

© Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, М.Д. Иванова, И.Н. Завальная, 2022
УДК 616.12-008.331.1 +616.61-036.12]: 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*Дмитрий Дмитриевич Иванов¹✉, Анатолий Иванович Гоженко²,
Мария Дмитриевна Иванова³, Ирина Николаевна Завальная⁴*

^{1,3,4}Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина;

²Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса, Украина

¹drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

²prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

³mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

⁴irazavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Наличие и медикаментозная коррекция артериальной гипертензии (АГ) ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также хронической болезни почек (ХБП) и ее роли в регуляции РАС могут существенно влиять на состояние человека, заболевшего COVID-19. **ЦЕЛЬ:** изучение особенностей функционального состояния почек у пациентов с АГ 1–2 степени, заболевших COVID-19. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Представлен субанализ пациентов с ХБП, участников исследования BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19): 112 амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени, 83 из которых имели ХБП. Участники были разделены на группы, получавшие иАПФ (1-я группа – 39%), БРА (2-я группа – 32%) или прямой ингибитор ренина (ПИР) (3-я группа – 29%) в качестве основной терапии АГ. Величина артериального давления, рСКФ, уровень альбуминурии были проанализированы в дебюте COVID-19 и на 2-, 4-, 12-, 24-й неделях от начала заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В первые две недели COVID-19 отмечено снижение АД с постепенным возвращением к исходным значениям у пациентов 1-й группы и 3-й группы (в меньшей степени). Использование иАПФ в лечении АГ увеличивало риск отмены по сравнению с ПИР и БРА из-за COVID-19. У пациентов с ХБП получены более высокие значения среднего АД при аналогичной его динамике. Документировано синхронное снижение рСКФ и систолического АД, более выраженное у пациентов с ХБП, особенно при приеме иАПФ. Снижение рСКФ коррелировало со стадией ХБП. При стабильной функции почек у пациентов с ХБП в течение первых 12 нед COVID-19 увеличивалось соотношение альбумин/креатинин мочи (САК) без дальнейшей нормализации. Ко второй неделе заболевания рСКФ снижалась с реципрокным повышением уровня мочевой кислоты крови. Использование дексаметазона сопровождалось снижением рСКФ при ХБП 3б-4 стадий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При приеме иАПФ эффект снижения АД был сопоставим с двойным блоком РАС: иАПФ+БРА.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, исследование BIRCOV, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, прямые ингибиторы ренина, COVID-19, артериальная гипертензия

Финансирование: спонсором исследования выступила ООО «Медицинская практика проф. Д.Иванова»™

Для цитирования: Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Иванова М.Д., Завальная И.Н. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2022;26(1):34-43. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

EFFECT OF COVID-19 ON KIDNEY FUNCTION IN PEOPLE WITH GRADE 1-2 HYPERTENSION AND CKD

Dmitry D. Ivanov¹✉, Anatoly I. Gozhenko², Maria D. Ivanova¹, Irina N. Zavalnaya¹

^{1,3,4}National University of Healthcare of Ukraine named after P.L.Shupik, Kiev, Ukraine;

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

¹drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

²prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

³mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

⁴irazavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

ABSTRACT

BACKGROUND. The presence and drug correction of arterial hypertension (AH) with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS), as well as chronic kidney disease (CKD) and its role in the regulation of RAS, can significantly affect the condition of a person with COVID-19. **OBJECTIVE:** to study the features of the functional state of the kidneys in patients with grade 1-2 hypertension who have fallen ill with COVID-19. **PATIENTS AND METHODS.** A subanalysis of patients with CKD, participants in the BIRCOV study (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) is presented: 112 outpatient patients with grade 1-2 hypertension, 83 of whom had CKD. The participants were divided into groups receiving ACE inhibitors (group 1 – 39%), ARBs (group 2 – 32%), or a direct renin inhibitor (PIR) (group 3 – 29%) as the main therapy of hypertension. The value of blood pressure, eGFR, albuminuria level were analyzed at the debut of COVID-19 and at 2, 4, 12, 24 weeks from the onset of the disease. **RESULTS.** In the first two weeks of COVID-19, there was a decrease in blood pressure with a gradual return to baseline values in patients of group 1 and group 3 (to a lesser extent). The use of ACE inhibitors in the treatment of hypertension increased the risk of withdrawal compared to PIR and ARBs due to COVID-19. In patients with CKD, higher values of mean blood pressure were obtained with similar dynamics. A synchronous decrease in eGFR and systolic blood pressure has been documented, more pronounced in patients with CKD, especially when taking aCEI. The decrease in eGFR correlated with the stage of CKD. With stable renal function in patients with CKD during the first 12 weeks of COVID-19, the urine albumin/creatinine ratio (UAC) increased without further normalization. By the second week of the disease, eGFR decreased with a reciprocal increase in the level of uric acid in the blood. The use of dexamethasone was accompanied by a decrease in eGFR in CKD stages 3b-4. **CONCLUSION.** When taking ACE inhibitors, the effect of lowering blood pressure was comparable to a double block of RAS: ACE inhibitors + ARBs.

Keywords: chronic kidney disease, BIRCOV study, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, direct renin inhibitors, COVID-19, arterial hypertension

Source of financing: The study was sponsored by Medical Practice Prof. D.Ivanova»™

For citation: Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1-2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):34-43 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-34-43

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, как и хроническая болезнь почек, входят в четверку основных факторов риска тяжелого течения COVID-19 [1]. Нередко люди с гипертензией не знают о наличии у них сниженной функции почек, которая оказывается случайной находкой на фоне вирусной инфекции. Уменьшение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в такой ситуации может иметь транзиторный характер или становиться усугубляющим фактором предсуществующей, возможно ранее недиагностированной, хронической болезни почек (ХБП).

