Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis
Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352 **Journal homepage: https://ukrjnd.com.ua**

Research article

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.10

M. Kolesnyk, N. Stepanova

Post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation: Kolesnyk M, Stepanova N. Post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients. Ukr J Nephr Dial. 2022;1(73):90-98. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.10.

Abstract. *Patients on maintenance dialysis treatment and kidney transplant recipients who survive coronavirus disease 2019 (COVID-19) are at higher risk of post-COVID syndrome compared to the general population. However, a detailed assessment of the causes, features, and clinical outcomes of the post-COVID syndrome in this patients' cohort does not yet been established. In this review, we summarize published research on this issue to use these available data to predict the development, treatment and prevention of the post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients.*

Article history:
Received December 08, 2021
Received in revised form January 30, 2022
Accepted January 30, 2022

Key words: *COVID-19, post-COVID syndrome, dialysis, kidney transplant recipients, risk factors, consequences, treatment.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, 2022. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua

CC BY-SA

© Колесник М. О., Степанова Н. М., 2022

УДК: 616.98-036:578.834]: 616.61-085.38-073.27: 616.61-089.843

М.О. Колесник, Н.М. Степанова

Постковідний синдром у хворих на хронічну хворобу нирок VД та реципієнтів ниркового трансплантату

Державна установа «Інститут нефрології Національної Академії медичних наук України», Київ, Україна

Резюме. *Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) VД та реципієнти ниркового трансплантату, які перенесли коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19), мають більш високий ризик розвитку постковідного синдрому (ПКС) порівняно з загальною популяцією. Однак детальної оцінки причин формування, особливостей перебігу та клінічних наслідків ПКС у цієї когорти пацієнтів поки немає. У цьому огляді ми аналізуємо опубліковані дослідження з проблеми ПКС у хворих на ХХН VД та РНТ для прогнозування розвитку ПКС, його лікування та профілактики.*

Ключові слова: *COVID-19, постковідний синдром, хронічна хвороба нирок VД стадії, реципієнти ниркового трансплантату, фактори ризику, наслідки, лікування.*

Дефініції постковідного синдрому. Постковідний синдром (ПКС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою науково-практичною проблемою, свідченням чого є велика кількість публікацій у провідних фахових журналах та створені у грудні 2020, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) у партнерстві зі Scottish Intercollegiate Guidelines Network та Royal College of General Practitioners клінічні рекомендації [1].

Під ПКС розуміють клінічні прояви, які виникають у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби і не вкладаються у жодну із відомих нозологій. Такий стан може тривати від 5 до 12 тижнів або довше, проявлятись загальною слабкістю, тривалим кашлем, задишкою, втратою смаку та/або нюху, порушенням сну, тривожністю, депресією, головним болем, суглобовим синдромом, випадінням волосся, розладами функцій ендокринної системи, тощо [1-5]. Систематичний огляд, який включав 18251 публікацій встановив, що у 80% пацієнтів загальної популяції, інфікованих SARS-CoV-2, розвивались один або більше симптомів після одужання [6]. Найчастіше спостерігалось п'ять основних симптомів – втомлюваність (58%), головний біль (44%), розлади концентрації уваги (27%), втрата волосся (25%) або задишка (24%). Патологічні зміни легень за даними рентгенографії грудної порожнини або комп'ютерної томографії спостерігалися у 34% пацієнтів [6]. Тим не менш, наразі не існує вичерпного переліку симптомів характерних для ПКС, а їх спектр постійно оновлюється та доповнюється. Більше того, розмежування між довготривалим COVID-19 та ПКС на сьогодні базується лише на тривалості вище зазначених симптомів. Так, відповідно до рекомендацій NICE, симптомний COVID-19 з тривалістю клінічних проявів між 4 та 12 тижнями з моменту початку хвороби вважають довготривалим COVID-19, тоді як ПКС – це наявність клінічних проявів, які зберігаються більше 12 тижнів з моменту початку хвороби [1]. Британські дослідження, у свою чергу, свідчать, що ПКС у кожного п'ятого хворого загальної популяції може тривати протягом 5 тижнів, а у кожного десятого – до 12 тижнів після отримання негативного ПЛР тесту на COVID-19 [7].

