выявленная коагулопатия, получившая название «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [Лобастов К.В., и др., 2020; Петров В.И., и др., 2021], которая характеризуется повышением концентрации D-димера, концентрации фибриногена, который однако может снизиться в случае дальнейшего прогрессирования COVID-19, минимальным удлинением ПТВ и АЧТВ, изначально нормальным числом тромбоцитов или незначительной тромбоцитопенией, которая может усилиться также в случае прогрессирования COVID-19. Коагулопатия нарастает вместе с тяжестью клинического течения COVID-19. При COVID-19-ассоциированной коагулопатии редко наблюдаются симптомы геморрагического диатеза.

Таблица 12.

Уровень D-димера в группе пациентов с изменениями в ОАМ в зависимости от тяжести коронавирусной пневмонии КТ 1-4.

Степень поражения легких	D-димер (нг/мл)			Всего
	до 250	400-600	выше 600	
КТ-1	8	7	4	19
КТ-2	6	37*	14*	57
КТ-3	1	5	9	15
КТ-4	1	2	9*	12
Всего	16	51*	36*	103

* $p < 0,01$ – в сравнении при определенной степени тяжести КТ (в строке)

При исследовании получены следующие данные: при КТ 1 уровень D-димера достоверно чаще находился на уровне до 600 нг/мл – 15 (87,5%) случаев ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), при КТ 2 – достоверно чаще на уровне от 400 до 600 нг/мл – 37 (64,9%) случаев ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а выше 600 нг/мл – достоверно

чаще, чем на уровне до 250 нг/мл – 14 (24,6%) и 6 (10,5%) соответственно ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат). Среди всех случаев КТ 4 достоверно чаще выявлен уровень Д-димера выше 600 нг/мл – 9 (75%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) (таблица 12).

Стоит отметить, что уже с КТ 2 достоверно чаще выявлялся уровень выше 600 нг/мл (достоверно при КТ 2 и КТ 4), при КТ 1 и 2 Д-димер на уровне до 250 нг/мл выявлен у 14 – 87,5% всех случаев (16) с таким уровнем Д-димера ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а при КТ 3 и 4, наоборот, в большинстве случаев выявлен уровень выше 600 нг/мл – 18 (88,9%) всех случаев выявления подобного высокого уровня Д-димера ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат).

Мы получили, что уровень Д-димера напрямую зависит от степени поражения легких: чем выше поражение, тем выше значение Д-димера ($p = 0,01$) (рисунок 3).

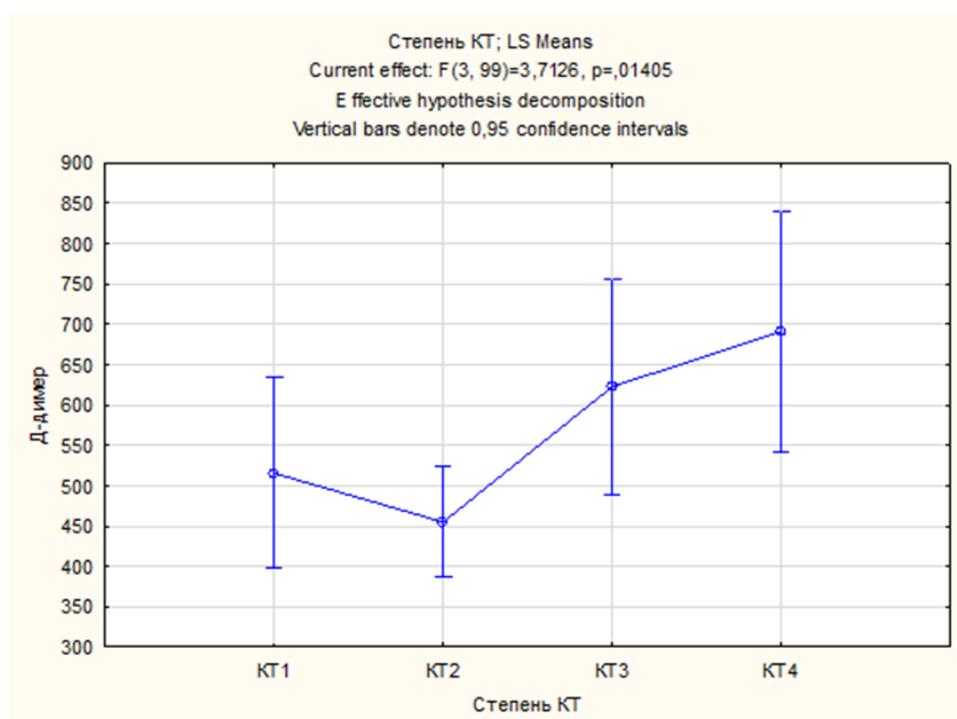


Рисунок 3. Зависимость уровня Д-димера (нг/мл) от степени КТ 1-4 (метод дисперсионного анализа)

При анализе уровня тромбоцитов в ОАК больных установлено, что тромбоцитоз (содержание более 400 000 на кубический миллиметр) выявлен только у 1 пациента с коронавирусной пневмонией умеренной степени, осложненной

поражением почек, в 1 случае отмечена незначительная тромбоцитопения. Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения, осложненной поражением почек, в 1-м случае отмечена незначительная тромбоцитопения (рисунок 4).

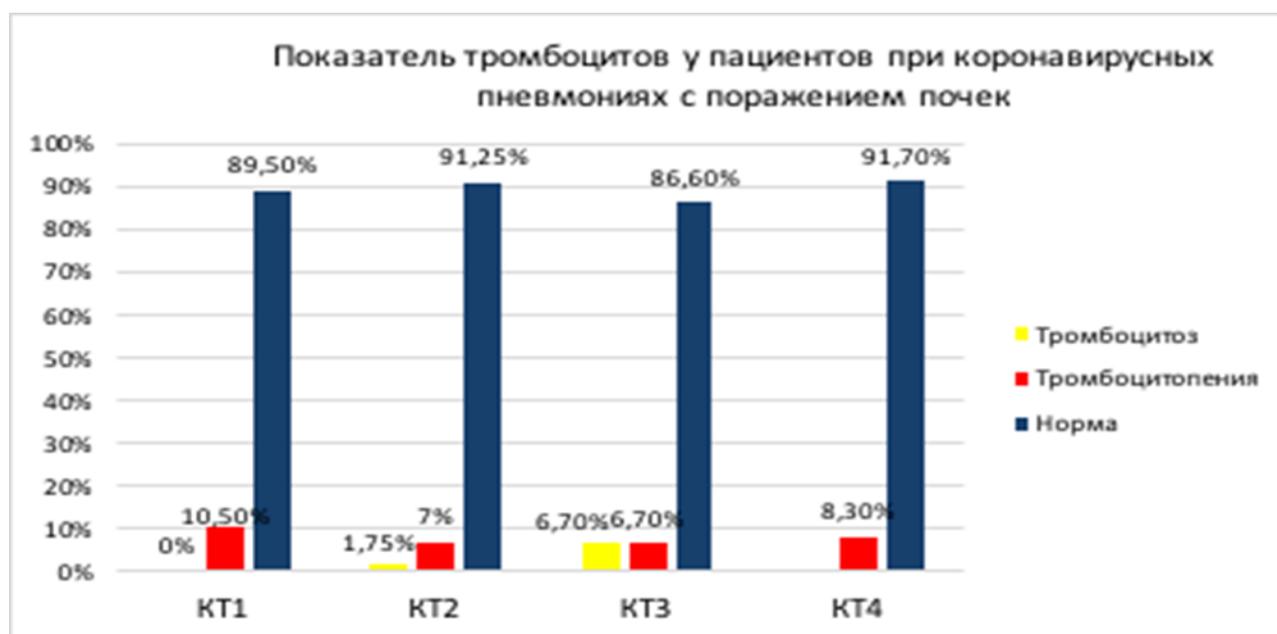


Рисунок 4. Соотношение тромбоцитоза, тромбоцитопении и нормального уровня тромбоцитов у больных в зависимости от степени тяжести КТ, %

Изменения данных показателей свидетельствовало о вирусной нагрузке. В большинстве случаев наблюдалась либо лейкопения либо лейкоцитоз, лимфопения, нейтропения, повышение моноцитов и ускорение СОЭ. При ОРДС – характерны лейкоцитоз, нейтрофилия и лимфопения.

Очень часто у пациентов с коронавирусной инфекцией тяжелого течения развивалась тромбоцитопения, которая возникала в результате захвата тромбоцитов в микротромбах. Увеличивающаяся концентрация D-димера указывала на избыток полимеризованного фибрина во внутри- и внесосудистом пространстве, гипофибриногемия возникала в результате использования фибриногена для образования микротромбов, а удлиненное протромбиновое время указывало на дефицит факторов свертывания, которые были использованы для образования тромбов.

Из всего вышеизложенного следует, что клубочковая протеинурия, выявляемая у пациентов с коронавирусной пневмонией, связана в подавляющем большинстве случаев с микротромбозом почечных сосудов, что подтверждается литературными данными по результатам аутопсийного материала [Su H., et al., 2020], а при подозрении на микротромбоз почечных сосудов следует, в первую очередь, ориентироваться на показатели уровня содержания Д-димера сыворотки крови.

На рисунке 5 представлена зависимость содержания тромбоцитов от степени поражения легких у пациентов в исследовании по данным КТ ($n=300$, $p=0,42663$).