Анализ почечных событий на фоне COVID-19 показал большую сложность проблемы коронавирусной инфекции, которую окрестили как синдемия [2]. «Синдемия» – термин, предложенный в 1990-х годах антропологом Меррил Зингер – это когда «две или более болезни взаимодействуют таким образом, что наносят больший вред, чем простая сумма двух заболеваний». Смысл такого процесса еще задолго был постулирован в нефрологии академиком АМН СССР Е.М. Тареевым [3].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает генерализованное воспаление эндотелия и вазодилатацию, что подтверждает причинность COVID-19 как сосудистого заболевания [4]. Таким образом, развитие сосудистых реакций определяет тканемисшени при коронавирусной инфекции.

Изучение особенностей функционального состояния почек у людей с артериальной гипертен-

зией 1–2 степени, заболевших COVID-19, явилось целью представляемого исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) – двухцентровое открытое инициативное рандомизированное в трех параллельных группах проспективное исследование было зарегистрировано ClinicalTrials.gov под номером NCT03336203 23.04.20. [5]. Проведено в Украине, его длительность составила 1 год.

Протокол исследования. Использовали дизайн РОЕМ (пациент-ориентированные доказательства, которые имеют значение) [6] с участием субъектов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), заболевших COVID-19. Еще до заболевания коронавирусной инфекцией люди регулярно в связи с наличием гипертензии принимали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), а именно: иАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина) или ПРИ (прямой ингибитор ренина) в виде моно- или комбинированной терапии для достижения целевого систолического АД менее 140 мм рт. ст. (рис. 1).

Количество людей, отобранных для исследования, составило 120 человек.

Группа исследования: пациенты с подтвержденным ПЦР-тестом COVID-19 и предварительно задокументированной АГ 1–2 степени, получавшие на регулярной основе иРАС.

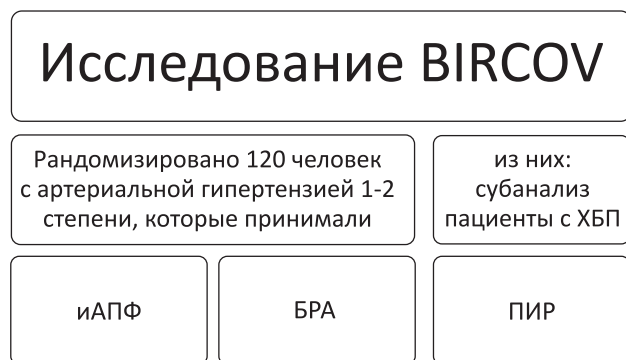


Рисунок 1. Структура исследования BIRCOV.
Figure 1. Structure of the BIRCOV study.

Метод выборки: «удобная выборка»; минимальный возраст: 18 лет, максимальный возраст: 90 лет; пол: мужской, женский.

Критерии включения: лица с АГ 1–2 степени.

Критерии исключения: лица с АГ 3 степени, сердечной недостаточностью 3–4 степени (NYHA).

Первичная конечная точка: АД, известное за одну неделю до- и оцениваемое в момент дебюта, через 2, 4, 12, 24 нед после начала COVID-19. Заявленные в исследовании вторичные конечные точки: количество пациентов с повышением температуры тела более 37,2 °С до 3 нед после начала COVID-19, количество пациентов с кашлем (временные рамки: 12 нед), количество пациентов с болью в горле (временные рамки: 2 нед), количество пациентов с диареей (временные рамки: 2 нед) и количество пациентов, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии (временные рамки: 24 нед) представлены в отчете по исследованию [7] и в настоящей статье не анализируются.

Форма информированного согласия – все пациенты дали устное согласие на предоставление личных данных.

Исследование BIRCOV включало субанализ пациентов с ХБП, которые были среди отобранных субъектов. Первичной конечной точкой явилась оценка рСКФ, вторичной конечной точкой – уровень альбуминурии по шкале А0–А2. 24 пациентам, где это позволили местные условия лаборатории, был выполнен анализ соотношения альбумин/креатинин утренней порции мочи на 0-, 2-, 12- и 24-й неделях наблюдения.

Риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (с использованием 6 критериального уравнения риска) [9], был рассчитан для всех пациентов нефрологического профиля через 2, 4, 12 и 24 нед от начала COVID-19.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Расчеты выполняли с помощью он-лайн медицинских калькуляторов [8]. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для участия в исследовании были отобраны 120 амбулаторных субъектов, отвечали критериям и вошли в исследование 112 человек; 108 (96%) – завершили исследование (4 – умерли в течение первых 2 мес, двое из них имели ХБП 2–3 стадии), их анализ представлен в настоящей статье. Из них – 60 (56%) мужчин и 48 (44%) женщин, средний возраст – $55 \pm 1,12$ (18–87; коэффициент вариации 0,210, коэффициент асимметрии –0,261) года.

Госпитализированы, в том числе в отделение интенсивной терапии 4 (3,5%) человека в дебюте COVID-19, к концу второй недели – 18 (16%), к концу третьей – оставались в стационаре четверо (4%), четвертой – 1 (1%). У 14 человек при лечении использовали дексаметазон.

Все участники исследования имели артериальную гипертензию: 1 степени – 35 (32%) человек, 2 степени – 73 (68%).

