

## ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА COVID-19 И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В ИСХОДЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



© Е.М. Зелтынь-Абрамов<sup>1,2\*</sup>, М.А. Лысенко<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>1</sup>, Т.Н. Маркова<sup>1,3</sup>, Н.И. Белавина<sup>1</sup>, Н.Н. Клочкова<sup>1</sup>, С.В. Кондрашкина<sup>1</sup>, Р.Т. Исхаков<sup>1</sup>, А.И. Ушакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №52, Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и пациенты, находящиеся на программном гемодиализе (ПГД), формируют группы высокого риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции. Причины высокой летальности в этих группах до конца не изучены, в текущей литературе отсутствуют данные об особенностях клинического течения COVID-19 и применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе диабетической болезни почек (ДБП).

**ЦЕЛЬ.** Выявление факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19 и изучение опыта применения ТЦЗ у пациентов на ПГД в исходе ДБП.

**МЕТОДЫ.** В ретроспективное наблюдательное исследование включены пациенты, получавшие лечение в ГКБ №52. Период наблюдения — с 15.04.2020 по 30.07.2020. Конечные точки исследования — исходы госпитализации (выписка/летальный исход). Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных выступали параметры/признаки: пол, возраст, индекс массы тела, время «дебют-госпитализация», сердечно-сосудистая и общая коморбидность (индекс коморбидности Charlson (CCI)), наличие кардиоваскулярного события (КВС) в рамках госпитализации, лечение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровень гликемии натощак при поступлении, гемодиализ-ассоциированные параметры (винтаж, тип сосудистого доступа, частота осложнений). С целью определения структуры летальности анализировались данные клинико-патологоанатомических эпизодов. В подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, проведен анализ времени «дебют-назначение», динамики ряда лабораторных показателей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 53 пациента, средний возраст 68±9 лет, мужчины — 49%. Летальность в когорте наблюдения — 45%. Летальность в подгруппе получавших лечение в ОРИТ — 81%, летальность среди находившихся на ИВЛ — 95%. Выявлена высокая сердечно-сосудистая и общая коморбидность (средний CCI 8,3±1,5 балла). Причины летального исхода (по данным аутопсий): КВС — в 37,5% (из них развившийся в ходе госпитализации острый инфаркт миокарда — в 25%), тяжелая дыхательная недостаточность — в 62,5% случаев. Независимыми предикторами летального исхода стали: нахождение пациента на ИВЛ (отношение шансов (ОШ) 106; 95% доверительный интервал (ДИ) 11,5–984;  $p < 0,001$ ), 3–4-я степень поражения легких по данным КТ ОГК (ОШ 6,2; 95% ДИ 1,803–21,449;  $p = 0,005$ ), КВС в рамках госпитализации (ОШ 18,9; 95% ДИ 3,631–98,383;  $p < 0,001$ ); CCI ≥ 10 баллов (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,001–18,767;  $p = 0,043$ ), уровень гликемии при поступлении натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 10,4; 95% ДИ 2,726–39,802;  $p < 0,001$ ). Для определения риска наступления летального исхода с помощью метода логистической регрессии построена прогностическая модель с использованием в качестве переменных выявленных ФР, предсказательная ценность модели составила 92,45% (положительная прогностическая ценность — 96,5%, отрицательная прогностическая ценность — 87,5%). Методом корреляционного анализа в подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, определены лабораторные маркеры летального исхода (повышение уровня СРБ за 24–48 ч до летального исхода ( $r = 0,82$ ), снижение уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ ( $r = -0,49$ ), повышение уровня лейкоцитов и снижение лимфоцитов за 24–48 ч до летального исхода ( $r = 0,55$  и  $r = -0,52$  соответственно)).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлены ФР неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с СД2 на ПГД в исходе ДБП. КВС явилось одной из ведущих причин летального исхода среди пациентов изучаемой когорты. С использованием выявленных предикторов построена прогностическая модель. Проанализирован опыт терапии ТЦЗ, на основании чего предложена упреждающая стратегия применения ТЦЗ у данного контингента больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; факторы риска; сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; программный гемодиализ; тоцилизумаб



## RISK FACTORS OF ADVERSE OUTCOME OF COVID-19 AND EXPERIENCE OF TOCILIZUMAB ADMINISTRATION IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS DUE TO DIABETIC KIDNEY DISEASE

© Eugene M. Zeltyn-Abramov<sup>1,2\*</sup>, Mar'yana A. Lysenko<sup>1,2</sup>, Nadia F. Frolova<sup>2</sup>, Tatyana N. Markova<sup>1,3</sup>, Natalya I. Belavina<sup>1</sup>, Nataliya N. Klochkova<sup>2</sup>, Svetlana V. Kondrashkina<sup>2</sup>, Rustam T. Iskhakov<sup>1</sup>, Anzhela I. Ushakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) and patients on maintenance hemodialysis (MHD) are at a high risk of adverse clinical course of COVID-19. To date, the causes of high mortality in these groups are not fully understood. Data about peculiarity of clinical course and Tocilizumab (TCZ) administration in patients with T2DM receiving MHD due to outcome of diabetic kidney disease (DKD) are not yet highlighted in current publications.

**AIMS:** Identification of risk factors (RF) of adverse COVID-19 outcome and evaluation of TCZ administration in patients with T2DM receiving MHD due to DKD.

**MATERIALS AND METHODS:** The patients treated in Moscow City Hospital №52 were included in retrospective observational study. The observation period was from 04.15 to 07.30 2020. The study endpoints were the outcomes of hospitalization — discharge or lethal outcome. Data were collected from electronic medical database. The following independent variables were analysed: gender, age, body mass index, time from the onset of symptoms to hospital admission, cardiovascular and general comorbidity (Charlson Index, CCI), cardiovascular event (CVE) during hospitalization, treatment in ICU, mechanical ventilation (MV), degree of lung damage according to CT data, level of prandial glycemia at admission, MHD-associated parameters (vintage, type of vascular access, frequency of complications). The autopsy reports were evaluated for the purpose of lethal structure investigation. In a subgroup treated TCZ the time from symptoms onset to TCZ administration and number of laboratory indicators were evaluated.

**RESULTS:** 53 patients were included, mean age 68 ±9 y, males — 49%. General mortality in observation cohort was 45%, mortality in ICU — 81%, mortality on MV — 95%. High cardiovascular and general comorbidity was revealed (mean CCI — 8,3 ±1,5 points). The causes of outcomes according to autopsy reports data: CVE 37,5% (among them — acute myocardial infarction during hospitalization), severe respiratory failure — 62,5%. The independent predictors of lethal outcome were: MV (OR 106; 95% CI 11,5–984; p <0,001), 3-4 degree of lung damage according to CT data (OR 6,2; 95% CI 1,803–21,449; p = 0,005), CVE during hospitalization (OR 18,9; 95% CI 3,631–98,383; p <0,001); CCI ≥10 points (OR 4,33; 95% CI 1,001–18,767; p = 0,043), level of prandial glycemia at admission ≥10 mmol/l (OR 10,4; 95% CI 2,726–39,802; p <0,001). For risk identification of upcoming lethal outcome a predictive model was created with the use of discovered RF as variables. The predictive value of this model is 92,45% (positive prognostic value — 96,5%, negative prognostic value — 87,5%).

In TCZ treated subgroup the laboratory markers of adverse outcome were detected with application of correlation analysis. Among them: increasing level of CPR 24-48 hours before lethal outcome (r = 0,82), the reduction of lymphocytes count after TCZ administration (r = -0,49), increasing of leukocytes and further reduction of lymphocytes count 24-48 hours before lethal outcome (r = 0,55 и r = -0,52, resp.).

**CONCLUSIONS:** The number of RF of adverse COVID-19 outcome in patients with T2DM receiving MHD due to DKD are identified. CVE is one of the leading causes of mortality in study cohort. According to our experience the preventive (instead of rescue) strategy of TCZ administration should be used.