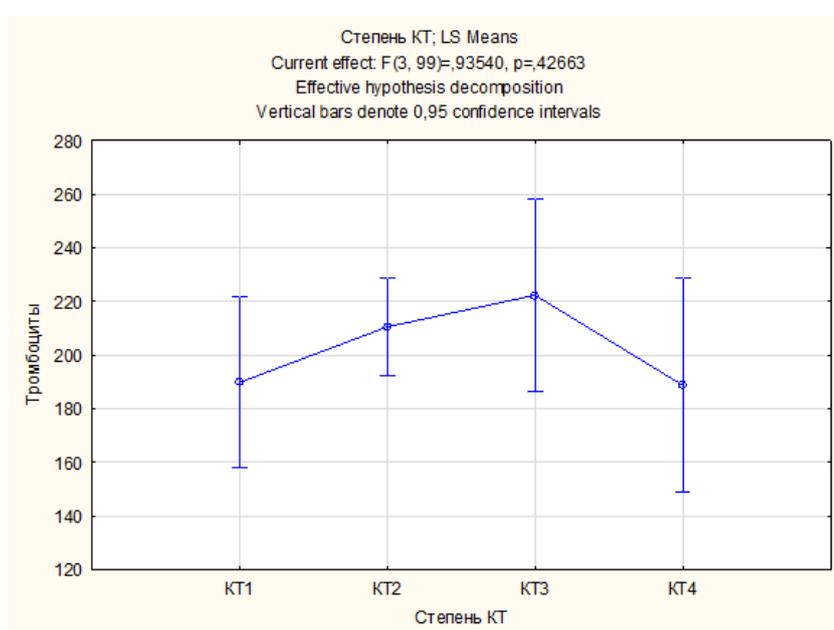


Рисунок 5. Зависимость содержания тромбоцитов от степени поражения легких по данным КТ (метод дисперсионного анализа)

Рисунок наглядно показывает, что по уровню тромбоцитов судить об их влиянии на почечную патологию не представляется возможным.

3.3. Оценка характера поражения почек при коронавирусной пневмонии в зависимости от степени тяжести заболевания по данным КТ.

Анализируя данные по отдельным группам тяжести КТ, у 17 (89,5%) пациентов с коронавирусной пневмонией легкой степени течения, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 10 (58,8%) из них

отмечено повышение уровня Д-димера от 514 до 1484 нг/мл. У 7 (41,2%) пациентов уровень Д-димера находился в пределах референсных значений. У одного пациента этой группы выявлена лейкоцитурия, Д-димер у данного пациента не был повышен, также у одного пациента этой группы выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было и Д-димер у данного пациента не был повышен. Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента, у 2 (10,5%) отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 48 (84,2%) пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 42 (87,5%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 260 до 1484 нг/мл. У 6 (12,5%) пациентов уровень Д-димера находился в пределах референсных значений, у 6 (10,5%) пациентов этой группы выявлена умеренная лейкоцитурия, уровень Д-димера у данных пациентов был повышен, находился в пределах от 280 нг/мл до 650 нг/мл. У 3 (5,3%) пациентов выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было. Тромбоцитоз выявлен у одного пациента, в 4 (7%) случаях отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 14 (93,3%) пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелой степени течения КТ 3, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 13 (92,9%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 479 до 757 нг/мл. У 1 (7,1%) пациента уровень Д-димера находился в пределах референсных значений, у одного пациента выявлена лейкоцитурия, Д-димер у данного пациента не был повышен. Тромбоцитоз выявлен у одного пациента данной группы, у 1 отмечена незначительная тромбоцитопения.

У 11 (91,7%) пациентов с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения КТ 4, осложненной поражением почек, протеинурия носила клубочковый характер. У 10 (90,9%) из них отмечено повышение уровня Д-димера от 456 до 1400 нг/мл. У 1 (9,1%) пациента уровень Д-димера находился в пределах референсных значений. У одного пациента этой группы выраженных изменений в анализах мочи выявлено не было, Д-димер у данного пациента был несколько повышен (300 нг/мл). Тромбоцитоз не выявлен ни у одного пациента с коронавирусной

пневмонией тяжелой степени течения, осложненной поражением почек, в 1 случае отмечена незначительная тромбоцитопения.

3.4. Оценка уровня содержания креатинина и СКФ у пациентов в исследовании.

Данных за инфекционно-воспалительное поражение почек по результатам бактериологических посевов у больных получено не было.

Таблица 13.

Уровень креатинина в исследуемой группе пациентов в зависимости от степени тяжести КТ, мкмоль/л

Степень тяжести	Креатинин, 62,0-106,0 мкмоль/л	Креатинин, >106,0 мкмоль/л	Всего
КТ-1 (легкая степень)	14*	5	19
КТ-2 (умеренная степень)	51*	6	57
КТ-3 (среднетяжелая степень)	13*	2	15
КТ-4 (тяжелая степень)	11*	1	12
Всего	89*	14	103

* $p < 0,01$ – критерий хи-квадрат при сравнении данных в строке

При рассмотрении исследуемой группы ($n=103$) выявлено, что вне зависимости от степени тяжести поражения КТ, достоверно чаще встречался уровень креатинина в референсном интервале 62,0-106,0 мкмоль/л ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а повышенный уровень креатинина более 106 мкмоль/л выявлялся достоверно более часто при КТ 1 и 2 – 11 (78,6% всех случаев подобного уровня креатинина) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) (таблица 13). Нарушение выведения креатинина возможно в результате поражения почек (в результате острого гломерулонефрита, закупорке мочевыводящих путей, токсического поражения почек, травме обеих почек), хронической болезни почек (при хронических инфекциях, интоксикациях, гипертонической болезни, амилоидозе почек) или при приеме некоторых лекарственных препаратов, обладающих

негативным влиянием на систему почек (антибиотики, сульфаниламидные препараты) [Остроумова О.Д., и др., 2021]. Однако однократное (без динамики) измерение уровня креатинина в сыворотке крови не отражает изменения СКФ в реальном времени, поскольку креатинин имеет способность накапливаться с течением времени. Принимая во внимание большие показатели функционального резерва почек у здоровых людей и переменные показатели почечного резерва у пациентов с легкими и средними формами заболевания, нельзя считать уровень креатинина чувствительным маркером [Alan S.L.Yu., 2020].

В любом случае, изменение уровня креатинина в анализе крови может служить первым симптомом какого-либо заболевания почек, и такие пациенты должны быть направлены на более глубокое обследование. В нашем исследовании нет динамических данных содержания креатинина и судить о его нормализации не представляется возможным.

В таблице 14 представлен уровень содержания СКФ (по формуле СКД-ЕPI) в зависимости от степени КТ.

Таблица 14

Уровень содержания СКФ (по формуле СКД-ЕPI) в зависимости от степени КТ

Степень КТ	М	N, абс.	% Valid N	SD
КТ2	76,087719	57	55,339806	17,202866
КТ1	69,789474	19	18,446602	19,937622
КТ3	74,266667	15	14,563107	28,166512
КТ4	81,583333	12	11,650485	14,080666
Исследуемая группа	75,300971	103	100,000000	19,331390

При построении зависимости уровня СКФ от степени КТ достоверных данных не получено (рисунок б).

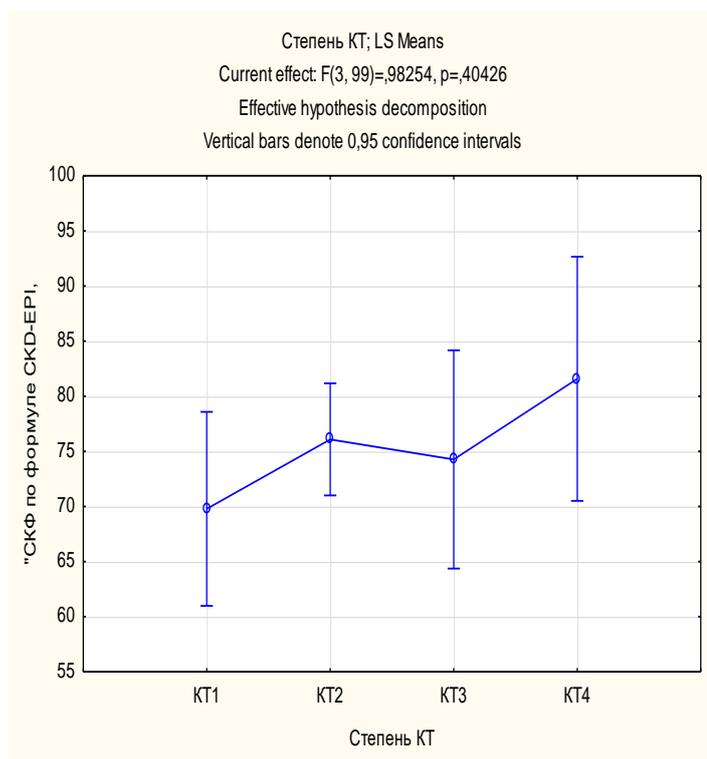


Рисунок 6. Зависимость СКФ от степени КТ (дисперсионный анализ) (n=103)

3.5. Изменения в ОАК у пациентов в исследовании.

В нашем исследовании мы обратили внимание на выраженные изменения анализа крови по уровню содержания лейкоцитов и лимфоцитов, что проявлялось в основном лимфопенией и лейкопенией (таблица 15). По данным многих авторов, в числе биологических маркеров COVID-19 фигурирует лейкопения — 33,7%, лимфопения — 82,1%, тромбоцитопения — 36,2%, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 250 U/л — 41,5%, высокие концентрации D-димера, ферритина [Huang S., et al, 2020; Guan W-J., et al., 2020].

Лейкопения при коронавирусе снижает функционирование иммунной системы человека, что дает нам возможность говорить о подавлении иммунитета у пациентов с коронавирусной пневмонией. Лейкопения определялась в обеих группах, но в исследуемой группе достоверно чаще выявлялись нормальные показатели, чем измененные – 65 (63,1%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а

лейкоцитоз – достоверно чаще, чем лейкопения – 31 (30,1%) и 7 (6,8%) соответственно ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) (таблица 15).

Многие авторы склонны считать лимфопению маркером тяжелой формы COVID-19, на это указывает ряд мета-анализов [Хуан И., Праната Р., 2020]. Так, анализ данных 3099 пациентов показал более низкое количество лимфоцитов у пациентов, которые умерли ($p < 0,001$), перенесли ОРДС ($p < 0,001$), попали в отделение интенсивной терапии ($p = 0,02$) и имели тяжелую форму COVID-19 ($p < 0,001$) (пороговое значение ≤ 1100 клеток в мкл).

На рисунках 7 и 8 представлено соотношение повышенного, нормального и пониженного уровня лимфоцитов у больных в исследовании.

Таблица 15.