У 83 (77%) пациентов регистрировали наличие ХБП: 1 стадии – у 23 (27%), 2 стадии – у 46 (56%), 3 стадии – у 10 (12%), 4 стадии – у 4 (5%). Среди них мужчин – 44 (53%), женщин – 39 (47%). Предполагаемые причины развития ХБП представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, артериальная гипертензия была причиной развития ХБП лишь у 18% вошедших в исследование. Это позволяет трактовать наличие гипертензии как сопутствующего диагноза, что важно для дальнейшего анализа.

Все обследуемые были распределены на 3 группы в зависимости от приема препарата из

группы иРАС: иАПФ получали 42 (39%), БРА – 35 (32%) или ПИР – 31 (29%). 84 (78%) получали комбинированную терапию с блокатором кальциевых каналов и/или диуретиками, 17 (16%) – принимали комбинацию с бета-блокатором, 7 (6%) – монотерапию иРАС.

Причиной назначения иРАС и их комбинации с представителями других классов антигипертензивных препаратов было наличие артериальной гипертензии. За неделю до развития COVID-19 амбулаторное артериальное давление составило $137 \pm 0,9 / 83 \pm 0,6$ мм рт. ст. (коэффициент вариации 0,067, коэффициент асимметрии 1,029). Динамика изменения артериального давления по контрольным точкам представлена в табл. 2.

В табл. 2 представлены исходные значения АД с последующим наблюдением в течение 2, 4, 12 и 24 нед в группах иАПФ, БРА и ПИР. Начальные значения систолического АД не превышали 140 мм рт. ст. и не имели статистически значимых различий между выбранными лекарственными средствами, что являлось требованием к отбору людей для участия в исследовании. В процессе развития коронавирусной инфекции было четко задокументировано снижение АД в первые две недели заболевания COVID-19 с его постепенным возвращением к исходным значениям вплоть до 12-й недели в группе людей, получавших иАПФ, и в меньшей мере такая динамика характерна для принимавших ПИР.

23 (21%) пациента были вынуждены уменьшить дозу или прекратить прием антигипертензивных препаратов на срок до 2 нед из-за тяжелой гипотензии. Среди них 16 (38%) человек, принимавших иАПФ и 7 (23%) – ПИР. Значения АД после COVID-19 у большинства испытуемых оставались ниже исходного уровня в течение последующих 4 нед. Более значимое снижение АД наблюдали у пациентов с артериальной гипертензией 1 степени: 20 (57%) против 29 (39%) при гипертензии 2 степени (ОР 1,438 95% ДИ 0,962–2,152, NNT 5,742) и у людей с ХБП: 62 (75%) против 9 (36%) без ХБП (ОР 2,075 95% ДИ 1,212–3,552, NNT 2,584). Это снижение не было связано с обезвоживанием из-за гипертермии. У пациентов группы БРА не отмечалось значимого снижения АД.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование иАПФ значительно увеличивает риск их отмены по сравнению с ПИР (ОР 1,648 95% ДИ 0,772–3,519, NNT 7,0) и БРА (ОР 13,023 95% ДИ 1,815–93,426, NNT 2,9) из-за COVID-19.

Не менее интересным был факт восстановления нормотензии после начала коронавирусной инфекции. Оказалось, что в группе принимавших ПИР через 4 нед практически не было значимых отличий от исходного давления, а через 12 нед последствия гипотензии полностью ликвидировались. Напротив, у людей, принимавших ингибиторы АПФ, более низкие значения арте-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика причин развития ХБП, вошедших в исследование BIRCOV
Characteristics of the causes of CKD development in patients included in the BIRCOV study

Причина ХБП/стадия ХБП	ХБП 1 стадии	ХБП 2 стадии	ХБП 3 стадии	ХБП 4 стадии	Итого
Сахарный диабет 1-, 2-го типа	4	18	6	2	30 (36%)
Артериальная гипертензия	3	9	3	-	15 (18%)
Приобретенные заболевания почек	4	6	-	-	10 (12%)
Поликистоз почек	1	2	1	1	5 (6%)
Неустановленные причины	11	11	-	1	23 (28%)
Итого	23 (27%)	46 (56%)	10 (12%)	4 (5%)	83 (100%)

Таблица 2 / Table 2

Показатели АД в динамике наблюдения (по неделям и группам лечения)
Blood pressure indicators in the dynamics of observation (by weeks and treatment groups)

Препарат	Неделя						p 1-0	p 0-2
	-1-я	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ, n=42	138±1,1/ 83±1,2	126±1,2/ 77±0,7	104±0,9/ 68±0,6	114±1,1/ 72±0,7	128±1,2/ 77±1,0	137±1,2/ 81±1,2	<0,01	<0,01
БРА, n=35	136±1,1/ 82±1,2	132±1,0/ 78±0,7	131±1,0/ 77±0,6	133±1,0/ 78±0,6	135±1,1/ 79±0,9	137±1,2/ 82±1,2	<0,05	<0,01
ПИР, n=31	134±1,4/ 82±1,2	127±1,2/ 79±0,6	115±0,9/ 70±0,6	121±0,9/ 74±0,6	125±1,0/ 79±0,8	129±1,2/ 80±1,2	<0,01	<0,01
Среднее гемодинамическое АД	99	87	80	80	89	95	<0,01	<0,01

риального АД все еще сохранялись в постковидный период.