**KEYWORDS:** COVID-19; risk factors; Diabetes Mellitus; diabetic kidney disease; maintenance hemodialysis; Tocilizumab

По состоянию на 1 октября 2020 г. в мире зарегистрировано более 33 млн верифицированных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 и свыше 998 тыс. летальных исходов. Текущая летальность в общей популяции (CFR — crude fatality ratio) составляет приблизительно 3,8% [1]. Масштабы пандемии, ее медицинские, гуманитарные и социально-экономические последствия еще предстоит оценить, однако уже сейчас очевидно, что COVID-19 является одним из самых серьезных вызовов мировому медицинскому сообществу XXI в.

Сложность эффективного лечения и контроля COVID-19 определяется рядом факторов: высокой контагиозностью вируса SARS-CoV-2, отсутствием на сегодня

шний день этиотропной терапии, непредсказуемостью клинического течения в диапазоне от бессимптомных форм до развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1, 2]. Характерными стали высокие показатели летальности в некоторых субпопуляциях, в частности — среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3–6].

СД2 — одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире: в 2019 г. зарегистрировано 463 млн человек, страдающих этой патологией [7]. Среди осложнений СД2 лидирующее место занимает

диабетическая болезнь почек (ДБП). На сегодняшний день ДБП является наиболее распространенной нозологией, определяющей необходимость проведения заместительной почечной терапии [8].

В условиях пандемии СД2 становится мощным фактором риска тяжелого и неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции [4, 9–12]. По данным ряда исследований, доля госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов с СД2 достигает 35,5% [13]. Клиническое течение заболевания часто осложняется развитием ОРДС и СПОН, госпитальная летальность колеблется в пределах 20,3–43% [14–18]. Высокая стартовая уязвимость этого контингента больных определяется рядом патофизиологических особенностей течения и прогрессирования СД2. В частности, имеет место формирование в организме пациента так называемой «провоспалительной среды», представляющей собой торпидное, вялотекущее персистирующее цитокин-опосредованное воспаление. Ведущая патогенетическая роль в его формировании отводится инсулинорезистентности и гипергликемии [19–22]. Персистирующее цитокин-опосредованное воспаление приводит к ослаблению иммунного ответа пациентов с СД2 на широкий круг бактериальных и вирусных агентов. Риск развития бактериальных инфекций, включая легочные, вдвое превосходит таковой по популяции, не страдающей СД2 [23–26]. В случае инфицирования SARS-CoV-2 исходная неполноценность иммунного ответа часто заканчивается цитокиновым штормом, но не предотвращает дальнейшую репликацию вируса в органах и тканях [19, 20, 22]. Пациентам с СД2 присуща более выраженная по сравнению с общей популяцией экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ-2) в легких и поджелудочной железе [13, 19–22]. SARS-CoV-2, обладая высокой аффинностью к данным рецепторам, широко и относительно беспрепятственно проникает в организм пациента и поражает органы-мишени (особенно легкие). В результате иммунный ответ может быть окончательно скомпрометирован, что приводит к развитию цитокинового шторма, ОРДС и СПОН [13, 17, 19–22, 27, 28]. В сочетании с крайней отягощенностью пациентов с СД2 сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7, 12] данные патологические процессы создают исходные предпосылки для тяжелого течения COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), протекает с большим количеством жизнеопасных осложнений (ОРДС, СПОН, коагулопатия) и сопровождается высокими показателями госпитальной летальности в диапазоне 21–52% [3, 5, 29–31]. Постоянный контакт с синтетическими материалами в ходе диализных сессий приводит к развитию хронического цитокин-опосредованного воспаления, аналогичного по своим базовым характеристикам таковому при СД2. В результате иммунный ответ пациентов на ПГД также исходно скомпрометирован [32–34]. Этим объясняется высокая подверженность внебольничным легочным инфекциям — риск их развития в 14–16 раз превышает таковой по сравнению с общей популяцией [35]. Неполноценность иммунного ответа во многом объясняет высокую частоту встречаемости цитокинового шторма у пациентов на ПГД при COVID-19 [3, 32, 36]. Уремическая среда формирует

эндотелиальную дисфункцию, коагулопатию, прогрессирующую кальцификацию сосудистого русла и клапанного аппарата сердца, что обуславливает дополнительные риски тяжелого течения инфекции [12, 19]. Негативную роль играет ряд факторов, напрямую ассоциированных с ПГД: гемодинамически значимые колебания волемического статуса, развитие легочной гипертензии, высокие риски тромбоза и инфицирования диализного сосудистого доступа, особенно туннелированного центрального венозного катетера (тЦВК). Кроме того, диализные пациенты имеют высокую коморбидность по ССЗ, что также отягощает течение COVID-19 [37–39]. Таким образом, за счет мультипликации исходно существующих высоких рисков осложнений любого интеркуррентного заболевания, пациенты на ПГД в исходе ДБП особенно уязвимы в отношении неблагоприятного прогноза новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время установлена ведущая патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в формировании неконтролируемых иммунопатологических реакций, влекущих за собой ОРДС и СПОН при COVID-19 [18, 40–44]. Накоплен солидный клинический опыт применения таргетной терапии цитокинового шторма моноклональными антителами (МКА) в формате off-label у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым клиническим течением новой коронавирусной инфекции [40, 41, 45–48]. Однако в текущей литературе нет данных о применении МКА у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе ДБП.

## ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования являются выявление факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19, а также изучение опыта применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, верифицированный диагноз СД2, хроническая болезнь почек (ХБП) 5Д в исходе ДБП, лечение ПГД от 3 мес и более, определенность исхода госпитализации (выписка или смерть). В исследование не включались реципиенты почечного трансплантата, случаи острого почечного повреждения, потребовавшие лечения гемодиализом, и пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе нефрологической клиники ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ, перепрофилированной на прием больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения составил с 15 апреля по 30 июля 2020 г. Включение каждого пациента в исследование

определялось датой его поступления в стационар, завершение наблюдения — днем исхода госпитализации. Пациенты, продолжающие лечение на момент завершения наблюдения, в него не включались.

#### Описание медицинского вмешательства

Сбор клинично-anamnestических и лабораторных данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезней. В качестве независимых переменных анализировались следующие параметры/признаки: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), время «дебют заболевания-госпитализация», сердечно-сосудистая и общая коморбидность (наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в анамнезе, фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовался индекс коморбидности Charlson (CCI). Конечный показатель вычислялся с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считалась высокой при  $6 \leq CCI < 8$ , очень высокой — при  $CCI \geq 8$  баллов [12]. Оценивались наличие кардиоваскулярного события (КВС) в рамках госпитализации (острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭВЛА), миокардит, инфекционный эндокардит (ИЭ), геморрагический перикардит), лечение пациента в ОРИТ, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровень гликемии натощак при поступлении в венозной плазме. Был осуществлен анализ ряда гемодиализ-ассоциированных характеристик (винтаж диализа, тип сосудистого доступа, частота осложнений, связанных с наличием тЦВК в качестве сосудистого доступа).

Проводился расчет ИМТ по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = m/h^2$ , где:  $m$  — масса тела в килограммах,  $h$  — рост в метрах. При  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> МТ считалась избыточной, при  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> констатировалось ожирение 1-й степени, при  $ИМТ \geq 35$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение 2-й степени, при  $ИМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение 3-й степени [13].

В подгруппе пациентов, получавших лечение ТЦЗ, проведен анализ времени «дебют заболевания — назначение ТЦЗ» и оценка динамики ряда лабораторных данных в ходе госпитализации (СРБ, лейкоцитоз, лимфоцитоз).

#### Основной исход исследования

В качестве конечных точек исследования принимались исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

#### Анализ в подгруппах

Из общей когорты наблюдения была выделена подгруппа пациентов, получивших лечение ТЦЗ, с последующим анализом по конечным точкам исследования.

#### Методы регистрации исходов

Для регистрации основных исходов исследования использовались данные электронной истории болезни — выписные эпикризы и протоколы патологоанатомических исследований.