Встречаемость лейкопении и лейкоцитоза у больных в исследовании

КТ	Лейкопения	Лейкоцитоз	Норма	Всего
У пациентов группы сравнения (n=197)				
КТ1	11 (24%)	14 (30,4%)	21 (45,7%)	46 (100%)
КТ2	37 (38,9%)	28 ((29,5%)	30 (31,6%)	95 (100%)
КТ3	22 (45,8%)	14 (29,2)	12 (25%)	48 (100%)
КТ4	6 (75%)	2 (25%)	0	8(100%)
всего	76	58	63	197
У пациентов исследуемой группы (n=103)				
КТ1	0	8 (42,1%)	11 (57,9%)	19 (100%)
КТ2	5 (8,8%)	15 (26,3%)	37 (64,9%)	57 (100%)
КТ3	1 (6,7%)	3 (20%)	11 (73,3%)	15 (100%)
КТ4	1 (8,3%)	5 (41,7%)	6 (50%)	12 (100%)
Всего	7	31*	65*	103

* $p < 0,01$, критерий хи-квадрат при сравнении в строке

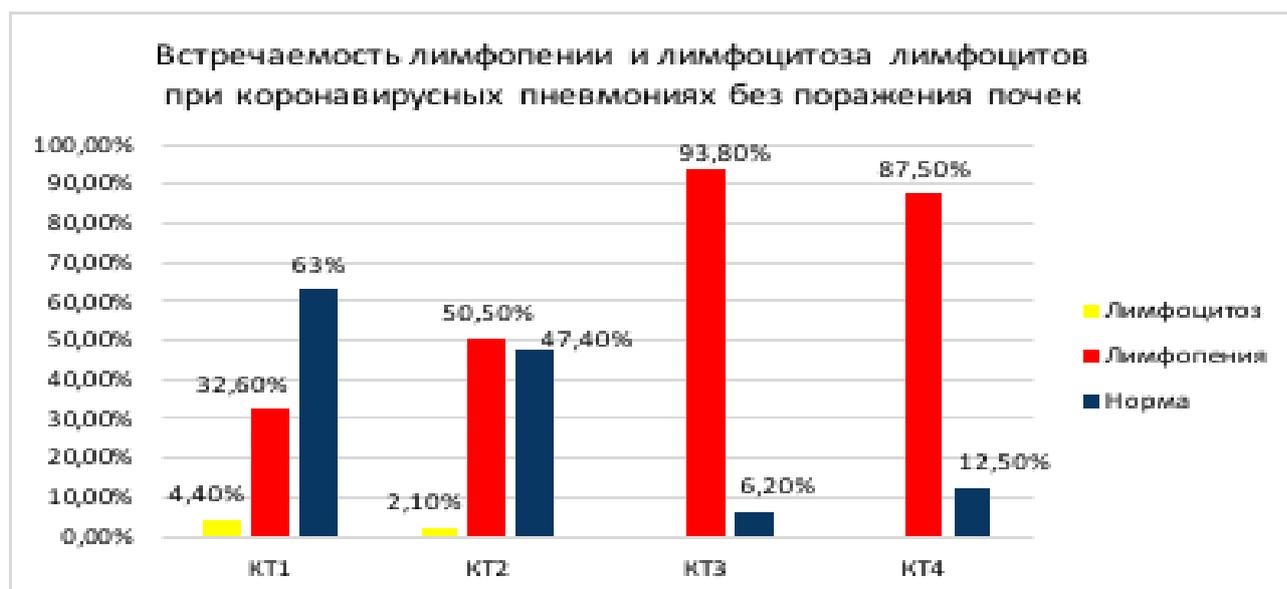


Рисунок 7. Соотношение лимфопении, лимфоцитоза и нормального уровня лимфоцитов у пациентов группы сравнения в зависимости от степени КТ (%)

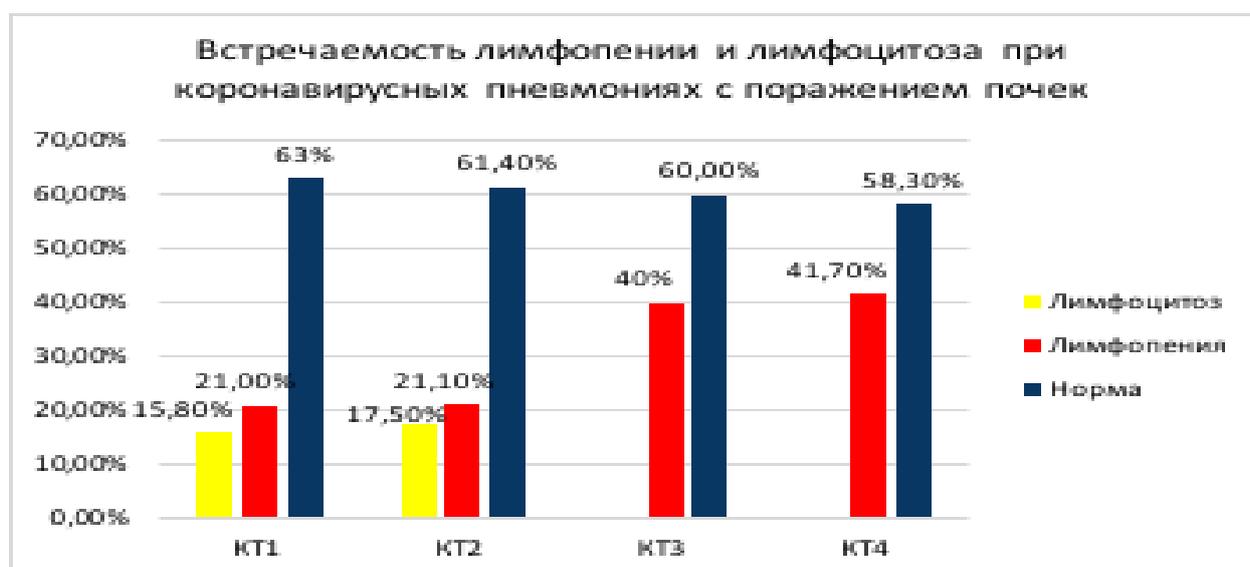


Рисунок 8. Соотношение лимфопении, лимфоцитоза и нормального уровня лимфоцитов у пациентов исследуемой группы в зависимости от степени КТ

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании в группе сравнения частота лимфопении у больных значительно возрастает от КТ 1 до КТ 3-4: 32,6%-50,5%-93,8-87,5% соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). В исследуемой

группе частота лимфопении также возрастает от КТ 1 до 4: 21,1%-21,1%-40%-41,7%, однако выявляется достоверно реже по сравнению с пациентами без патологии почек ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). В этой группе гораздо чаще встречаются нормальные показатели содержания лимфоцитов: 63%-61%-60%-58,3% (достоверно чаще по сравнению с пациентами без патологии почек ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат)).

Однако при проведении дисперсионного анализа зависимости уровня содержания лимфоцитов (абс.) от степени КТ у всех пациентов ($n=300$) установлена только тенденция ($p=0,05264$) снижения содержания лимфоцитов от КТ 1 до КТ 4 (рисунок 9).

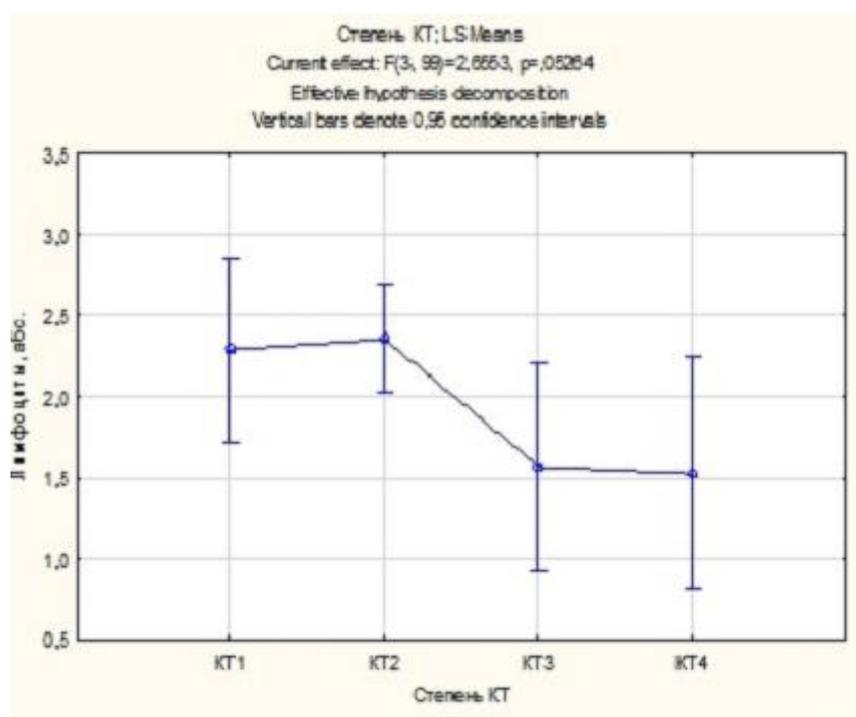


Рисунок 9. Зависимость уровня содержания лимфоцитов (абс.) от степени КТ у всех пациентов ($n=300$, метод дисперсионного анализа)

При сравнении данных общего анализа крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной COVID-19, с поражением почек и без поражения почек, следует отметить, что лейкопения и лимфопения определялись в обеих группах, и даже у пациентов без поражения почек встречались чаще, и эти результаты убеждают нас,

что не играют роли в развитии почечного повреждения, а являются маркёрами вирусного заболевания, то есть коронавирусной пневмонии.

3.6. Уровень СРБ в сыворотке крови пациентов.

В нашем исследовании изучен уровень СРБ. Его значения были повышены у большего числа больных (таблица 16).