4 человека умерли за время проведения исследования, таким образом, смертность среди участников исследования VIRCOV оказалась достаточно высокой, составив 3,7%. Двое из пациентов получали иАПФ, двое – БРА, один из группы ХБП принимал БРА, второй из группы ХБП принимал иАПФ. Риск смерти был наименьшим для тех, кто получали ПИР, абсолютный риск для БРА в сравнении с ПИР составил 0,057 [число больных, которых необходимо лечить (NNT), 17,500], для иАПФ в сравнении с ПИР 0,048, а число больных, которых необходимо лечить, – 21,000; абсолютный риск для БРА против иАПФ составил 0,057 (ОР 1,200 95 % ДИ 0,178–8,087, NNT 105,0).

Динамика изменения АД у 83 пациентов с ХБП представлена в табл. 3.

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, у пациентов с ХБП, в целом, отмечалась очень схожая динамика изменения показателей АД в течение 24 нед наблюдения. Обращает внимание отсутствие достоверных отличий у людей, принимавших ПИР в дебюте COVID-19, в сравнении с исходным доинфекционным процессом и более высокие значения среднего артериального давления, в целом, в группе по сравнению со всеми участниками исследования. Сопоставление среднего артериального давления представлено на рис. 2.

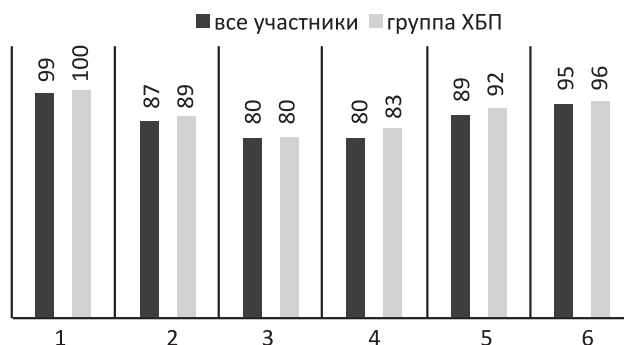


Рисунок 2. Среднее АД (все участники и группа ХБП).

Figure 1. Average blood pressure (all participants and the CKD group).

Как следует из приведенных в табл. 3 и рис. 2 данных, среднее артериальное давление было несколько выше (статистически недостоверно) в группе пациентов с ХБП в сравнении со всей выборкой людей, вошедших в исследование.

В табл. 4 представлены исходные значения рСКФ с последующим наблюдением в течение 2, 4, 12 и 24 мес в группах иАПФ, БРА и ПИР.

Мы наблюдали синхронное снижение рСКФ со снижением систолического АД, более выраженное у пациентов с ХБП. Наибольшее снижение отмечено у людей, принимавших иАПФ, в сроки 0–24 нед: $r = 0,815$, связь между исследуемыми признаками – прямая, сила по шкале Чеддока – высокая, число степеней свободы составило 3, t -критерий Стьюдента равен 2,432, хотя зависи-

Таблица 3 / Table 3

Показатели АД в динамике наблюдения у пациентов с ХБП (по неделям и группам лечения), мм рт. ст.

Blood pressure indicators over time in patients with CKD (by weeks and treatment groups), mm Hg

Препарат	Неделя						p 1-0	p 0-2
	-1-я	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ n=30	135±1,2/ 84±1,3	124±1,3/ 78±0,7	103±1,0/ 69±0,7	111±1,2/ 74±0,8	132±1,2/ 85±1,3	134±1,2/ 83±1,3	<0,01	<0,01
БРА, n=27	134±1,2/ 83±1,3	133±1,0/ 80±0,7	129±1,0/ 79±0,7	130±1,0/ 80±0,7	134±1,2/ 83±1,3	133±1,2/ 83±1,2	н/д	<0,01
ПИР, n=26	130±1,5/ 82±1,3	128±1,2/ 79±0,6	110±1,0/ 72±0,7	121±1, 775±0,7	125±1,1/ 79±0,8	129±1,2/ 82±1,1	н/д	<0,01
Среднее гемодинамическое АД	100	89	80	83	92	96	н/д	н/д

Примечание (здесь и далее): н/д – недостоверно.

Таблица 4 / Table 4

Изменения рСКФ (мл/мин/1,73 м²) в динамике наблюдения (по неделям и группам лечения), мм рт. ст.

Changes in eGFR (ml/min/1.73 m²) over time (by weeks and treatment groups), mm Hg

Препарат	Неделя					p 0-2	p 0-4
	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ, n=42	69±1,7	52±1,1	51±0,9	58±2,0	68±1,9	<0,01	<0,01
БРА, n=35	72±1,7	70±1,8	73±1,5	70±1,6	71±1,8	н/д	
ПИР, n=31	71±1,8	70±1,6	69±1,5	72±1,7	70±1,7		

мость признаков оказалась статистически незначима ($p = 0,135$).

Индивидуальный анализ показал, что снижение рСКФ коррелирует со стадией ХБП. Падение рСКФ варьировало от 23 % при ХБП 1 до 45 % при ХБП 4 стадии. 2 человека нуждались в кратковременном диализе. Снижение рСКФ менее 60 мл/мин в течение первых 4 нед от дебюта COVID-19 наблюдали у 28 человек, принимавших иАПФ, против 22, использовавших БРА или ПИР: абсолютный риск составил 0,667, относительный риск – 2,00 (95 % ДИ 1,337–2,922, NNT 3, 0). Снижение рСКФ в первые 4 нед с переходом в следующую более тяжелую стадию ХБП наблюдали у 18 (60%) людей из группы, получающих иАПФ, двоих (7,5%) из группы БРА и одного пациента (4%) из группы ПИР. Таким образом, относительные риски снижения рСКФ составили в группах соответственно 16,6 (95 % ДИ 5,263–52,360, NNT 1, 774) для людей, получавших иАПФ, против всех пациентов с ХБП, 2,049 для БРА (95 % ДИ 0,361–11,626, NNT 26,365) и 1,064 для ПИР против всей выборки людей с ХБП (95 % ДИ 0,116–9,797, NNT 431,6). Примечательно, что после 12-й недели наблюдения рСКФ практически вернулась к исходным значениям, что следует из табл. 4.