#### Этическая экспертиза

Согласно протоколу № 08/08-20 заседания локального этического комитета ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ от 05.08.2020 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки.* Размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Statistica 13.3, TIBCO Software Inc, USA. Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае приближенно нормального распределения данные представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах ( $Me$  — медиана,  $ИКР$  — интерквартильный размах: 25 процентиля — 75 процентиля). Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по  $t$ -критерию Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовался  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона (при необходимости с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Проводился однофакторный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

Возраст пациентов составил от 48 до 88 лет, средний возраст  $68 \pm 9$  лет, мужчины — 49%. Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался наличием вируса SARS-CoV-2 по результатам полимеразной цепной реакции и характерными изменениями в легких (признаками COVID-ассоциированной пневмопатии) по данным КТ ОГК. Все пациенты имели верифицированный СД2 (средняя длительность более 10 лет), суммарно 41 (77%) пациент находились на инсулинотерапии (37 — исходно, 4 пациентам она инициировалась в ходе госпитализации). Смешанный генез ХБП 5Д присутствовал у 20 (38%) пациентов (у 14 (28%) пациентов были диагностированы гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС), ишемическая нефропатия и ДБП, у 5 (8%) пациентов — ГНАС и ДБП, у 1 (2%) — миеломная нефропатия и ДБП). В каждом случае смешанного генеза ХБП 5Д ДБП была определяющей в развитии терминальной почечной недостаточности.

Пациенты когорты наблюдения получали лечение ПГД, у 37 (70%) пациентов в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула (АВФ), у 16 (30%) — тЦВК. В ходе госпитализации все пациенты



Таблица 1. Исходные клиничко-демографические данные общей группы наблюдения и их сравнительная характеристика в группах с различными исходами госпитализации (начало таблицы)

	Общая группа (n=53)	Группа выживших (n=29)	Группа летальных исходов (n=24)	Коэффициент, уровень значимости
<b>COVID-независимые переменные</b>				
Возраст, годы M±SD	68±9	69±10	67±7	t-test p=0,587
Пол, абс. (%)	м 26 (49) ж 27 (51)	м 15 (52) ж 14 (48)	м 11 (46) ж 13 (54)	χ <sup>2</sup> p=0,669
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±SD	31,3±5,3	32,5±5,2	29,8±5,2	t-test p=0,072
до 24,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	6 (11)	2 (7)	4 (17)	χ <sup>2</sup> p=0,415
25–29,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	13 (24)	6 (21)	7 (29)	
30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	20 (38)	14 (48)	6 (25)	
35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	11 (21)	5 (17)	6 (25)	
≥40 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	3 (6)	2 (7)	1 (4)	
ИБС, абс. (%)	(0) 19 (36) (1) 34 (64)	(0) 12 (41) (1) 17 (59)	(0) 7 (29) (1) 17 (71)	χ <sup>2</sup> p=0,356
ПИКС в анамнезе, абс. (%)	(0) 38 (72) (1) 15 (28)	(0) 22 (76) (1) 7 (24)	(0) 16 (67) (1) 8 (33)	χ <sup>2</sup> p=0,459
ФП, абс. (%)	(0) 38 (72) (1) 15 (28)	(0) 20 (69) (1) 9 (31)	(0) 18 (75) (1) 6 (25)	χ <sup>2</sup> p=0,627
ХОБЛ, абс. (%)	(0) 28 (53) (1) 25 (47)	(0) 16 (55) (1) 13 (45)	(0) 12 (50) (1) 12 (50)	χ <sup>2</sup> p = 0,707
ХСН, абс. (%)	(0) 24 (45) (1) 29 (55)	(0) 13 (45) (1) 16 (55)	(0) 11 (46) (1) 13 (54)	χ <sup>2</sup> p=0,942
ССИ, баллы	8,3±1,5	7,9±1,5	8,7±1,5	t-test p=0,082
≤9 баллов, абс. (%)	42 (79)	26 (90)	16 (67)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,04
≥10 баллов, абс. (%)	11 (51)	3 (10)	8 (33)	
Винтаж диализа, годы Me (25%; 75%)	3 (1; 5)	3 (1; 6)	3 (1; 5)	U кр. Манна–Уитни p=0,886
Тип сосудистого доступа, АВФ, абс. (%)	37 (70)	22 (76)	15 (62)	χ <sup>2</sup> , p=0,291
тЦВК, абс. (%)	16 (30)	7 (24)	9 (38)	
Инсулинопотребность, абс. (%)	(0) 12 (23) (1) 41 (77)	(0) 8 (28) (1) 21 (72)	(0) 4 (17) (1) 20 (83)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,538
Уровень гликемии натощак, ммоль/л M±SD	8,3±2,5	7,4±1,6	9,4±3,0	t-test p=0,003
Уровень гликемии более 10 ммоль/л, абс. (%)	(0) 34 (64) (1) 19 (36)	(0) 25 (86) (1) 4 (14)	(0) 9 (37) (1) 15 (63)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p<0,001
<b>COVID-ассоциированные переменные</b>				
Время дебют-госпитализация, дни, Me (25%; 75%)	4 (2; 7)	3 (2; 7)	4,5 (2; 5,5)	U кр. Манна–Уитни p=0,992
Тяжесть по КТ, степень, абс. (%)				χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,006
1–2 ст.	23 (43)	18 (62)	5 (21)	
3–4 ст.	30 (57)	11 (38)	19 (79)	
КВС в рамках госпитализации, всего, абс. (%)	(0) 37 (70) (1) 16 (30)	(0) 27 (93) (1) 2 (7)	(0) 10 (42) (1) 14 (58)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,00017 p<0,001
КВС по нозологиям, ОИМ, абс. (%)	(0) 46 (87) (1) 7 (13)	(0) 28 (97) (1) 1 (3)	(0) 18 (75) (1) 6 (25)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,057

**Таблица 1.** Исходные клиничко-демографические данные общей группы наблюдения и их сравнительная характеристика в группах с различными исходами госпитализации (окончание таблицы)

	Общая группа (n=53)	Группа выживших (n=29)	Группа летальных исходов (n=24)	Коэффициент, уровень значимости
ТЭВЛА, абс. (%)	(0) 50 (94) (1) 3 (6)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 21 (87) (1) 3 (13)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,173
ИЭ, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 23 (96) (1) 1 (4)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Геморрагический перикардит с тампонадой, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 23 (96) (1) 1 (4)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Миокардит, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Тромбоз дистального конца тЦВК, абс. (%)	(0) 50 (94) (1) 3 (6)	(0) 28 (97) (1) 1 (3)	(0) 22 (92) (1) 2 (8)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,866
Наблюдение в ОРИТ, абс. (%)	(0) 27 (51) (1) 26 (49)	(0) 24 (83) (1) 5 (17)	(0) 3 (13) (1) 21 (87)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p<0,001
ИВЛ, абс. (%)	(0) 33 (62) (1) 20 (38)	(0)28 (97) (1) 1 (3)	(0) 5 (21) (1) 19 (79)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p<0,001

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ССІ — индекс коморбидности Charlson; КВС — кардиоваскулярное событие; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭВЛА — тромбоэмболия ветвей легочной артерии; ИЭ — инфекционный эндокардит; АВФ — артериовенозная фистула; тЦВК — туннелированный центральный венозный катетер. Результаты представлены как медиана (интерквартильный размах), среднее  $\pm$  стандартное отклонение или частоты n (%); (0) — отсутствие переменной/признака в данной группе, (1) — переменная/признак присутствует в данной группе.

получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, лечение азитромицином (95% пациентов), плаквенилом (88%), глюкокортикоидами (10%), ТЦЗ (62%).