На рисунке 10 построена зависимость показателя СРБ от степени поражения легких по КТ: достоверно установлено, что чем выше поражение КТ, тем выше значение СРБ ($p=0,017$), что соответствует данным литературы. При этом обращает на себя внимание явное достоверное различие показателей в зависимости от пола – у женщин значения в группах КТ 3 и 4 достоверно меньше. В литературе есть мнение, что тяжесть течения заболевания коронавирусной пневмонии зависит от пола – у женщин подозревают протекторное влияние эстрогенов, есть даже такой вариант экспериментальной терапии кожным пластырем с эстрогеном [Harrison P., 2020; Moradi F., et al., 2020].

Таблица 16.

Средние значения СРБ у пациентов в группах в зависимости от степени КТ

Степень КТ	М	ДИ (95%)		SD
Общее значение (n=300)	55,2699	44,2981	66,2417	5,53154
1 (мужчины, n=11)	28,8818	14,4443	43,3194	6,4796
1 (женщины, n=8)	35,7000	4,1899	67,2101	13,32562
2 (мужчины, n=28)	52,1393	31,8243	72,4543	9,90092
2 (женщины, n=29)	49,9069	34,6546	65,1592	7,44592
3 (мужчины, n=8)	89,4750	6,9568	171,9932	34,89697
3 (женщины, n=7)	53,7000*	-1,1981	108,5981	22,43568
4 (мужчины, n=9)	115,8000	61,7478	169,8522	23,43978
4 (женщины, n=3)	23,43978*	23,43978	23,43978	3,9939

* $p<0,05$, критерий t-Стьюдента по сравнению мужчин с женщинами в группе тяжести

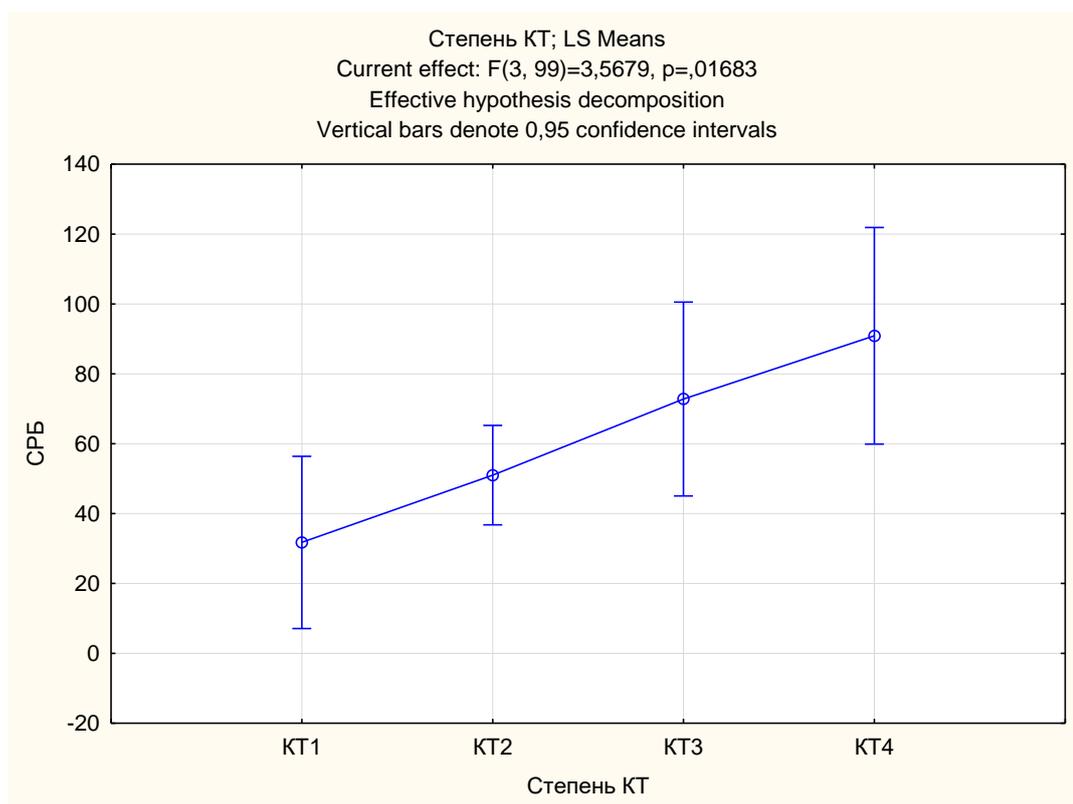


Рисунок 10. Зависимость показателя СРБ от степени поражения легких по КТ (метод дисперсионного анализа)

3.7. Частота выявления сопутствующей патологии у пациентов в исследовании.

Так как ранее описывалось наиболее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у людей с сопутствующей патологией, мы оценили частоту выявления таковой у наших больных (таблица 17).

Таблица 17.

Частота выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с коронавирусной пневмонией, абс.

Сопутствующие заболевания	Исследуемая группа (n=103)	Группа сравнения (n=197)	Всего
ГБ	34*	41*	75*
СД	14	14	28
ИБС. Стенокардия	0	5	5
ИБС. ПИКС	0	4	4
ХОБЛ	1	4	5
Бронхиальная астма	1	2	3
Хронический бронхит	1	0	1
Желчнокаменная болезнь	0	4	4
Хронический панкреатит	1	0	1
Хронический гастрит	2	0	2
Язвенная болезнь желудка	1	4	5
Гипотиреоз	1	4	5
Ожирение	8	14	22
Анемия	0	3	3
Онкозаболевания	1	4	5
Ревматоидный артрит	0	2	2
Всего с патологией	65°	105	170°
Без сопутствующей патологии	38	92	130

* $p < 0,01$ – критерий хи-квадрат при сравнении данных внутри группы (в столбце)

° $p < 0,01$ – критерий хи-квадрат при сравнении с числом без сопутствующей патологии

Получили, что у большей части из 300 больных с коронавирусной пневмонией была выявлена сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), достоверно чаще в исследуемой группе – 65 (63,1%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) при сравнении с числом без сопутствующей патологии. Наиболее часто у пациентов исследуемой группы выявлялись СД – 34 (33%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (13,6%) и ожирение – 8 (7,8%), в группе сравнения наблюдалась подобная картина: 41 (20,8%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (7,1%) и ожирение – 14 (7,1%). Учитывая полученные данные по достоверно более частому выявлению в исследуемой группе сопутствующей патологии, мы разделили всех больных (n=300) для анализа на группы в

зависимости от КТ и на подгруппы в зависимости от наличия сопутствующей патологии (подгруппа 1 – есть сопутствующая патология, подгруппа 2 – нет) (таблица 18).

Установлено, что в группе пациентов с коронавирусной пневмонией легкой степени течения (КТ1) в первой подгруппе (10 (52,6%) пациентов) у 3 больных в анамнезе был СД, у 5 – ГБ и у 2 – сочетание СД и ГБ. У 9 (90%) пациентов этой подгруппы выявлена протеинурия от 0,3 до 1,210 г/л. Во второй подгруппе находилось 9 пациентов (47,4%). У 8 пациентов из этой подгруппы протеинурия находилась в пределах от 0,270 до 1,710 г/л, при этом частота выявления протеинурии у пациентов первой и второй подгруппы достоверно не имела различий: 90% и 88,9% соответственно ($p > 0,05$, критерий хи-квадрат). У 1 пациента выраженных изменений в анализах мочи не было. По 1 пациенту в каждой подгруппе имели умеренную лейкоцитурию, гематурии не было.

В группе пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени течения (КТ 2) в первой подгруппе из 23 (40,4%) пациентов в анамнезе у 3 был СД, у 15 – ГБ, у 5 – сочетание СД и ГБ. У 18 (78,3%) пациентов этой подгруппы выявлена протеинурия от 0,2 до 1,960 г/л. Умеренная лейкоцитурия отмечалась у 4 (17,4%) пациентов, у 1 (4,3%) пациента значимых изменений в анализах мочи не отмечалось. Во второй подгруппе находились 34 (59,6%) пациента, у 30 (88,2%) из них выявлена протеинурия в пределах 0,2 до 1,970 г/л. Умеренная лейкоцитурия отмечалась у 2 (5,9%) пациентов. У 2 (5,9%) пациентов изменений в анализах мочи не отмечалось. Таким образом, протеинурия у пациентов и первой и второй подгруппы выявлялась достоверно чаще (78,3% и 88,2% пациентов соответственно), чем лейкоцитурия (17,4% и 5,9% больных соответственно) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат, в обоих случаях). Однако различия между подгруппами по частоте выявления различных изменений в ОАМ не было получено.

В группе пациентов с коронавирусной пневмонией среднетяжелой степени течения в первую подгруппу вошли 4 (26,7%) пациента с ГБ, 3 – с СД в анамнезе, 1 – с сочетанием СД и ГБ. У 3 (75%) пациентов этой подгруппы выявлена

протеинурия в пределах от 0,5 до 3,6 г/л. У 1 пациента выявлена умеренная лейкоцитурия. Во второй подгруппе находились 11 (73,3%) пациентов, у всех выявлена протеинурия от 0,3 до 4,25 г/л. Значимой лейкоцитурии более 10 в поле зрения не отмечалась ни у одного больного, средние значения также соответствовали норме в обеих подгруппах (таблица 11) без гендерной разницы.

В первую подгруппу пациентов с коронавирусной пневмонией тяжелой степени течения КТ 4 вошли 3 (25%) пациентов с сопутствующей ГБ. У всех пациентов данной подгруппы в анализах мочи обнаружена протеинурия в пределах от 0,32 г/л до 1,500 г/л. Во второй подгруппе находилось 9 (75%) пациентов, у 8 из них протеинурия находилась в пределах 0,3 до 1,620 г/л, у 1 пациента (11,1%) выраженных изменений в анализах мочи не было. Достоверной разницы по частоте выявления изменений в анализе мочи между подгруппами не было ($p > 0,05$) (таблица 18).

Таблица 18.