Анализ вторичной конечной точки показал, что у 24 (23%) участников исследования BIRCOV без предшествующей альбуминурии имело место ее появление в диапазоне A1–A2. В течение 12 нед наблюдения у 20 (83%) пациентов альбуминурия нормализовалась.

У пациентов с предшествующей ХБП наблюдалось увеличение альбуминурии в 78% (65 человек) случаев, а ее возврат к исходному уровню наблюдался только у 19 (24%) пациентов к 12-й неделе и 40 (48%) через 24 нед соответственно.

Соотношение альбумин / креатинин (САК) было доступно у 24 пациентов с ХБП. Межквартильный диапазон САК и рСКФ представлен в табл. 5.

Как следует из представленных данных, при стабильной функции почек (средние величины рСКФ статистически неразличимы в диапазоне 2–24 нед) у пациентов с ХБП в течение первых 12 нед от дебюта COVID-19 документировано ухудшение соотношения альбумин/креатинин мочи с последующим снижением показателя к 24-й неделе, но не достигающем исходных значений.

Межквартильный диапазон САК у пациентов, принимавших иАПФ, БРА и ПИР, составил 530, 161,5 и 9 соответственно, однако, средние величи-

Таблица 5 / Table 5

Межквартильный диапазон САК (мг/ммоль) и рСКФ (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ХБП
Interquartile range of albumin/creatinine (mg/mmol) and eGFR (mL/min/1.73 m²) in patients with CKD

Показатель	Неделя			
	0-я	2-я	12-я	24-я
САК, мг/ммоль	226,5	473,5	550,5	372,0
рСКФ, мл/мин/м ²	35,25	36,25	37,5	25,75

Таблица 6 / Table 6

Риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, %
Risk of CKD progression to end-stage renal disease requiring renal replacement therapy, %

Риск	Неделя		
	2-я	12-я	24-я
Мужчины (n=14)			
2-летний	0,1	0,1	0
5-летний	0,4	0,3	0,1
Женщины (n=10)			
2-летний	0,1	0,1	0
5-летний	0,3	0,2	0

ны были статистически неразличимы ввиду большого разброса величин, обусловленным различной степенью тяжести первичного почечного процесса. Риск трехкратного прироста САК в первые 2 нед от дебюта COVID-19 составил для людей, принимавших иАПФ, 2,068 (95 % ДИ 0,816–5,241, NNT 3,043), БРА 0,75 (95 % ДИ 0,270–2,080, NNT 8,000) и ПИР 0,422 (95 % ДИ 0,069–2,596, NNT 3,654).

Для 24 пациентов с ХБП был рассчитан двух- и пятилетний прогноз риска развития терминальной почечной недостаточности [9], результаты которого представлены в табл. 6.

Как следует из представленных в табл. 6 данных, лица мужского пола имели более высокий риск терминальной почечной недостаточности. Вместе с тем, этот показатель претерпел обратное развитие к 24-й неделе наблюдения за участниками исследования.

Уровень урикемии был доступен для 18 пациентов на всех этапах контрольных точек. Его результаты представлены в табл. 7.

Как следует из приведенных в табл. 7 данных, у людей с COVID-19 ко второй неделе от дебюта заболевания наблюдается снижение рСКФ и, вероятно, реципрокное повышение уровня мочевой кислоты крови, достоверно отличающиеся от исходных показателей. Сравнение двух показате-

Таблица 7 / Table 7

Показатели уровня мочевой кислоты и рСКФ у 18 пациентов с COVID-19
Uric acid levels and eGFR in 18 patients with COVID-19

Показатель	Неделя					p 0-2
	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я	
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	416,2±11,19	503,5±13,54	434,3±12,45	467,5±10,15	432,0±12,79	<0,01
рСКФ, мл/мин/м ²	80,5±5,82	73,3±4,75	75,7±4,87	73,3±5,02	78,8±5,91	н/д

лей в динамике свидетельствует: $r=-0,871$, связь между исследуемыми признаками – обратная, сила связи по шкале Чеддока – высокая, однако зависимость признаков статистически незначима ($p=0,091$). При этом снижение рСКФ у пациентов с ХБП на 15–22% более значимое, как и повышение урикемии, превысившее у отдельных пациентов 550 мкмоль/л.

Анализ индивидуальных показателей 14 пациентов, у которых в госпитальной терапии использовали дексаметазон длительностью более 7 дней, показал, что рСКФ снизилась с $67\pm 1,9$ до $46\pm 2,0$ мл/мин/м² ($p\leq 0,01$) в сроки 3-недельного наблюдения. Корректно оценить влияние других факторов, помимо использования дексаметазона, не представилось возможным. Восстановление рСКФ до исходных показателей к 24-й неделе мониторинга наблюдали у 10 пациентов (71%). У 4 пациентов имела место ХБП 3б-4 стадий, что говорит о более высоких рисках невосстановления функции почек в сравнении со всей группой, в данном исследовании относительный риск составил 0,686 (95% ДИ 0,264–1,780, NNT 7,636).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мужчин было больше на 12% по сравнению с женщинами, а среди лиц с ХБП соответственно – на 3%. Известно, что лица мужского пола имеют более высокие уровни рецептора АПФ2, в частности, это было показано при сердечной недостаточности [10]. SARS-CoV-2 использует именно АПФ2-рецептор для входа в клетку и более агрессивный вариант Delta, содержащий много мутаций в субъединице S1, улучшает его способность связываться с АПФ2 [11]. Возможно, это объясняет разницу в большей частоте заболеваемости COVID-19 в мире у мужчин, как и их смертности [12] в общей популяции и среди пациентов с ХБП [13]. Данные исследования BIRCOV, что приведено в табл. 6, также подтвердили более высокий риск развития терминальной почечной недостаточности у мужчин.