#### Основные результаты исследования

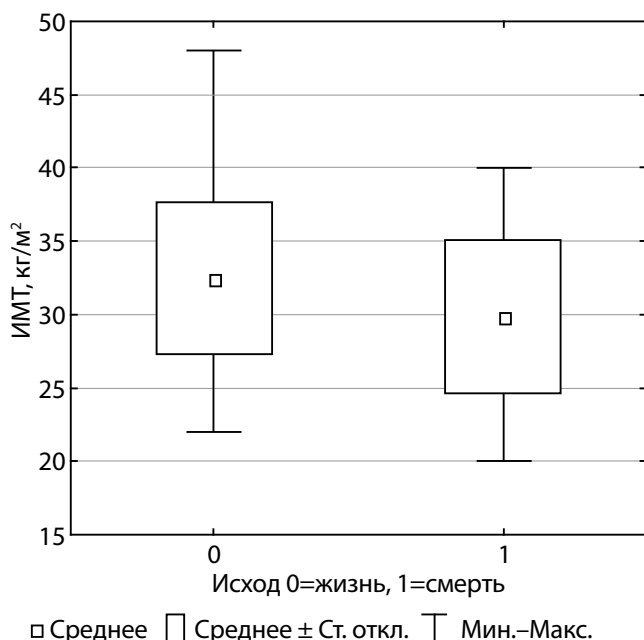
При проведении сравнительного анализа клиничко-демографических характеристик групп исхода не было выявлено статистически достоверной разницы по возрасту, полу, времени «дебют-госпитализация», инсулинопотребности, винтажу диализа и виду сосудистого доступа (табл. 1).

В общей когорте пациентов 34 человека (64%) страдали ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Средний ИМТ группы наблю-

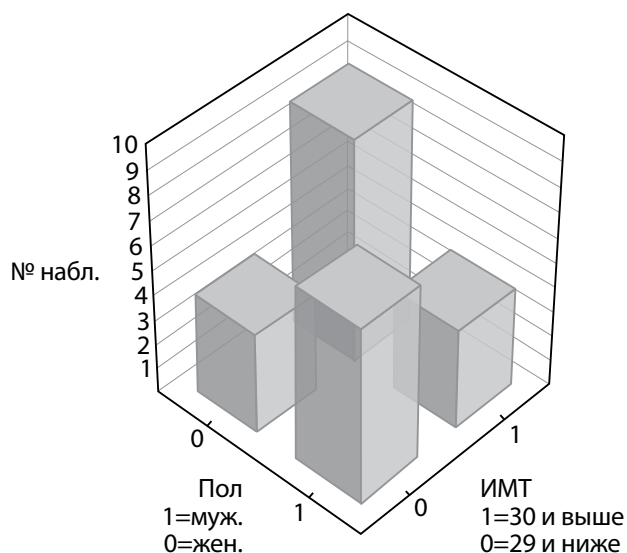
дения составил  $31,3 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup> (от 20 до 48 кг/м<sup>2</sup>) без статистически значимой разницы между средними показателями в группах с различными исходами (p=0,072) (рис. 1).

При анализе переменных ИМТ/пол в группе летального исхода количество женщин, страдающих ожирением (с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), составило 69%. Напротив, 64% умерших мужчин не страдали ожирением (ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>). Данная тенденция не достигала статистической значимости (p=0,2305) (рис. 2).

Средние показатели уровня глюкозы в плазме натощак в общей группе при поступлении составили  $8,3 \pm 2,5$  ммоль/л. Сравнительный анализ выявил



**Рисунок 1.** Средние показатели индекса массы тела в группах исхода.



**Рисунок 2.** Гистограммы переменных индекс массы тела/пол в группе летального исхода.

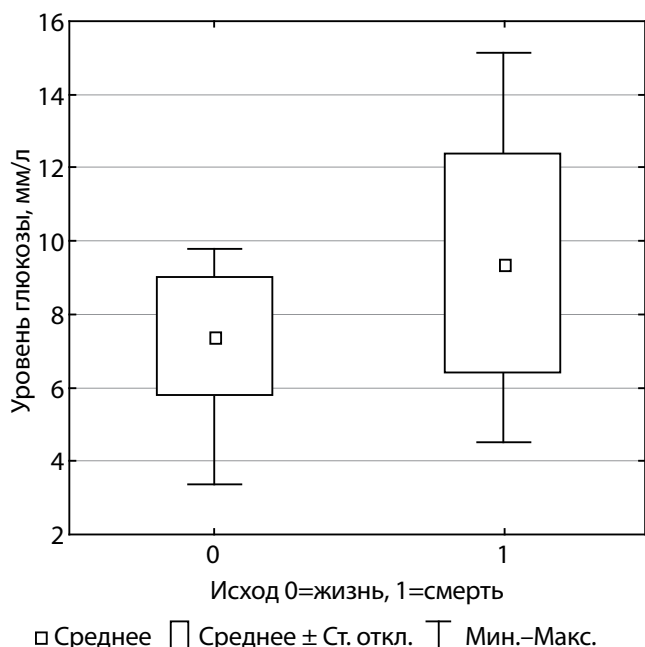


Рисунок 3. Средние показатели уровня глюкозы плазмы в группах исхода.

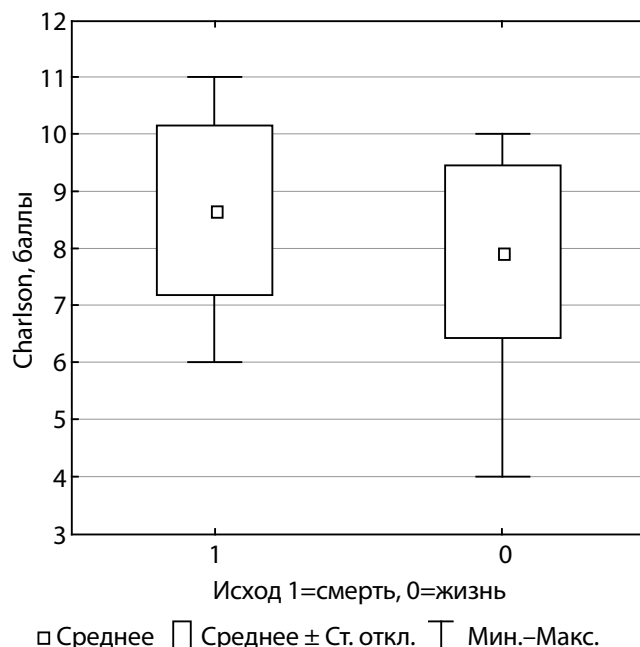


Рисунок 4. Средние показатели индекса коморбидности Charlson в группах исходов.

статистически значимую разницу средних показателей в группах исходов ( $7,4 \pm 1,6$  vs  $9,4 \pm 3,0$  ммоль/л,  $p=0,003$ ) (рис. 3) с преобладанием в группе летального исхода пациентов с исходным уровнем гликемии более 10 ммоль/л ( $p<0,001$ ).

Пациенты общей когорты наблюдения имели высокий уровень коморбидности — средний ССИ составил  $8,3 \pm 1,5$  балла с тенденцией наличия более высоких показателей ССИ в группе летального исхода ( $7,9 \pm 1,5$  vs  $8,7 \pm 1,5$  балла,  $p=0,082$ ). У 11 (21%) человек ССИ был равен или превысил 10 баллов (со значимой разницей в группах исхода,  $p=0,04$ ). Диаграмма размаха средних показателей ССИ представлена на рис. 4.

Пациенты когорты наблюдения отличались значительной коморбидностью по ССЗ: АГ была у 98% пациентов, ИБС, в том числе наличие в анамнезе перенесенного ОИМ, — у 64% и 28% соответственно. 55% пациентов страдали ХСН, 28% имели постоянную форму ФП. 47% пациентов группы наблюдения страдали ХОБЛ. Сравни-

тельный анализ сердечно-сосудистой коморбидности, а также наличия ХОБЛ не выявил статистически значимой разницы между группами исходов.

Общее количество КВС за период наблюдения составило 16. Наиболее часто выявлялся ОИМ — в 11% случаев в общей когорте пациентов. Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов (14 vs 2,  $p=0,00017$ ). Все эпизоды КВС были подтверждены инструментальными методами и/или патологоанатомическим исследованием.

Сравнительный анализ степени ковид-обусловленного поражения легких по результатам КТ ОГК (с ранжированием тяжести 1–2 степени и 3–4 степени) в группах исходов выявил статистически значимую разницу (рис. 5).