Характеристики подгрупп пациентов в исследовании при распределении их по наличию сопутствующей патологии и по факту наличию/отсутствия изменений в анализах мочи

Показатель	Подгруппа 1 (соп. патология +, n= 170)		Подгруппа 2 (без соп. пат, n= 130)		р
	подгруппа 1-1 (патология почек +, n= 65)	подгруппа 1-2 (без патологии почек, n=105)	подгруппа 2-1 (патология почек +, n=38)	подгруппа 2-2 (без патологии почек, n=92)	
Протеинурия	59**	0	34**	0	p>0,05
Лейкоцитурия	6×	0	4×	0	p>0,05
Д-димер повышен	34	43	31×	52	p<0,05
Тромбоцитопения	5	10	4	17	p=0,053
Женский пол	25	48	21×	24	p>0,05
Мужской пол	40°	57	17	68×	p>0,05
Креатинин повышен	10	32×	4	16	p<0,05

*P <0,001, критерий хи-квадрат при сравнении между подгруппами 1.1. – 1.2. и 2.1. – 2.2.

×p<0,05, критерий хи-квадрат при сравнении между подгруппами 1.1. – 1.2. и 2.1. – 2.2.

°p <0,05, критерий хи-квадрат при сравнении по полу внутри подгруппы

Установлено, что сопутствующая патология в нашем случае достоверно чаще встречалась у пациентов с повышенными значениями креатинина в сыворотке крови – 42 (24,7%) и 20 (15,4%) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат), а остальные показатели не имели достоверной разницы, что может быть связано с большим числом лекарственных препаратов, которые получают больные с сопутствующей патологией или вообще не иметь отношения к состоянию почек, а повышаться вследствие другой патологии – сердечной недостаточности и т.д. [Fuchs T.C., Hewitt P., 2011].

Когда мы разбили группы с сопутствующей патологией и без таковой на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия изменений в анализах мочи (таблица 18 подгруппы 1-1, 1-2 и 2-1, 2-2), то выяснилось, что в обоих случаях достоверно чаще наличие изменений в анализах мочи сопровождалось выявлением протеинурии – 59 (90,8%) и 34 (89,5%) случаев в группах ($P < 0,001$, критерий хи-квадрат в обоих случаях) и лейкоцитурией – 6 (9,2%) и 4 (10,5%) ($P < 0,05$, критерий хи-квадрат в обоих случаях), что указывает на то, что изменения в анализах мочи не связаны напрямую с сопутствующей патологией, а являются проявлением основного заболевания (пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19), которое при наличии сопутствующих заболеваний у мужчин проявляется чаще: в подгруппе 1-1 (наличие сопутствующей патологии и изменений в анализах мочи) достоверно чаще выявлялись лица мужского пола, чем женского – 40 (61,5%) и 25 (38,5%) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). В подгруппе 2-1 (изменения в анализах мочи без сопутствующей патологии) достоверно чаще, чем в подгруппе 2-2 выявлялись лица женского пола – 21 (61,8%) и 24 (26,1%) соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат) и повышенные значения Д-димера в сыворотке крови – 31 (81,6%) и 54 (58,7%) случая соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).

В таблице 19 приводятся значения, составившие таблицу 18, но разнесенные по группам тяжести заболевания в зависимости от КТ.

Таблица 19.

Характеристики подгрупп пациентов с КТ1-4 в исследовании при распределении их по наличию сопутствующей патологии и по факту наличию/отсутствия изменений в анализах мочи

КТ	Показатель/пол	Подгруппа 1 (соп. патология +, n= 170)		Подгруппа 2 (без соп пат, n= 130)	
		подгруппа 1-1 (патология почек +, n= 65)	подгруппа 1-2 (без патологии почек, n=105)	подгруппа 2-1 (патология почек +, n=38)	подгруппа 2-2 (без патологии почек -, n=92)
КТ 1 (n=65)	протеинурия	9**	0	8**	0
	лейкоцитурия	1	0	1	0
	Д-димер повышен	5	3	4	7
	тромбоцитопения	2	1	0	1
	женщины	4	11	3	7
	мужчины	6	17	6	11
	креатинин повышен	4	18	1	2
КТ 2 (n=152)	Протеинурия между группами	35**	0	16**	0
	лейкоцитурия	3	0	3	0
	Д-димер повышен	18	38*	13	37
	тромбоцитопения	2	5	2	10*
	женщины 67	14	26**	15	12
	мужчины 85	24	30*	4	27
	креатинин повышен	3	9	3	6
	протеинурия	11**	0	3**	0
	лейкоцитурия	1	0	0	0
	Д-димер повышен	8	2	6**	6

КТ 3 (n=63)	тромбоцитопения	0	4**	1	5
	женщины 21	5	11**	2	3
	мужчины 42	7	10**	1	24*
	креатинин повышен	2	5	0	6*
КТ 4 (n=20)	протеинурия	4*	0	7*	0
	лейкоцитурия	1	0	0	0
	Д-димер повышен	3*	0	8*	2
	тромбоцитопения	0	0	1	1
	женщины	2	0	1	2
	мужчины	3	0	6	6
	креатинин повышен	1	0	0	2

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, критерий хи-квадрат при сравнении данных в столбцах 1 и 2; 3 и 4

^o $p < 0,05$, критерий хи-квадрат при сравнении данных в столбцах 1 и 3

× $p < 0,01$, критерий хи-квадрат при сравнении данных в столбцах 1 и 2; 3 и 4

В данной таблице мы видим те же тенденции, что и описаны нами ранее.

Собственные данные, представленные в главе 3, опубликованы в статьях Александровой С. Г.:

1. Александрова С.Г. Изменения в анализах мочи и показателях функции почек у пациентов с вирусной пневмонией COVID-19/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р., Ляпунова Т. В., Родоман М. Г. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2022. - Т. 66. -№ 3. - С. 69–79. DOI:10.25557/0031-2991.2022.03.69-79

2. Александрова С.Г. Клинико-лабораторные особенности пациентов с коронавирусной пневмонией COVID-19 и изменениями в общем анализе мочи/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р. // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2022. – Т. 17 -№ 4. - С. 61-67.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания органов дыхания по-прежнему занимают важное место в структуре болезней человека в современном обществе, нередко приводя к инвалидизации.

Несмотря на совершенствование методов диагностики заболеваний бронхолегочного аппарата и появление эффективных препаратов для лечения заболеваний органов дыхания, смертность от пневмонии остается достаточно высокой, что обусловлено ухудшением экологической обстановки, снижением иммунной реактивности макроорганизма, бесконтрольным приемом лекарственных препаратов, возросшей вирулентностью микроорганизмов, повышением их устойчивости к антибактериальным средствам.

В современную эпоху во всем мире COVID-19 является большой проблемой, стоящей перед медиками и учеными. Поражая, в первую очередь, органы дыхания, вирус COVID-19 приводит к возникновению тяжелой вирусной пневмонии и повреждению на ее фоне других органов и систем: сердце, подвздошная кишка, пищевод, мочевого пузыря, почки, органы кроветворения.

Почки являются одним из уязвимых органов при коронавирусной пневмонии. Вопросы поражения почек при коронавирусной пневмонии интересуют врачей различных специальностей, так как нередко заинтересованность почек при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, влияет на исход основного заболевания. С марта 2020 года и по настоящее время значительно возрос интерес к почечной патологии при вирусной пневмонии.

Продолжается изучение причин почечного повреждения на фоне коронавирусной пневмонии, изучение характера повреждения, роли сопутствующих заболеваний пациентов в поражении почек. Проблем в изучении данного вопроса остается достаточно, поэтому целью нашего исследования явилось оценить характер поражения почек у пациентов с коронавирусной пневмонией, не имевших в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы.

Были поставлены следующие задачи:

1. Изучить частоту выявления поражения почек у больных с коронавирусной пневмонией по данным общего анализа мочи.
2. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от степени поражения легких у больных с коронавирусной пневмонией по данным КТ.
3. Установить наличие зависимости частоты изменений в общем анализе мочи от наличия сопутствующей патологии.
4. Установить характер поражения почек у больных с коронавирусными пневмониями.
5. Оценить показатели Д-димера, свертываемости крови, количества тромбоцитов у больных коронавирусными пневмониями в зависимости от наличия изменений в анализах мочи.
6. Изучить роль неблагоприятных предикторов при поражении почек у больных с коронавирусными пневмониями: уровень СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов в ОАК.
7. Разработать рекомендации для пациентов с выявленными изменениями в общем анализе мочи с целью профилактики развития хронических заболеваний мочевыделительной системы.

Нами были ретроспективно оценены 300 историй болезней пациентов старше 18 лет без летальных исходов, поступивших в ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» по поводу коронавирусной инфекции, осложнившейся пневмонией, за период с марта 2020 по апрель 2021 гг. В ретроспективный анализ включались истории болезни методом случайной выборки.

В исследовании преобладали лица мужского пола – 177 (59%) над женским – 123 (41%) ($p < 0,01$) в основном в возрасте от 45 до 74 лет – 212 (70,6%) человек (45-59 лет – 108 (36%) и 60-74 лет – 104 (34,6%)) достоверно чаще по сравнению с

лицами молодого возраста 18-44 года – 51 (17%) и пожилого возраста старше 75 лет – 37 (12,4%) ($p < 0,01$ в каждом случае).

Достоверно чаще всего в нашем исследовании встречались пациенты с коронавирусной пневмонией умеренной степени (152 (50,7%) пациента из 300) ($p < 0,01$), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (63 (21%)); а наиболее малочисленной была группа с тяжелой степенью коронавирусной пневмонии (20 (6,6%)) ($p < 0,01$) (отчасти это можно объяснить тем, что в исследование не вошли пациенты из отделения реанимации с тяжелым течением заболевания).

Из 300 пациентов – 103 (34,3%) наблюдались изменения в анализах мочи, данные пациенты составили исследуемую группу. В исследуемой группе пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и изменениями в анализах мочи сохранились те же тенденции по возрасту и полу: наибольшее количество пациентов приходится на возрастную группу от 45 до 74 лет – 69 (66,9%) из 103. Лиц мужского пола было несколько больше, чем женского: 56 (54,4%) и 47 (45,6%), соответственно, но не достоверно, а вот среди молодого и среднего возраста (18-59 лет) достоверно чаще выявлены лица мужского пола, чем женского: 37 и 15 соответственно ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат), в основном за счет преобладания мужчин над женщинами в возрастной группе среднего возраста 45–59 лет: 24 и 9 человек соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). И наоборот, среди пожилых больных старше 60 лет достоверно чаще встречались женщины – 34 и 19 человек соответственно ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат), тоже в основном за счет преобладания женского пола над мужским в возрастной группе 75–90 лет – 12 и 3 соответственно ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).