Данные представленного исследования свидетельствуют о том, что более значимое снижение

АД наблюдали у пациентов, принимавших иАПФ, несколько в меньшей степени при приеме ПИР и статистически не показателем изменение АД было при использовании БРА. Одинаковые условия вхождения в исследование позволяют предположить, что развитие гипотензии не было связано с обезвоживанием из-за гипертермии. Ранее нами установлено, что принудительная гидратация может быть полезной при ХБП 1 стадии и теряет свой терапевтический смысл по мере прогрессирования снижения функции почек [14, 15]. Так как большая часть наблюдаемых имели ХБП, из которой 73% была представлена ХБП 2–4, то можно предположить наличия тенденции к задержке жидкости у большинства участников исследования ввиду определенного ограничения водовыделительной функции почек. Вероятно, тенденция к ретенции жидкости при ХБП 2–4 в определенном смысле может защищать людей в рассматриваемой ситуации коронавирусной инфекции от чрезмерного обезвоживания даже на фоне гипертермии.

J.V. Cohen и соавт. (2021) [16] предложили 3 возможных механизма влияния иАПФ и БРА при COVID-19: иАПФ/БРА неблагоприятны для течения инфекции, иАПФ/БРА помогают организму и иАПФ неблагоприятны, а БРА нейтральны. Исследование BIRCOV подтверждает третью версию упомянутых авторов. Более того, мы предполагаем, что SARS-CoV-2 через цепочку АПФ2-рецептор – Mas 1-рецептор провоцирует вазодилатацию и, таким образом, у людей, принимающих иАПФ клинически схож с комбинацией иАПФ+БРА, т.е. SARS-CoV-2 по своему действию на РАС проявляет свойства БРА – «эффект БРА». Именно поэтому при коронавирусной инфекции прием иАПФ или иАПФ+БРА сопровождается развитием артериальной гипотензии, прием ПИР – также, но в меньшей степени, а БРА не приводит к статистически значимому снижению АД. Возможно, объяснение кроется в том, что иАПФ не изменяют активность или умеренно повышают АПФ2, БРА и антагонисты минералкортикоидных рецепторов повышают как активность, так и

их экспрессию, а ПИР нейтральны или снижают экспрессию этого рецептора [17–19]. Вопрос о рисках гиперкалиемии при «эффекте БРА» ускользнул от выполненного анализа.

Установленный в исследовании BIRCOV феномен снижения АД, вероятно за счет «эффекта БРА» от SARS-CoV-2 важно рассмотреть в аспекте смертности и летальности при COVID-19. Показательно, что SARS-CoV-2, обеспечивая эффект двойной блокады РАС у людей, получающих ИАПФ или ПИР, не усиливает гипотензивный эффект у тех, кто принимает БРА. В представленных данных не зафиксировано ни одного летального исхода при приеме ПИР. Напротив, даже на скромной, но оттого не менее трагической статистике 4 смертей, абсолютный и относительный риски смерти для БРА выше, чем для ИАПФ. Таким образом, риск смерти был самый высокий у тех субъектов с гипертензией, кто получал БРА, несмотря на наличие значимой гипотензии в группе ИАПФ.

Среди доступной литературы присутствует анализ 8910 пациентов с COVID-19, который показал более высокую летальность у пациентов из группы БРА по сравнению с пациентами из группы ИАПФ, хотя статистически недостоверную: риск госпитальной смерти, связанный с применением ИАПФ (2,1 % против 6,1 %; коэффициент шансов 0,33; 95 % ДИ: 0,20 – 0,54) против БРА (6,8 % против 5,7 %; коэффициент шансов 1,23; 95 % ДИ: 0,87 – 1,74) [20]. Доказательства рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о снижении риска развития пневмонии у людей, принимавших ИАПФ, что не наблюдалось при приеме БРА, и значительно меньшем риске госпитализации среди группы Medicare (HR, 0,61; $p = .02$), для ингибиторов АПФ наблюдалось снижение на 40 % смертельных событий у пациентов Medicare [19].

Примечательно, что согласно результатам исследования ERACODA, смертность людей, которые получали диализ (36 человек), составила 33 % среди тех, кто получал ИАПФ, против 67 %, принимавших БРА. Аналогичная тенденция была отмечена у реципиентов почечного трансплантата ($n=22$) – 20 % против 25 % [21, 22]. Мы далеки от утверждения о более неблагоприятном влиянии на смертность и летальность БРА в сравнении с ИАПФ и ПИР, но обращаем внимание на имеющиеся данные.