Сравнительный анализ лечения в ОРИТ и проведения ИВЛ в группах исхода также выявил статистически значимую разницу с преобладанием в группе летальных исходов ( $p=0,006$ ) (рис. 6).

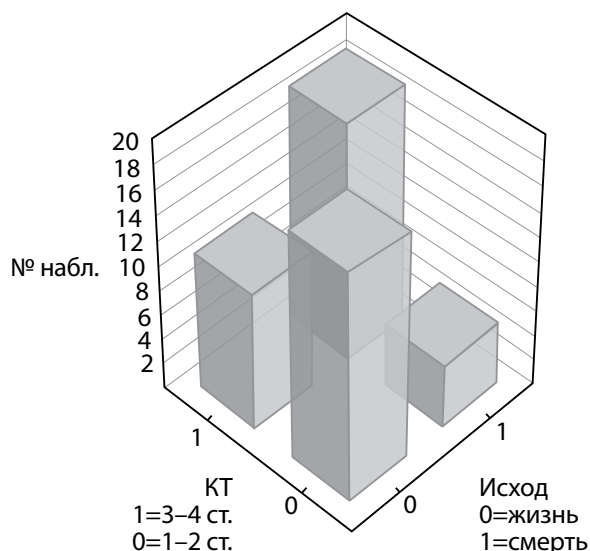


Рисунок 5. Гистограммы переменных «степень поражения легких по данным компьютерной томографии/исход».

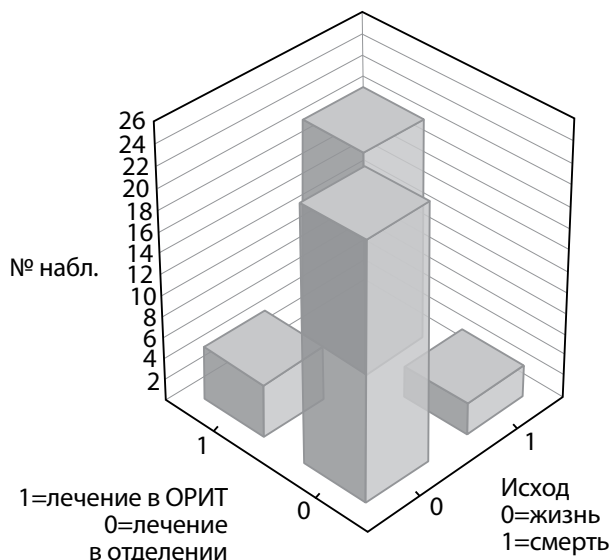


Рисунок 6. Гистограммы переменных «лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии/исход».

Таблица 2. Оценка факторов риска, ассоциированных с госпитальной летальностью

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,79	0,267; 2,335	0,785
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	0,45	0,148; 1,413	0,250
CCI $\geq 10$ баллов	4,33	1,001; 18,767	0,043
Поражение легких по данным КТ 3–4 степени	6,22	1,803; 21,449	0,005
ИВЛ	106	11,5; 984	<0,001
КВС	18,9	3,631; 98,383	<0,001
ОИМ	9,3	1,036; 84,0	0,038
Инсулинопотребность	0,525	0,136; 2,020	0,512
Уровень гликемии натощак $\geq 10$ ммоль/л	10,4	2,726; 39,802	<0,001

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; CCI — индекс коморбидности Charlson; КТ — компьютерная томография; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КВС — кардиоваскулярное событие; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Летальность в общей когорте наблюдения (n=53) составила 45%. 26 (49%) пациентов за период госпитализации получали лечение в ОРИТ, летальность среди них составила 81%. 20 (38%) пациентов за период госпитализации находились на ИВЛ, летальность среди них составила 95%.

С целью определения причин летальных исходов был проведен анализ клинико-патологоанатомических эпикризов. КВС стало непосредственной причиной летального исхода в 37,5% (ОИМ — в 25% случаев). Тяжелая дыхательная недостаточность — в 62,5% случаев, причем у половины этих пациентов наблюдалось присоединение вторичных инфекционных осложнений в виде бактериальных пневмоний, во многом определяющих танатогагенез.

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (исход госпитализации) проведен расчет ОШ для ряда показателей. Результаты представлены в таблице 2.

Таким образом, наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей ИВЛ (ОШ 106; 95% ДИ 11,5–984;  $p < 0,001$ ), КВС (ОШ 18,9; 95% ДИ 3,631–98,383;  $p < 0,001$ ) (в том числе развитие ОИМ в рамках госпитализации (ОШ 9,3; 95% ДИ 1,036–84,0;  $p = 0,038$ ), 3–4-я степень поражения легких по данным КТ (ОШ 6,22; 95% ДИ 1,803–21,449;  $p = 0,005$ ) и исходного уровня гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л (ОШ 10,4; 95% ДИ 2,726–39,802;  $p < 0,001$ ), CCI  $\geq 10$  баллов (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,001–18,767;  $p = 0,043$ ),

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов регрессионного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода были выбраны выделенные в процессе исследования следующие ФР: необходимость проведения ИВЛ, КВС в рамках госпитализации, уровень гликемии  $\geq 10$  ммоль/л и более натощак, 3–4-я степень поражения легких по данным КТ ОГК, CCI  $\geq 10$  баллов. Полученная модель включала 53 объекта исследования. Для ее оценки в целом применен критерий  $\chi^2 = 57,340$  ( $p < 0,001$ ). Свободный член  $B_0 = -19,0$ ;  $B_1 = 20$ ;  $B_2 = 17,0$ ;  $B_3 = 17,0$ ;  $B_4 = 1,734$ ;  $B_5 = -0,313$ .

Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(-19,0 + 20 \times X_1 + 17 \times X_2 + 17 \times X_3 + 1,734 \times X_4 - 0,313 \times X_5) / (1 + \exp(-19,0 + 20 \times X_1 + 17 \times X_2 + 17 \times X_3 + 1,734 \times X_4 - 0,313 \times X_5)),$$

где

Y — вероятность летального исхода (от 0 до 1);

X1 — необходимость проведения ИВЛ (1=да; 0=нет);

X2 — КВС в процессе госпитализации (1=да; 0=нет);

X3 — уровень гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л (1=да; 0=нет);

X4 — 3–4-я степень поражения легких по данным КТ (1=да; 0=нет);

X5 — CCI  $\geq 10$  баллов (1=да; 0=нет).

Общая предсказательная ценность модели составила 92,45%. Положительная прогностическая ценность модели составила 96,5%, отрицательная прогностическая ценность — 87,5%. Иными словами, при получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 96,5%, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0 процент верно предсказанных летальных исходов составит 87,5%.

#### Дополнительные результаты исследования

33 пациента из 53 (62%) в ходе госпитализации получали лечение ТЦЗ. Суммарные терапевтические дозировки ТЦЗ составляли от 100 до 800 мг в обеих группах, средние значения терапевтических дозировок в группах исхода не имели статистически значимой разницы ( $325 \pm 225$  мг (выжившие) vs  $430 \pm 255$  мг (летальный исход),  $p = 0,278$ ). Доля пациентов с летальным исходом составила 17 человек. Сравнительный анализ времени дебют заболевания — назначение ТЦЗ не выявил статистически значимой разницы в группах исходов. В данной подгруппе наблюдения проводился анализ ряда лабораторных показателей системного воспалительного ответа (СРБ, уровень лейкоцитов и лимфоцитов) исходно, на 2-е сутки после введения препарата и за 24–48 ч до исхода госпитализации.

Динамика показателей СРБ представлена на рис. 7 и в табл. 3.

Динамика уровня лимфоцитов представлена на рис. 8 и в табл. 4.

Динамика уровня лейкоцитов представлена на рис. 9 и в табл. 5.