Поражение почек при тяжелом течении COVID-19, по данным литературы, может проявляться протеинурией и гематурией, канальцевой дисфункцией, и возможно развитием острого повреждения почек (ОПП) в результате вовлечения вируса SARS-CoV-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) или развития цитокинового шторма, прямого цитотоксического действия вируса, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции,

рабдомиолиза. Вирусные частицы SARS-CoV-2 при этом, по данным литературы, локализуются в эпителии проксимальных канальцев и подоцитах. Возможно выявление вируса в эндотелиальных клетках, отсюда эндотелиит в почках и в других органах. Повреждение эндотелия почек является фактором развития ОПП.

Редким поражением почек при коронавирусной инфекции является коллаптоидная гломерулопатия, характеризующаяся сегментарным или глобальным коллапсом капилляров клубочков с гипертрофией и гиперплазией подоцитов и сопровождающаяся развитием гиалиновых тромбов в просвете капилляров клубочков, некрозом эпителия канальцев, дилатацией просвета канальцев.

Редко возможно развитие массивной альбуминурии или протеинурии, характерной для гломерулярной недостаточности.

У пациентов с коронавирусной пневмонией развитие ОПП описано вследствие пиелонефрита или гломерулонефрита. При пиелонефрите выявляются изменения в моче: протеинурия (менее 1 г/л), лейкоцитурия (более 5 – 10 лейкоцитов в п/з, чаще более 20 (пиурия)), гематурия (1 – 3 в п/з), бактериурия (более 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи). При гломерулонефрите диагностируются следующие изменения в моче: протеинурия (>3,5 г/л), гематурия (30–50 и более 50 в п/з), иногда лейкоцитурия.

В нашей работе было важно определить характер почечной патологии, так как знание характера поражения почек определяет дальнейшую тактику ведения больного.

Изучая истории болезней 103 пациентов с выявленными изменениями в анализах мочи, мы установили, что достоверно чаще в исследуемой группе выявлялась протеинурия – у 93 (90,3%), чем лейкоцитурия более 10 в поле зрения – у 10 (9,7%). Наиболее часто изменения в анализах мочи (протеинурия и лейкоцитурия) выявлены нами у пациентов с КТ 2 – 57 (55,3%) ($p < 0,01$): протеинурия у 51 (54,8%) больного ($p < 0,01$ среди всех случаев больных с протеинурией и лейкоцитурия), у 6 (60%) ($p < 0,01$ среди всех случаев лейкоцитурии) (% высчитан в обоих случаях от количества пациентов с

протеинурией и лейкоцитурией). Оценивая протеинурию, установлено, что достоверно чаще она была минимальной или умеренной (до 0,9 г/л) – 53 (57%) всех случаев протеинурии ($p < 0,01$), достоверно реже выявлена массивная протеинурия – 5 (5,4%) ($p < 0,01$).

Уточнение характера почечной патологии ценно для определения дальнейшей тактики введения больного. В нашем исследовании осложнения со стороны мочевыделительной системы были связаны, в первую очередь, с повреждением клубочков.

Мы получили, что уровень Д-димера напрямую зависит от степени поражения легких: чем выше поражение, тем выше значение Д-димера ($p = 0,01$). У больных с КТ 1 уровень Д-димера достоверно чаще находился на уровне до 600 нг/мл – 15 (87,5%) случаев ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), уже с КТ 2 достоверно чаще выявлялся уровень выше 600 нг/мл (достоверно при КТ 2 и КТ 4), при КТ 1 и 2 Д-димер на уровне до 250 нг/мл выявлен у 14 (87,5%) из всех 16 случаев ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а при КТ 3 и 4, наоборот, в большинстве случаев выявлен уровень выше 600 нг/мл – 18 (88,9%) всех случаев выявления подобного высокого уровня Д-димера ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат). Повышенный уровень Д-димера встречался в 83,3% (75) случаев из всех пациентов с клубочковым характером поражения почек, из чего следует, что клубочковая протеинурия, выявляемая у пациентов с коронавирусными пневмониями, связана в подавляющем большинстве случаев с микротромбозом почечных сосудов.

Мы получили четкую тенденцию преобладания частоты выявления протеинурии у лиц мужского пола в исследовании – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ($p = 0,057$, критерий хи-квадрат), которая достигла уровня достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).

Среди пациентов в группе с умеренным течением заболевания по показателю среднего уровня протеинурии выявлена достоверная разница между мужчинами и женщинами: у мужчин достоверно чаще выявлялась умеренная степень протеинурии, у женщин – массивная.

Установлено, что по уровню тромбоцитов судить об их влиянии на почечную патологию не представляется возможным в виду выявления отклонений всего у 10 пациентов (11,1%). Тромбоцитопению и тромбоцитоз следует рассматривать в числе биологических маркеров COVID-19.

В нашем исследовании мы обратили внимание на выраженные изменения анализа крови по уровню содержания лейкоцитов и лимфоцитов, что проявлялось в основном лимфопенией и лейкопенией. Лейкопения при коронавирусе снижает функционирование иммунной системы человека, что дает нам возможность говорить о значительном подавлении иммунитета у пациентов с коронавирусной пневмонией. Лейкопения и лимфопения определялись в обеих группах, в исследуемой группе достоверно чаще выявлялись нормальные показатели, чем измененные – 65 (63,1%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а лейкоцитоз – достоверно чаще, чем лейкопения – 31 (30,1%) и 7 (6,8%) соответственно ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат).

Данные результаты свидетельствуют, что показатели уровня лейкоцитов и лимфоцитов не играют роли в развитии почечного повреждения и скорее являются маркерами вирусного заболевания, то есть коронавирусной пневмонии.

При рассмотрении исследуемой группы ($n=103$) выявлено, что вне зависимости от степени тяжести поражения КТ, достоверно чаще встречался уровень креатинина в референсном интервале 62,0-106,0 мкмоль/л ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), а повышенный уровень креатинина более 106 мкмоль/л выявлялся достоверно более часто при КТ 1 и 2 – 11 (78,6% всех случаев подобного уровня креатинина) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат). Однако однократное (без динамики) измерение уровня креатинина в сыворотке крови не отражает изменения СКФ в реальном времени, поскольку креатинин имеет способность накапливаться с течением времени.

Достоверно установлено, что чем выше поражение КТ, тем выше значение СРБ ($p = 0,017$), что соответствует данным литературы. При этом обращает на себя внимание явное достоверное различие показателей в зависимости от пола – у женщин значения в группах КТ 3 и 4 достоверно меньше. В литературе есть

мнение, что тяжесть течения заболевания коронавирусной пневмонии зависит от пола – у женщин подозревают протекторное влияние эстрогенов, есть даже такой вариант экспериментальной терапии кожным пластырем с эстрогеном.

У большей части из 300 больных с коронавирусной пневмонией была выявлена сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), достоверно чаще в исследуемой группе – 65 (63,1%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат) при сравнении с числом без сопутствующей патологии. Наиболее часто у пациентов исследуемой группы выявлялись СД – 34 (33%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (13,6%) и ожирение – 8 (7,8%), в группе сравнения наблюдалась подобная картина: 41 (20,8%) ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), ГБ – 14 (7,1%) и ожирение – 14 (7,1%).

Таким образом, следует обращать пристальное внимание на группу пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с риском развития осложнений со стороны мочевыделительной системы. В группу риска следует включать пациентов с протеинурией в возрасте от 45 до 74 лет, мужского пола с наличием сопутствующей патологии (АГ, ГБ, ожирение) при умеренной степени течения коронавирусной пневмонии и при повышении Д-димера в сыворотке крови. Данные пациенты нуждаются в амбулаторном наблюдении после выписки из стационара.

ВЫВОДЫ

1. У трети всех больных коронавирусными пневмониями выявляются изменения в анализах мочи (34,3% больных), достоверно чаще у больных коронавирусными пневмониями мужского пола молодого и среднего возраста (18-59 лет): 37 мужчин и 15 женщин соответственно ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат).

2. Изменения общего анализа мочи достоверно чаще встречаются у пациентов с коронавирусной пневмонией умеренной степени тяжести по КТ – КТ 2 - 152 (50,7%) пациента из 300 ($p < 0,01$), реже – с коронавирусной пневмонией легкой (КТ 1 - 65 (21,7%)) и среднетяжелой степени (КТ 3 - 63 (21%)); и достоверно реже всего при тяжелой степени коронавирусной пневмонии (КТ 4 - 20 (6,6%)) ($p < 0,01$ критерий хи-квадрат).

3. Достоверно часто у больных коронавирусной пневмонией одновременно выявлялась сопутствующая патология – 170 пациентов (56,7%, $p < 0,01$, критерий хи-квадрат при сравнении с числом без сопутствующей патологии – 130 человек) с сохранением данного факта в исследуемой группе с изменениями в общем анализе мочи – 65 (63,1%) и 38 (36,9%) пациентов ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат); чаще всего при этом выявляли ГБ (достоверно чаще в общей группе больных и в исследуемой группе пациентов ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат), СД и ожирение.

4. У пациентов с коронавирусной пневмонией и изменениями в анализах мочи установлен клубочковый характер поражения почек: протеинурия достоверно превалировала в исследуемой группе (93 (90,3%) больных) над лейкоцитурией (10 (9,7%) больных) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат) и достоверно чаще носила минимальный или умеренный характер (до 0,9 г/л) – 53 (57%) всех случаев протеинурии ($p < 0,01$), достоверно реже всего выявлялась массивная протеинурия – 5 (5,4%) ($p < 0,01$); гематурии не зафиксировано у пациентов.

5. Получена четкая тенденция преобладания числа случаев протеинурии у лиц мужского пола в исследовании по сравнению с женщинами – 53 (51,4%) и 40 (38,8%) ($p = 0,057$, критерий хи-квадрат), которая достигла достоверности в группе тяжелого течения КТ 4 – 9 (75%) и 2 (16,7%) ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат).