Меньшая выборка пациентов с ХБП имела аналогичные тенденции в снижении АД, подтверждая «эффект БРА» у людей с артериальной гипер-

тензией, принимавших ИАПФ. Пациенты с ХБП стремились в снижении АД достигнуть целевое систолическое давление менее 130 мм рт. ст. Поэтому, вероятно, их изначальные цифры АД были несколько ниже, чем в общей группе участников исследования BIRCOV. Напротив, среднее артериальное давление было выше, отражая, вероятно, наличие хронического почечного заболевания.

Более выраженное снижение рСКФ соответствовало наибольшему снижению АД, что отмечали у людей, принимавших ИАПФ. При этом наличие ХБП значительно повышало риск критической потери функции почек, требующей проведения почечно-заместительной терапии. Снижение АД объясняет уменьшение рСКФ и может ухудшать клиническое состояние людей, что показательно, например, при диабетической нефропатии [23].

При гипертензивной нефропатии снижение АД может приводить к уменьшению альбуминурии [24]. В настоящем исследовании снижение АД не сопровождалось одновременным снижением альбуминурии и САК. Напротив, эти показатели имели 2–4-кратный прирост на фоне COVID-19, что, вероятно, подчеркивает токсический характер воздействия SARS-CoV-2 и не связано с гемодинамическим компонентом. На экспериментальных моделях показано, что экспрессия АПФ2-рецептора в почках значительно снижается, оставаясь неизменной в почках, что, очевидно, объясняет снижение рСКФ. При этом использование олмесартана снижало экскрецию альбумина с мочой [25], что получено для всей группы БРА в исследовании BIRCOV.

Снижение рСКФ и реципрокное повышение мочевой кислоты, очевидно, имеет компенсаторное значение. Известно, что мочевая кислота повышает тонус симпатической системы, в том числе через увеличение чувствительности к натрию [26, 27].

Использование дексаметазона для снижения госпитальной смертности считается оправданным при COVID-19 [28], общее мнение склоняется к его эффективности при этой инфекции [29]. Вместе с тем, известно и об ухудшении функционального состояния почек при низкой скорости клубочковой фильтрации на фоне использования гормонов, что может быть связано с процессами гиперфильтрации [30]. Возможно, при сниженной функции почек увеличение фильтрационных процессов, индуцируемое дексаметазоном, действительно может снижать рСКФ до критических значений. Механизм этот нами обсуждался ранее

[14, 15]. С практической точки зрения, кажется очевидным, с одной стороны, накапливать опыт, с другой стороны – не увлекаться назначением гормонов при COVID-19, в особенности при сниженной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с артериальной гипертензией 1–2 степени, принимающих ИАПФ, течение COVID-19 сопровождается развитием значимой артериальной гипотензии. Характер снижения АД у обследуемых, принимавших иРАС, позволяет сравнить влияние SARS-CoV-2 с подобным БРА («эффект БРА»), т.е. при приеме иАПФ эффект снижения АД был сопоставим с двойным блоком РАС: иАПФ+БРА. Наиболее выраженное снижение АД отмечали при сочетании артериальной гипертензии 1 степени и ХБП. Развитие артериальной гипотензии у пациентов с исходно повышенным АД, принимавших иАПФ, было непродолжительным, сопровождалось реципрокным снижением рСКФ и/или появлением альбуминурии. Более значимое снижение рСКФ имело место при ХБП 4 стадии.

Течение COVID-19 у пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, принимающих иАПФ, сопровождалось значимым повышением рисков гипотензии, снижением рСКФ, повышением альбуминурии и САК, что имело в большинстве случаев транзиторный характер. Наибольшие риски жизненно опасных осложнений имели пациенты с сочетанием ХБП 4 и артериальной гипертензии 2 степени. Отмечена тенденция к более позитивному прогнозу у людей, принимавших ПИР в качестве основной антигипертензивной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group, Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue 1, January 2021, Pages 87–94, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
2. Chung EY, Palmer SC, Natale P et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021 Aug 5;S0272-6386(21)00771-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.003.
3. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020 Sep 26;396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6. PMID: 32979964 PMCID: PMC7515561. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6
4. Тареев ЕМ (ред). Поражения почек при нарушениях кровообращения (том 2) в Основы нефрологии. Медицина, М., 1972
5. Tareev EM (ed). Kidney lesions in circulatory disorders (Volume 2) in Fundamentals of Nephrology. Medicine, M., 1972
6. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs En-

dothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research* 2021;128:1323–1326. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902

7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364984?term=NCT04364984&cntry=UA&draw=2&rank=1>

8. <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516>

9. Ivanov DD, Ivanova MD, Crestanello T. Final results of bircov trial (ARB, ACEI, DRI in COVID-19). *Pochki* 2021; 3:37–43. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239591>

10. <https://medstatistic.ru/calculators.html>

11. https://qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable

12. Iziyah E Sama, Alice Ravera, Bernadet T Santema, Harry van Goor, Jozine M ter Maaten, John G F Cleland, Michiel Rienstra, Alex W Friedrich, Nilesh J Samani, Leong L Ng, Kenneth Dickstein, Chim C Lang, Gerasimos Filippatos, Stefan D Anker, Piotr Ponikowski, Marco Metra, Dirk J van Veldhuisen, Adriaan A Voors, Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 19, 14 May 2020, Pages 1810–1817, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>

13. Scudellari M How the coronavirus infects cells — and why Delta is so dangerous. *Nature* 595, 640–644 (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02039-y>

14. <https://blogs.bmj.com/bmjgh/2020/03/24/sex-gender-and-covid-19-disaggregated-data-and-health-disparities/>