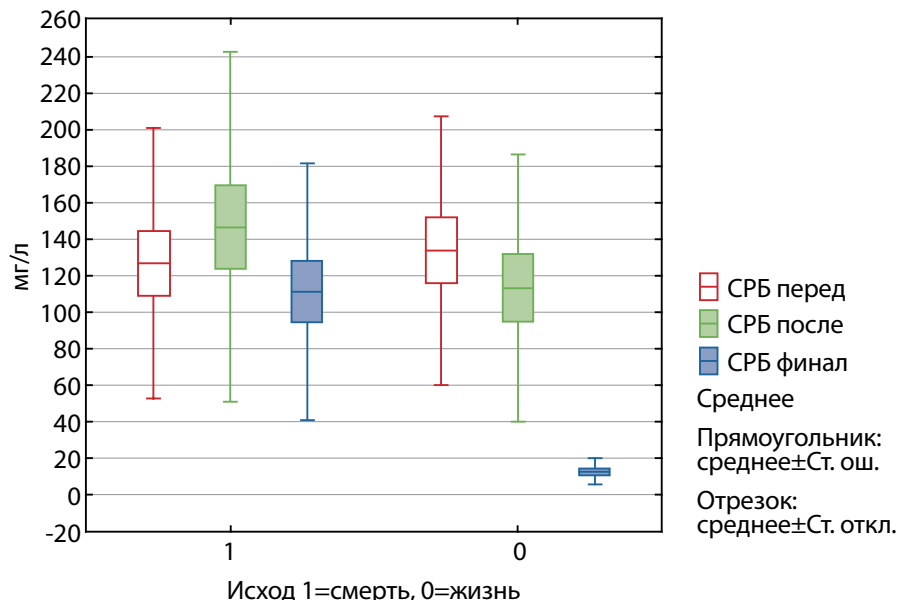


Рисунок 7. Диаграммы размаха показателя С-реактивного белка до введения тоцилизумаба, на вторые сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 3. Динамика показателя С-реактивного белка по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
СРБ до введения ТЦЗ, мг/л, M±SD	133±73	127±74	p=0,783
СРБ после введения ТЦЗ, мг/л, M±SD	113±73	147±95	p=0,270
СРБ за 24–48 ч до исхода госпитализации, мг/л, M ±SD	13±7	111±70	p<0,001

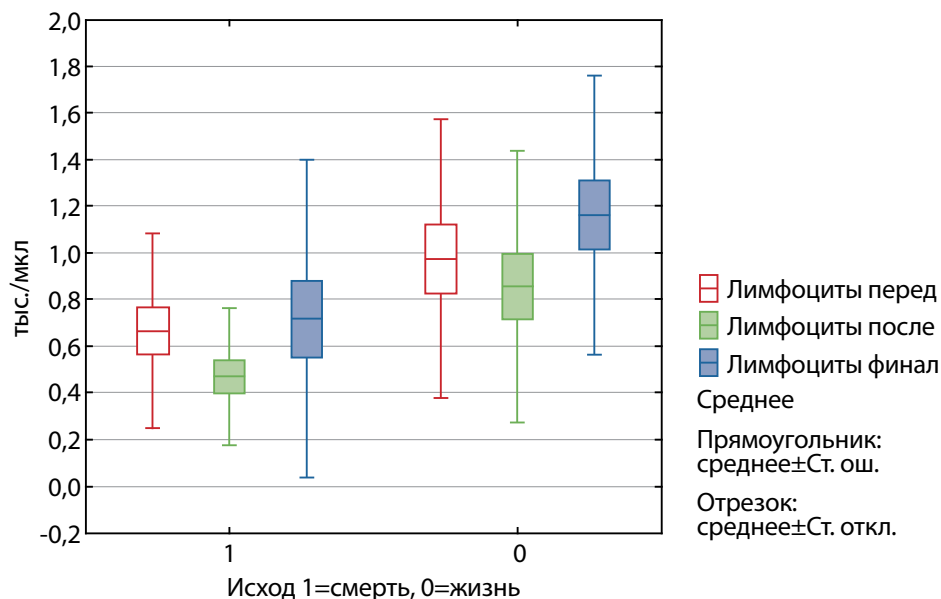


Рисунок 8. Диаграммы размаха показателей лимфоцитов до введения тоцилизумаба, на 2-е сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 4. Динамика показателей лимфоцитов по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
Лимфоциты до введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	0,97±0,59	0,67±0,42	p=0,420
Лимфоциты после введения ТЦЗ, тыс./мкл, M ±SD	0,86±0,58	0,47±0,29	p=0,021
Лимфоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации, тыс./мкл, M ±SD	1,16±0,60	0,72±0,68	p=0,055

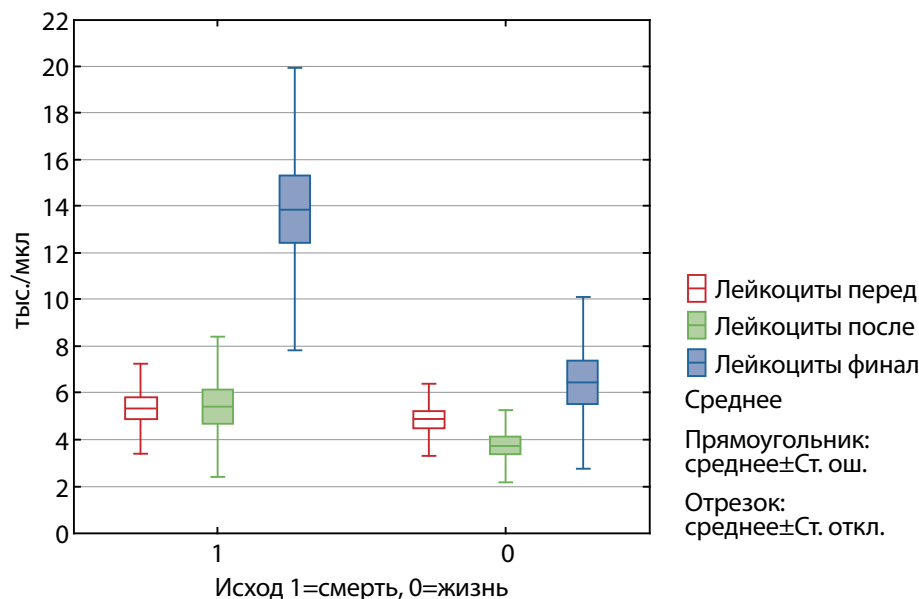


Рисунок 9. Диаграммы размаха показателей лейкоцитов до введения тоцилизумаба, на 2-е сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 5. Динамика показателей лейкоцитов по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
Лейкоциты до введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	4,87±1,54	5,35±1,93	p=0,439
Лейкоциты после введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	3,73±1,57	5,43±3,02	p=0,0529
Лейкоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации, тыс./мкл, M±SD	6,47±3,70	13,89±6,06	p<0,001

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа динамики показателей С-реактивного белка, лейкоцитов и лимфоцитов с летальным исходом

Переменная	r	p
СРБ до введения ТЦЗ	-0,050947	p=0,778
СРБ после введения ТЦЗ	0,187882	p=0,295
СРБ за 24–48 ч до исхода госпитализации	0,821588	p < 0,001
Лимфоциты до введения ТЦЗ	-0,340235	p=0,052
Лимфоциты после введения ТЦЗ	-0,490595	p=0,003
Лимфоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации	-0,524844	p=0,002
Лейкоциты до введения ТЦЗ	0,086023	p=0,634
Лейкоциты после введения ТЦЗ	0,334871	p=0,057
Лейкоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации	0,554094	p < 0,001

Для оценки степени связи лабораторных данных с исходом госпитализации проведен корреляционный анализ. Результаты представлены в табл. 6.

Сильная связь выявлена между летальным исходом и повышением уровня СРБ за 24–48 ч до смерти пациента ( $r=0,82$ ). Умеренная связь обнаружена между летальным исходом и снижением уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ  $r=-0,49$ , а также повышением уровня лейкоцитов и снижением лимфоцитов за 24–48 ч до исхода ( $r=0,55$  и  $r=-0,52$  соответственно).

#### Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования зафиксированы не были.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования были выявлены COVID-ассоциированные и COVID-независимые ФР неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе ДБП. В 1-ю группу вошли: нахождение пациента на ИВЛ, поражение легких 3–4-й степени по данным КТ ОГК, развитие КВС в рамках госпитализации; во 2-ю: СС1  $\geq 10$  баллов, уровень гликемии при поступлении натошак  $\geq 10$  ммоль/л. Для определения риска наступления летального исхода была построена прогностическая модель с использованием в качестве

переменных выявленных ФР, предсказательная ценность модели составила 92,45%. Проанализирован опыт применения ТЦЗ в подгруппе наиболее тяжелых пациентов, определены лабораторные маркеры неблагоприятного исхода (повышение уровня СРБ за 24–48 ч до летального исхода, снижение уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ, повышение уровня лейкоцитов и снижение лимфоцитов за 24–48 ч до летального исхода).

#### Обсуждение основного результата исследования

В представленном исследовании проведен анализ ФР неблагоприятного клинического течения COVID-19 у пациентов с СД2, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП. Особенностью группы наблюдения был крайне отягощенный преморбидный фон (сопутствующие ССЗ, высокая подверженность инфекционным осложнениям, предрасположенность к развитию неконтролируемого иммуновоспалительного ответа). В этой связи априорная вероятность неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции ожидалась весьма высокой. Результаты исследования подтвердили данное предположение — летальность в группе наблюдения составила 45%. Последующий анализ выявил основные детерминанты летального исхода с учетом общих закономерностей течения COVID-19, а также особенностей группы наблюдения. Среди COVID-ассоциированных ФР высокую прогностическую ценность продемонстрировали потребность в проведении ИВЛ, наблюдение в ОРИТ и степень тяжести поражения легких по данным КТ ОГК. Полученные результаты являются следствием развившихся в ходе госпитализации ОРДС и СПОН и соответствуют современным представлениям, отраженным в текущих мировых и национальных рекомендациях [1, 2, 49–51]. Особого внимания заслуживает высокая частота встречаемости КВС (в первую очередь — ОИМ и ТЭВЛА). Сердечно-сосудистые катастрофы стали причиной более трети смертельных исходов в изучаемой группе и во многом определили варианты клинического течения COVID-19.

При анализе COVID-независимых ФР неблагоприятного исхода прогностическую ценность продемонстрировали индекс коморбидности СС1 и гипергликемия при поступлении. Когорта наблюдения характеризовалась очень высоким исходным СС1, достигающим запредельных показателей в группе летального исхода. Полученные данные подтверждают стартовую уязвимость изучаемой группы в отношении любого интеркуррентного заболевания, каковым в данном случае является новая коронавирусная инфекция. Обращает на себя внимание, что практически все пациенты страдали теми или иными ССЗ. Высокая частота встречаемости КВС представляется логичной и является результатом актуализации скрытых и декомпенсации очевидных предпосылок к развитию сердечно-сосудистых катастроф.

Другим мощным ФР, связанным с особенностями изучаемой группы, закономерно оказалась стартовая гипергликемия, особенно при показателях глюкозы плазмы натощак более 10 ммоль/л. Роль гипергликемии в патогенезе цитокинового шторма и формирования неблагоприятного исхода COVID-19 широко

обсуждается в текущих публикациях. Установлено, что при неадекватном контроле уровня гликемии выброс провоспалительных цитокинов происходит гораздо интенсивнее, что определяет тяжесть органических поражений [9, 13, 14, 18, 19, 22, 52–54]. Кроме того, в условиях стойкой гипергликемии повышается экспрессия АПФ-2-рецепторов в тканях и их аффинность к вирусу SARS-COV-2 [13, 22, 52, 53]. Полученные данные о высокой прогностической ценности гипергликемии позволяют расценивать ее не только как важную детерминанту неблагоприятного исхода, но и как потенциально модифицируемый ФР.

Ожирение у пациентов с СД2 существенно отягощает течение COVID-19, создавая дополнительные предпосылки к развитию гипервоспалительного ответа, вторичных инфекционных осложнений и респираторных расстройств [12, 16, 19, 20, 27, 28, 53]. Однако в текущих публикациях вопрос влияния ожирения на неблагоприятное течение COVID-19 у пациентов с сочетанием СД и ХБП 5 не освещался. В нашей когорте наблюдения страдали около 2/3 пациентов без статистически значимой разницы между группами исходов. При анализе гендерных отличий была выявлена тенденция к более высокой летальности среди женщин, страдающих ожирением. Неожиданными оказались результаты, свидетельствующие о преобладании в группе выживших пациентов мужчин с избыточной массой тела. В целом полученные данные не позволили считать ожирение ФР неблагоприятного исхода у пациентов группы наблюдения.

Более половины пациентов в составе комплексной терапии получали лечение ТЦЗ. Первые результаты применения ТЦЗ при тяжелом ОРДС оказались весьма обнадеживающими, прежде всего в плане выживаемости пациентов на ИВЛ [45, 47, 55–59]. Клиническая эффективность ТЦЗ у самого тяжелого контингента больных позволила итальянским коллегам считать его терапией «спасения» (rescue therapy) и инициировать национальное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) TOCOVID-19 [49]. Сейчас в Европе и США проходит третья фаза плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению влияния ТЦЗ на клиническое течение и исходы COVID-19 — REMDACTA, COVACTA, EMPACTA. Промежуточные результаты этих РКИ и данные других, менее репрезентативных по выборке исследований, не так однозначны. С одной стороны, замедляется прогрессирование респираторных расстройств до ИВЛ-потребной дыхательной недостаточности, с другой — отмечается довольно высокая частота развития бактериальных осложнений. Так, согласно промежуточным результатам EMPACTA, частота развития инфекционных осложнений к 28-му дню госпитализации составляет 10–11% в группе пациентов, получающих ТЦЗ, vs 5,0–6,3% в группе плацебо; отсутствуют убедительные данные о положительном влиянии терапии ТЦЗ на выживаемость госпитализированных пациентов в целом [60]. Окончательный консенсус в отношении показаний, дозировок и режимов введения МКА не достигнут, однако в реальной клинической практике ингибиторы IL-6 достаточно широко применяются при тяжелых вариантах клинического течения COVID-19 [51].

В представленном исследовании показания к назначению ТЦЗ определялись совокупной тяжестью клинической симптоматики (наличие ОРДС и/или СПОН), степенью поражения легких и лабораторными признаками напряженности системного воспалительного ответа.

В подгруппе, получавшей лечение ТЦЗ, доля летальных исходов составила 51,5%. Анализ динамики лабораторных показателей позволил выявить маркеры неблагоприятного исхода в виде нарастания уровня СРБ, дальнейшего прогрессирования лимфопении и лейкоцитоза. Полученные результаты совпадают с данными крупного метаанализа, посвященного изучению лабораторных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в общей популяции [61].

Проводить оценку эффективности применения ТЦЗ у пациентов нашей когорты наблюдения следует крайне осторожно. Сложность суждения и неоднозначность выводов определяются не только невозможностью формирования контрольной группы, прежде всего, по этическим причинам. Таких пациентов объективно мало, присущая им запредельно высокая коморбидность, к сожалению, продуктивно конкурирует с коронавирусной инфекцией за причину летального исхода. Следует отметить, что большинство КВС пришлось именно на пациентов, леченных ТЦЗ. Обладая мощным антицитокиновым действием, ТЦЗ практически не влияет на другие ключевые звенья патогенеза осложненной новой коронавирусной инфекции, такие как коагулопатия, эндотелиальная дисфункция и ишемический дисбаланс [55, 62]. Тем не менее при анализе клинко-патологоанатомических эпикризов в подгруппе пациентов, получивших лечение ТЦЗ, доля летальных исходов, причиной которых был ОРДС без присоединения бактериальных инфекций, была существенно меньше, чем в общей группе исхода. Однако 5 из 6 бактериальных пневмоний также были зафиксированы в группе пациентов, леченных ТЦЗ, что логично объясняет характерную динамику маркеров воспаления.

Объяснить высокую госпитальную летальность в подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, несложно (препарат назначался самым тяжелым пациентам, общая группа наблюдения имела исходно запредельную коморбидность и т.д.). В условиях продолжающейся пандемии надо отвечать на другой вопрос: есть ли преимущества использования ТЦЗ в терапии COVID-19 у данного контингента больных?