6. В основе повреждения почек клубочкового характера лежит микротромбоз почечных сосудов: Д-димер повышен в 83,3% случаев (p level=0,01).

7. Установлено, что показатели ОАК не играют роли в развитии почечного повреждения и являются маркёрами течения вирусного заболевания, вызванного COVID-19, при этом достоверно установлено повышение значений СРБ с увеличением тяжести КТ ($p=0,017$), при этом у женщин в группах КТ 3 и 4 значения СРБ были достоверно меньше.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с выявленной протеинурией во время госпитализации по поводу коронавирусной пневмонии и сохраняющейся после выписки из стационара рекомендовано амбулаторное наблюдение для прицельного обследования мочевыделительной системы.

2. Пациентам с выявленной протеинурией рекомендован прием курантила 150 мг в сутки не менее 3-х месяцев с целью улучшения микроциркуляции почечного кровотока.

3. Контроль анализов мочи через 1, 2, 3 месяца после выписки из стационара.

4. Определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после выписки из стационара.

5. При сохраняющейся протеинурии и/или снижении функциональной способности почек требуется консультация нефролога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ - антитела

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца,

ИМТ – индекс массы тела,

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

М – среднее арифметическое значение,

Me – медиана,

SD – стандартное отклонение,

СД –сахарный диабет

ФНО – фактор некроза опухоли

ФП – фибрилляция предсердий,

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. - №3. – С. 27–46.
2. Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р., Ляпунова Т. В., Родоман М. Г. Изменения в анализах мочи и показателях функции почек у пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2022. - Т. 66. -№ 3. - С. 69–79.
3. Александрова С.Г. Клинико-лабораторные особенности пациентов с коро-навирусной пневмонией COVID-19 и изменениями в общем анализе мочи/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р. // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2022. – Т. 17 -№ 4. - С. 61-67.
4. Александрова С.Г. Патология почек при вирусных заболеваниях органов дыхания, включая COVID-19/ Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р. Политидис Р.Р., Кислый Н.Д. // Патогенез. - 2022. -№ 4. - С. 4–8.
5. Алимов А.В., Смирнова С.С., Леленкова Е.В., Маркарян А.Ю., Вялых И.В., Веревищев В.К., Комиссаров А.Б., Соминина А.А. Роль вирусов гриппа в развитии тяжелых форм острых респираторных инфекций у пациентов, госпитализированных в стационары г.Екатеринбурга в эпидемический сезон 2017-2018 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — №.2. — С. 140-149.
6. Андержанова А.А., Мелёшкина Ю.А. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению // Клиницист. – 2019. – Т. 13. - №1-2. – С. 55-64. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-55-64>
7. Батюшин М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике // Вестник урологии. – 2017. - Т. 5. - №1. – С. 42-51.

8. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. - Т. 12. - №1. – С. 7-21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
9. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. - № 1. - С. 22-26.
10. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. // Нефрология. – 2015. - №2. – С. 33–43
11. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек. // Нефрология. – 1999. – Т. 3. - №4. – С. 23-27.
12. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Суранова Т.Г., Поздняков А.А., Жигарловский Б.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015-2016 и 2016-2017 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2017; (4): 4-13.
13. Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т. 20. – N 1. – С. 7-23.
14. Галкина С.Н., Осидак Л.В., Волощук Л.В., Писарева М.М., Головачева Е.Г., Бубочкин А.Б., Го А., Наумова Е.В. Ранние поражения легких при гриппе // Детские инфекции. - 2017. – Т. 16. - №2. - С. 13-22.
15. Громыко В.Н., Пилотович В.С. Лекарственные нефропатии // Медицинские новости. – 2016 - №6. - С. 49-52.
16. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В. Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 гг. // Пульмонология. -2017. Т. 27. - №6. – С. 732-739.

17. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Инфекционная патология в клинике внутренних болезней // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. - №11. – С. 112-119.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 104–112.
19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. // Сахарный диабет. – 2017. - №1. – С. 13–41.
20. Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Яковлев С.В. и др. Методические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях. - М.: Общество с ограниченной ответственностью "Видокс", 2019. – 56 с.
21. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Сайганов С.А., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Кашин С.В., Куваев Р.О. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». // Профилактическая медицина. – 2020. Т. 23. - №3. – С. 2120-2152.
22. Жариков А.Ю., Баландович Б.А., Щекочихина Р.О., Жарикова Г.В. Функция почек в условиях экспериментального сахарного диабета // Нефрология. – 2019. – Т. 23. - №1. – С. 79-83. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-79-83>
23. Жигарловский Б.А. Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2019. – Т. 18. - №3. - С. 4-12.
24. Залькалис Я.Н., Журавлева Н.Н. // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С. 62–65.
25. Иванова И.А., Труфанова А.А., Филиппенко А.В., Беспалова И.А., Омельченко Н.Д. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма. // Журнал

микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - №6. – С. 79-85.
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-79-85>

26. Инструкция об организации работы по диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) /письмо Роспотребнадзора от 18.03.2020 №02/4457-2020-27.

27. Калимуллина Д.Х. и др. Лекарственные поражения почек: уч. пособие / под общ. ред. А.Б. Бакирова. – Уфа: Вагант, 2016. – 71с.

28. Каштальян, О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.

29. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? // Нефрология. - 2004. – Т. 8. - №4. – С. 99-102.

30. Климов А.В., Е. Н. Денисов, Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. — 2018. – Т. 236. — № 50. — С. 86-90.

31. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А, Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А, Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - №3. – С. 37-86. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

32. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // Российский Кардиологический Журнал. – 2018. - №12. – С. 131-142.

33. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. // Судебная медицина. – 2020. – Т. 6. - №2. – С. 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

34. Коломиец В.В., Кривонос Н.Ю. Канальцевый транспорт в почках больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа // Актуальные проблемы медицины. - 2018. - №2. - С. 254-258

35. Кравченко Н.А., Гаврилова Т.А., Хакимова М.И., Казанова В.Б., Васильева Е.И., Ботвинкин А.Д. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2019. – Т. 18. - №1. - С. 96-104.

36. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. // Амбулаторная хирургия. – 2020. - №3-4. – С. 36-51. doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.

37. Лозинский Е.Ю. Современная нефрология. – Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2002. – 156 с.

38. Лозинский Е.Ю., Татаркина Н.Д., Новиков С.П. и др. Глазами нефролога: диагностика и лечение болезней почек. - Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1993. – 120 с.

39. Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинская Л.М., Елисеева Е.В. Лекарственная нефропатия // Терапевтический медицинский журнал. - 2005. - №2. - С. 5-10.

40. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)?

Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД) // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 11. – С. 35-41.

41. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. - №6. – С. 454-460. <https://doi.org/10.14341/DM9268>

42. Мельникова Л.В., Осипова Е.В. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии: патогенетические основы ранней диагностики. // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25. - №1. – С. 6-13.

43. Миронова С.А., Юдина Ю.С., Ионов М.В., Авдоница Н.Г., Емельянов И.В., Васильева Е.Ю., Звартау Н.Э., Конради А.О. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24. - №2. – С. 223-236.

44. Мокия-Сербина С.А., Шульга Д.И., Григоренко А.М., Гордеева А.А. Грипп-ассоциированные пневмонии у детей: возможности современной диагностики // Здоровье ребенка. - 2016. – Т. 71. - № 3. - С.104-108.

45. Мурашко М.А., А.Ю. Попова. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-ncov). - М., 2020 – 52 с.

46. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.

47. Николаева С.В. Острые респираторные инфекции в практике врача-педиатра: учебно-методическое пособие / М.Л. Максимов, Николаева С.В. и др. – Казань: ИД «МеДДоК», 2021. – 64 с.

48. Николаева С.В., Д. В. Усенко, С. В. Шабалина и др. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей - актуальность проблемы в период пандемии COVID-19 // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 135-138. DOI 10.20953/1729-9225-2021-1-135-138.

49. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Музыка А.Д. и др. Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей. // РМЖ. – 2020. - №12. – С. 66-70.

50. Овчинникова Я.В., Шапошник И.И. Частота развития нефропатии у больных гипертонической болезнью // Вестник ЮУрГУ. – 2012. - № 42. - С. 124-126.
51. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры лекарственной нефротоксичности. // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т.14. - № 3. – С. 3-18.
52. Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Литвинова С.Н. Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит. // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. - №4. – С. 34-50. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-34-50
53. Перепанова Т.С., Р.С. Козлов, В.А. Руднов, Л.А. Синякова. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: Федеральные клинические рекомендации. - М., 2017. – 40 с.
54. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В. С. Механизмы развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии. диагностика. Лечение // Лекарственный вестник. – 2021. - Т. 15 (82). - №2. – С. 21-27.
55. Попов, А.Ф. Клиническая и эпидемиологическая семиотика в диагностике этиологии острых респираторных вирусных инфекций у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2016. – N 5. - С. 268-273.
56. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 40-47.
57. Российские клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек у больных сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.
58. Руководство для врачей по иммунотерапии / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Аталлуханова, А.Е. Шульженко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 513 с.
59. Селькова Е.П., Костинов М.П., Барт Б.Я., Аверьянов А.В., Петров Д.В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты

рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. - №3. -С. 302-310.

60. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. - 2012. – Т. 16. - №1. - С. 89-115.

61. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. - 488 с.

62. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Смирнова Г.И., Бадалян А.Р. Диабетическая нефропатия. // Российский педиатрический журнал. – 2015. - №4. – С. 43–50.

63. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронави COVID-19 (обзор литературы и собственные данные). Пульмонология. – 2020. – Т. 30. - №5. – С. 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670

64. Хачатурян Н.Э. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. - №2. – С. 65–70.

65. Хуан И., Праната Р. Лимфопения при тяжелом коронавирусном заболевании-2019 (COVID-19): систематический обзор и мета-анализ. // Интенсивная терапия. – 2020. - №8. – С. 36 <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>

66. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. // Системные гипертензии. – 2019. – Т.16. - №1. – С. 6–31.