15. Luuk B Hilbrands, Raphaël Duivenvoorden, Priya Vart, Casper F M Franssen, Marc H Hemmeler, Kitty J Jager, Lyanne M Kieneker, Marlies Noordzij, Michelle J Pena, Hanne de Vries, David Arroyo, Adrian Covic, Marta Crespo, Eric Goffin, Mahmud Islam, Ziad A Massy, Nuria Montero, João P Oliveira, Ana Roca Muñoz, J Emilio Sanchez, Sivakumar Sridharan, Rebecca Winzeler, Ron T Gansevoort, ERACODA Collaborators, COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue 11, November 2020, Pages 1973–1983, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261>

16. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Annals of nutrition & metabolism* 2020;76: 69–70. doi: 10.1159/000515276

17. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3 Archives of the Balkan Medical Union, 2019; 54(3): 438–444

18. Jordana B Cohen, Andrew M South, Hossam A Shaltout, Matthew R Sinclair, Matthew A Sparks, Renin-angiotensin system blockade in the COVID-19 pandemic, *Clinical Kidney Journal*, Volume 14, Issue Supplement_1, March 2021, Pages i48–i59, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab026>

19. Mourad J, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0368-x>

20. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19, paper suggests Date: March 23, 2020 Source: Louisiana State University Health Sciences Center <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/03/200323101354.htm>

21. https://www.medscape.com/viewarticle/927542?nlid=134762_1502&src=WNL_mdplsfeat_200331_mscpedit_neph&uac=142284CK&spon=44&implID=2331156&faf=1

22. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 Mandeep R. Mehra, M.D., Sapan S. Desai, M.D., Ph.D., SreyRam Kuy, M.D., M.H.S., Timothy D. Henry, M.D., and Amit N. Patel, M.D. The NEJM May 1, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

23. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/ERACODA-Study-Report-2020-04-29.pdf>

24. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/05/ERACODA-Study-Report-2020-05-06.pdf>

25. Иванов ДД, Маньковский БН. Антигипертензивне лікування та функція нирок у звичайній практиці у хворих

на цукровий діабет 2 типу: результати перспективного дослідження скіфів в Україні Відкритий журнал урології та нефрології, 2014; 7(1):с. 71–76

25. Галушкин АА, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Горблянский ЮЮ. Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек. *Нефрология* 2013;17(5):49–54. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-49-54>

Galushkin AA, Batjushin MM, Terentyev VP, Gorblyansky UU. Complex assessment of cardiovascular risk factors, as instrument of prognosis of chronic kidney disease development. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(5):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-49-54>

26. Tsukamoto S, Wakui H, Azushima K et al. Tissue-specific expression of the SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, in mouse models of chronic kidney disease. *Sci Rep* 11, 16843 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96294-8>

27. <https://compendium.com.ua/tutorials/podagra/obmen-mochevoj-kisloty-i-patogenez-narushenij/>

28. Руденко ТЕ, Васильева МП, Кутырина ИМ, Соломакина НИ. Сывороточная концентрация цистатина с и мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек и гипертрофией левого желудочка сердца. *Нефрология* 2015; 19(2):68–75

Rudenko TE, Vasilyeva MP, Kutyrina IM, Solomakhina NI. Cystatin C and uric acid levels in detecting left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):68–75. (In Russ.)

29. The RECOVERY collaborative group Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

30. Wahab S, Ahmad I, Usmani Sh, Ahmad P. Efficacy of Dexamethasone for the Treatment of COVID-19 Infection: A Perspective Review Current Drug Delivery 2021 Vol18, Issue 5. doi: 10.2174/1567201817666201006144008

31. Baylis C, Handa RK, Sorkin M. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol.* 1990 Jul;10(4):320–329

32. Каюков ИГ, Галкина ОВ, Тимшина ЕИ, Зубина ИМ, Михеева АЮ, Бердичевский ГМ. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология* 2020;24(4):21–36. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36>

Kayukov IG, Galkina OV, Timshina EI, Zubina IM, Miheeva AU, Berdichevsky GM. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition (literature review and own data). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):21–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36>

Сведения об авторах:

Проф. Иванов Дмитрий Дмитриевич, д-р мед. наук 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья им. П.Л. Шупика МЗ Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии. Тел.: +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

Проф. Гоженко Анатолий Иванович, д-р мед. наук 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт

медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», директор института. Тел.: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

Доц. Иванова Мария Дмитриевна, канд. мед. наук 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра патологической и топографической анатомии. Тел.: +38 (044) 483 86 63, E-mail: mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

Завальная Ирина Николаевна 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья имени П.Л. Шупика МЗ Украины, ассистент кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии. Тел.: (044) 2846897, E-mail: irazavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

About the authors:

Prof. Ivanov Dmitry Dmitrievich, MD, PhD, DMedSci 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy. Tel +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com ORCID 0000-0003-2609-0051

Prof. Gozhenko Anatoly Ivanovich, MD, PhD, DMedSci 65039, Odessa, Kanatnaya street, 92. Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, director of the institute. Phone: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com ORCID 0000-0001-7413-4173

Associate Professor Ivanova Maria Dmitrievna, MD, PhD 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Pathological and Topographic Anatomy, Tel. +38 (044) 483 86 63 E-mail: mesangium88@gmail.com ORCID 0000-0002-7636-1000

Zavalnaya Irina Nikolaevna, 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, assistant of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy. Tel (044) 2846897, E-mail: irazavalna1978@gmail.com ORCID 0000-0002-5541-7351

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 28.08.2021;
одобрена после рецензирования 10.11.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 28.08.2021;
approved after reviewing 10.11.2021;
accepted for publication 01.02.2022.