В отсутствие этиотропного лечения для наших пациентов ТЦЗ может оказаться единственным шансом остановить или замедлить развитие ОРДС и СПОН, предотвращая тем самым и актуализацию рисков фатальных осложнений ССЗ. В этой логике перспективной представляется изменение самой стратегии применения ТЦЗ: вместо «спасительной» терапии — «опережающее» введение, ориентированное на клинические проявления и лабораторные маркеры цитокинового шторма до развития массивного поражения легких и связанных с ним последствий. Такой подход может позволить перевести самые мощные COVID-

ассоциированные ФР в разряд потенциально модифицируемых.

Для более определенного суждения о роли терапии ТЦЗ при COVID-19 у пациентов с СД2, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП, необходимо проведение контролируемого РКИ с большей выборкой пациентов и формированием контрольной группы.

#### Ограничения исследования

Ограничения представленного исследования определялись его ретроспективным характером (ограничение размера выборки, отсутствие контроля над качеством и объемом проводимых лабораторных и инструментальных методов исследований). Не проводился анализ эффективности глюкокортикоидов вследствие их применения у малого количества пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях продолжающейся пандемии актуальной является выработка лечебных и профилактических стратегий, основанных на выявлении ФР неблагоприятного течения и прогноза COVID-19 в общей популяции. Объектом изучения данного исследования была группа пациентов, особенно уязвимых по развитию фатальных осложнений новой коронавирусной инфекции. Анализ и обобщение текущего опыта ведения этих пациентов выходят за рамки узко нозологического подхода и требуют нового масштаба клинического осмысления проблемы.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Зелтынь-Абрамов Е.М. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и редактирование текста; Лысенко М.А. — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста; Фролова Н.Ф. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Маркова Т.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Белавина Н.И. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных, анализ статистических данных, написание текста; Клочкова Н.Н. — статистическая обработка и анализ результатов; Кондрашкина С.В. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных; Исхаков Р.Т. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных; Ушакова А.И. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность и уважение всем сотрудникам ГБУЗ ГКБ №52, остающимся на переднем крае борьбы с пандемией COVID-19. Авторы выражают благодарность Фиминой К.И. (Data Scientist, НИУ ВШЭ) за консультативную помощь при проведении статистического анализа данных.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- John Hopkins University in medicine coronavirus resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed on October 1, 2020.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jisu.2020.02.034>
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020;98(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>
- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcvi.2020.104354>
- Scarpioni R, Manini A, Valsania T, et al. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale «Guglielmo da Saliceto» in Piacenza. *G Ital Nefrol*. 2020;37(2):2020-2022. Published 2020 Apr 9.
- Alfano G, Perrone R, Fontana F, et al. Long-term effects of COVID-19 in a patient on maintenance dialysis. *Hemodial Int*. 2020;24(4):E50-E54. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12859>
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):125-132. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00415-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00415-3)
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- Wang F, Yang Y, Dong K, et al. Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and covid-19 in Wuhan, China. *Endocr Pract*. 2020;26(6):668-674 doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0108>
- Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1427-1432. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0941>
- Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-1391. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *J Diabetes*. 2020;10.1111/1753-0407.13085. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa112. doi: <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqaa112>
- de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):597-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
- Badawi A, Klip A, Haddad P, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:173-186. doi: <https://doi.org/10.2147/dmsott.s9089>
- Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1044-1049. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1044>
- Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513-521. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2131>
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2251-2257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2417>
- Falguera M, Pifarre R, Martin A, et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3233-3239. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3233>
- Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-E109. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>
- Caci G, Albini A, Malerba M, et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *J Clin Med*. 2020;9(8):2511. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082511>
- Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020;98(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.031>
- Tortonese S, Scriabine I, Anjou L, et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1535-1544. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.016>
- La Milia V, Bacchini G, Bigi MC, et al. COVID-19 Outbreak in a Large Hemodialysis Center in Lombardy, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(7):1095-1099. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.019>
- Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-1415. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470>
- Sullivan MK, Rankin AJ, Jani BD, et al. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e038401. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038401>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001;120(6):1883-1887. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1883>
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-1194. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3 Suppl 1):A7-A8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>
- Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):905-909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.024>
- Sullivan MK, Rankin AJ, Jani BD, et al. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e038401. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038401>
- Schulert GS. Can tocilizumab calm the cytokine storm of COVID-19? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e449-e451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30210-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30210-1)

41. Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0178. doi: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000178>
42. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):544-546. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
43. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267-1292. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>
44. Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa812. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>
45. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
46. Conrozier T, Lohse A, Balblanc JC, et al. Biomarker variation in patients successfully treated with tocilizumab for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of a multidisciplinary collaboration. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):742-747.
47. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-818. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
48. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e591]. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
49. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-386. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
50. Caballero AE, Ceriallo A, Misra A, et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications.* 2020;34(9):107671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
51. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 8-я версия от 03.09.20 (static-1.rosminzdrav.ru). Минздрав России, 2020. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), 8-ya versiya ot 03.09.20 (static-1.rosminzdrav.ru). Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <http://static-0.minzdrav.gov.ru>. Активна на 27.09.2020.
52. Шамхалова М.Ш., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. COVID-19 и почки // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 235-241. [Shamkhalova MS, Mokrysheva NG, Shestakova MV. COVID-19 and kidneys. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(3):235-241. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12506>
53. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 132-139. [Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(2):132-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>
54. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2020;92(7):770-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25887>
55. Price CC, Altice FL, Shyr Y, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. *Chest.* 2020;158(4):1397-1408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>
56. Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa812. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>
57. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
58. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol.* 2020;129:104444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>
59. Rossotti R, Travi G, Ughi N, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect.* 2020;81(4):e11-e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.008>
60. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalized patients with COVID-19 associated pneumonia. Roche. 2020. Sep 18. Available at <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
61. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
62. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e591]. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Зелтын-Абрамов Евгений Мартынович**, д.м.н., профессор [Eugene M. Zeltyn-Abramov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovitianov street, 117997 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0190-1620>; eLibrary SPIN: 3127-5530; e-mail: [ezeltyn@mail.ru](mailto:ezeltyn@mail.ru)

**Лысенко Марьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор [Mar'iana A. Lysenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)

**Фролова Надия Фяатовна**, к.м.н. [Nadia F. Frolova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>; eLibrary SPIN: 3866-5560; e-mail: [nadiya.frolova@yandex.ru](mailto:nadiya.frolova@yandex.ru)

**Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: [markovatn18@yandex.ru](mailto:markovatn18@yandex.ru)

**Белавина Наталья Ивановна**, к.м.н. [Natalya I. Belavina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2953-5570>; eLibrary SPIN: 1712-7956; e-mail: [natbelavina@mail.ru](mailto:natbelavina@mail.ru)

**Клочкова Наталия Николаевна** [Nataliya N. Klochkova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>; eLibrary SPIN: 5754-9406; e-mail: [natalidoc@yandex.ru](mailto:natalidoc@yandex.ru)

**Кондрашкина Светлана Викторовна** [Svetlana V. Kondrashkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6419-923X>; eLibrary SPIN: 8567-6118; e-mail: [kras6989@mail.ru](mailto:kras6989@mail.ru)

**Исхаков Рустам Тимурович** [Rustam T. Iskhakov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>; eLibrary SPIN: 8123-1939; e-mail: [stamius@yandex.ru](mailto:stamius@yandex.ru)

**Ушакова Анжела Ильинична** [Anzhela I. Ushakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>; eLibrary SPIN: 5471-7436; e-mail: [anzhela\\_52@inbox.ru](mailto:anzhela_52@inbox.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Зелтын-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф., Маркова Т.Н., Белавина Н.И., Клочкова Н.Н., Кондрашкина С.В., Исхаков Р.Т., Ушакова А.И. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 17-31. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12688>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Zeltyn-Abramov EM, Lysenko MA, Frolova NF, Markova TN, Belavina NI, Klochkova NN, Kondrashkina SV, Iskhakov RT, Ushakova AI. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):17-31. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12688>