67. Чистенко, Г. Н. Коронавирусная инфекция // Мир медицины. – 2020. – № 2. – С. 8–9.

68. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и почки. // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. - №10. – С. 8–12.

69. Шамхалова М.Ш., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. COVID-19 и почки. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. - №3. – С. 235-241. <https://doi.org/10.14341/DM12506>
70. Alan S.L.Yu. Biomarkers in Acute and Chronic Kidney Diseases // in Brenner and Rector's The Kidney, 2020 <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/podocalyxin>
71. Alderman M.H. Serum Uric Acid as a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // Current Hypertension Reports. – 2001. – № 3. – P. 184–189.
72. Appel G.B. Tubulointerstitial diseases: drug-induced chronic interstitial nephritis. ACP Medicine Online. New York, NY: WebMD; 2002 <http://www.medscape.com/viewarticle/534689>.
73. Avramenko I. Особенности распространенности и течения негоспитальной пневмонии // ScienceRise: Medical Science. - 2017. – Vol 13. - №0.5. - С. 47-51.
74. Baker J., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – N19. – P. 8–11.
75. Canela L.N.P., Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. // Braz. J. Infect. Dis. – 2018. - Vol 22, №5. – P. 402-11. <https://doi.org/http://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.09.001>
76. Chadha M., Hirve S., Bancej C., et al. Respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns—Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance// Influenza and Other Respiratory Viruses. — 2020. — Vol. 14. - № 6. — P. 638-646/ DOI: 10.1111/irv.12726
77. Chen H., Guo J., Wang C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. // Lancet. – 2020. – Vol 395. - №10226. – P. 809–815. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30360-3.
78. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. // Kidney Int. – 2020. - N97. – P. 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

79. Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. // *Ann Res Hosp.* – 2018. - №2. – P. 1. DOI: 10.21037/arh. 2017.12.03.
80. Coca S.G., Parikh C.R. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol 3. - N2. – P. 481–90.
81. Coronavirus Live Updates: W.H.O. Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows. The New York Times. <https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirusnews.html#link-682e5b06>. March 11, 2020; Accessed: March 11, 2020
82. D’Agati V.D., Kaskel F.J., Falk R.J. Focal segmental glomerulosclerosis. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 365. – P. 2398–2411.
83. De Leeuw P.W., Birkenhager WH. Renal involvement in essential hypertension and treatment effects. // *Neth J Med.* – 1995. – Vol 47. - N4. – P. 199–204.
84. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. // Preprint. medRxiv: 2020.03.04:20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
85. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. // *Antibiotics (Basel).* – 2018. – Vol 7. N3. – P. 66. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>
86. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). // *Drug Discov Ther.* – 2020. – N14. – P. 58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012
87. Enikeev D.V., Glybochko P., Alyaev Yu., et al. Imaging Technologies in the Diagnosis and Treatment of Acute Pyelonephritis // *Urologia.* - 2017. – Vol. 84. - N3. – P. 179-184.
88. Expert Team of Chinese Medical Association Nephrology Branch. Recommendations for prevention and control of novel coronavirus infection in blood purification center (room) from Chinese Medical Association Nephrology Branch. // *Chin J Nephrol.* – 2020. - N36. – P. 82-84.

89. Fengxiang Song, Nannan Shi, Fei Shan, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019- nCoV) Pneumonia // Radiology. – 2020. – N 00. – P. 1–8.
90. Fuchs T.C., Hewitt P. Biomarkers for drug-induced damage and nephrotoxicity. An overview for applied toxicology // The AAPS Journal. – 2011. – Vol 13. N 4. – P. 615–31.
91. Ghinai I., McPherson T.D., Hunter J.C., Kirking H.L., Christiansen D., et al. Illinois COVID-19 Investigation Team. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. // Lancet. – 2020. – Vol S0140-6736. - N20. - P. 30607–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
92. Guan W.-J., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // N Engl J Med. – 2020. -Vol. 382. - N18. – P. 1708-1720.
93. Harrison P. Androgens May Explain Male Vulnerability to COVID-19 // Medscape May 07. 2020 https://www.medscape.com/viewarticle/930128#vp_2
94. Hirsch J.S., Ng J. H., Ross D. W., Sharma P., Shah H. H., Barnett R. L., et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // Kidney Int. – 2020. - Vol. S0085–2538. - N20. – P. 30532–30539. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
95. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. // Cell. – 2020. - N 181. – P. 271–80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
96. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. // New England Journal of Medicine. – 2020. -Vol 382. - N10. – P. 929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
97. Howse P.M., Chibrikova LN, Twells LK et al. Safety and efficacy of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus and CKD: a systematic review and meta-analysis. // Am J Kidney Dis. – 2016. - Vol 68. - N5. – P. 733–42. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.06.014

98. Huang C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. - 2020. – Vol. 395. – N 10223. – P. 497-506
99. Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. // *Int J Infect Dis*. – 2020. – N 91. – P. 264–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
100. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – N 162. – P. 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
101. Hwang S-J. Guideline for dialysis facilities during COVID-19 outbreak. Taiwan. Society of Nephrology [Электронный ресурс] <https://tinyurl.com/yx3zc5up>. Date accessed: March 16, 2020.
102. Jackson S., Peret T.C.T., Ziegler T.T., Thornburg N.J., et al. Results from the WHO external quality assessment for the respiratory syncytial virus pilot, 2016-17 // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. — 2020. — Vol. 14. —N 6. — P. 671-677 DOI: 10.1111/irv.12771
103. KDIGO 2012 - Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. // *Kidney Int*. – 2013. – Vol. 3. – N 1. – P. 1-163.
104. Kissling S., Rotman S., Gerber C., Halfon M., Lamoth F., Comte D., Lhopitalier L., Sadallah S., Fakhouri F. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 98. – N 1. – P. 228-231.
105. Knipe H., Bell D.J., et al. COVID-19. [Электронный ресурс] <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3>
106. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D., et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). // *Kidney Int Rep*. - 2020. – Vol. 5. – N 6. – P. 935-939.
107. Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X., Song S., et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. // *MedRxiv: the preprint server for health sciences*. – 2020 doi: 10.1101/2020.02.08.20021212

108. Liang T. Handbook of COVID-19. Prevention and Treatment. [Электронный ресурс] Zhejiang University School of Medicine, 2020. <https://litgu.ru/knigi/zdorovie/412743-handbook-of-covid-19-prevention-and-treatment.html>
109. Lu X., Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 Infection in children. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. - N17. - P. 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
110. Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., Chernysheva E.N., Druk I.V., Konovalova G.M., Lyalyukov A.V. COVID-19 and liver dysfunction: current ideas and new therapeutic strategies // *Lechaschy Vrach.* – 2021. – Vol 2. – N 24. – P. 20-25.
111. Mårtensson J., Martling C.R., Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability // *Brit. J. Anesthesia.* - 2012. – Vol 109. - N6. - P. 843–50.
112. Moein S., Hashemian MR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. // *Int Forum Allergy Rhinol.* - 2020. doi: 10.1002/alr.22587
113. Moradi F., Enjezab B., Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol 14. - N6. - P. 2003-2006.
114. Muriithi A.K., Leung N, Valeri AM. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. // *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation.* – 2014. – Vol 64. - N4. – P. 558-566. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.04.027
115. Nasr S.H., Kopp J.B. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy. // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – N5. – P. 759–761. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030>
116. Nast C.C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. // *Advances in chronic kidney disease.* – 2017. – Vol 24. - N2. – P. 72-79. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.11.016
117. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. // *Kidney Int Rep.* – 2020. – Vol. 5. - N6. – P. 940-945
118. Perazella M.A., Markowitz G.S. // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – N6. – P.461–470. doi:10.1038/nrneph.2010.71

119. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? why and to what extent? the emerging impasse of angiotensin blockade. // *Nephron*. – 2020. – N 144. – P. 213–21. doi: 10.1159/000507305

120. Post A., den Deurwaarder E.S.G., Bakker S.J.L., de Haas R.J., van Meurs M., Gansevoort R.T., Berger S.P. Kidney Infarction in Patients With COVID-19 // *American Journal of Kidney Diseases*. - 2020. - Vol. - 76. - N 3. - P. 431-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.004>

121. Ramzy A/, McNeil D/G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads. // *The New York Times*. [Электронный ресурс] Available at <https://nyti.ms/2RER70M>. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.

122. Reynolds H.R., Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. // *N Engl J Med*. – 2020. – N 382. – P. 2441–8. doi: 10.1056/NEJMoa2008975

123. Sakata K., Hashimoto T., Ueshima H., Okayama A. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980–1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged // *Eur. J. Epidemiol*. – 2001. – Vol. 17. - № 5. – P. 461–468

124. Siddiqi H.K., Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. // *J Heart Lung Transplant*. – 2020. – N 39. – P. 405–7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

125. Su H., Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 98. – N 1. – P. 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

126. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.

127. Tobian L. Does essential hypertension lead to renal failure? *Am J Cardiol*. – 1987. – N 60. – P. 42-6.

128. Ueda M., Martins R., Hendrie P.C., et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: Agility and collaboration toward a common goal. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2020. – N 20. – P. 1-4. doi: 10.6004/jnccn.2020.7560.

129. Walker S.R., Komenda P., Khojah S. et al. Dipep-tidyl peptidase-4 inhibitors in chronic kidney disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Nephron.* – 2017. – Vol. 136. - N2. – P. 85–94. DOI: 10.1159/000454683

130. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coro-navirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J. Virology.* – 2020. – Vol. 94. – N 7. – P. e00127-20 doi: 10.1128/JVI.00127-20.

131. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – N 13. – P. 1313-1314.

132. Williams B., Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. - N10. – P. 1953-2041.

133. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., Zhu W. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. // *Investig. Radiol.* - 2020. – Vol. 55. – N 6. – P. 332-339. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>

134. Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Jiang T., Xu G., et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. // *J Au-toimmun.* – 2020. – P. 102434 doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.

135. Zhao D., Yao F., Wang L., Zheng L., Gao Y., Ye J., et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71. – N 5. – P. 756-761.