Рекомендовані дослідження для пацієнтів з ПКС включають загальний аналіз крові з формулою, функціональні ниркові та печінкові тести, С-реактивний білок, тест толерантності до фізичного навантаження (поява задишки, частота серцевих скорочень та сатурація О2). Крім того, рекомендоване проведення рентгенографії грудної клітки усім пацієнтам через 12 тижнів після перенесеного гострого COVID-19, якщо у них зберігаються респіраторні симптоми [1]. Разом з тим, на сьогодні, опубліковано лише кілька досліджень, які включали оцінку лабораторних даних у пацієнтів з ПКС [8, 9]. Зокрема, Varghese та інші спостерігали лімфопенію у 14% пацієнтів загальної популяції з COVID-19 навіть після 90-денного спостереження [8]. Крім того, автори продемонстрували, що близько 10% пацієнтів мали підвищені значення глюкози, калію, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та кількості тромбоцитів [8]. Mohiuddin Chowdhury зі співаторами, навпаки, визначали лейкоцитоз (16,1%), лімфоцитоз (14,5%) та підвищення протромбінового індексу (25,8%) через 12 тижнів після COVID-19, навіть у відносно молодій когорті пацієнтів [9]. Результати вище наведеного мета-аналізу свідчать, що у 20% хворих загальної популяції ПКС спостерігається підвищений рівень D-димеру, у 11% пацієнтів констатують

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

підвищення мозкового натрійуретичного пептиду, у 8% – С-реактивного білку та феритину сироватки крові, підвищену концентрацію прокальцитоніну та інтерлейкіну-6 мають 4% та 3% пацієнтів, відповідно [6]. Проте, до цих пір залишається незрозумілим чи слід вважати ПКС зміни лабораторних показників без клінічних проявів і чи мають вони бути включені до дефініції ПКС?

Причини розвитку ПКС. Причини, з яких розвивається ПКС залишаються маловивченими [1-5, 10, 11]. Нещодавно опубліковане багатокомпонентне поздовжнє дослідження 309 пацієнтів з COVID-19 від початкового діагнозу до реконвалесценції (через 2-3 місяці), інтегроване з клінічними даними та симптомами хворих, продемонструвало 4 фактори ризику розвитку ПКС: цукровий діабет 2 типу, РНК-емія SARS-CoV-2, вірусемія Епштейн-Барр вірусу та підвищення специфічних аутоантитіл крові – інтерферонів та 5 антинуклеарних антитіл (Ro/SSA, La/SS-B, U1-snRNP, Jo-1, P1), зазвичай асоційованих з системним червоним вовчаком [10]. Автори аналізували зазначені протеомні та метаболічні біомаркери плазми крові на 3 клінічних етапах COVID-19 (гострому, реконвалісценції та у пацієнтів з ПКС) і виявили скоординовану поляризацію імунітету на чотири ендотипи, які асоційовані з кожним клінічним етапом захворювання. Ці імунологічні зв'язки з часом зменшуються, що призводить до різних імунних станів реконвалесцента. Автори стверджують, що раннє виявлення імунологічних предикторів ПКС під час перших ознак COVID-19 може профілактувати розвиток хронічних станів. Наприклад, визначення Епштейн-Барр вірусемії як предиктора ПКС та призначення противірусних засобів на ранніх стадіях захворювання може бути корисним не тільки для лікування COVID-19 у гострому періоді, але і для зменшення ризику розвитку ПКС. Аналогічно, асоціація дефіциту кортизолу у пацієнтів з респіраторною формою ПКС може запропонувати замісну терапію кортизолом у якості потенційного терапевтичного засобу [10].

В іншому проспективному дослідженні, нещодавно опублікованому у Nature Communications, дослідники виявили характерний для ПКС паттерн імуноглобулінів (Ig) M та G [11]. Cervia зі співавторами вивчали зразки крові когорти з 175 SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів під час зараження, а потім спостерігали за 134 учасниками протягом року, збираючи додаткові зразки крові через 6 та 12 місяців та документуючи їх симптоми. Автори визначили, що пацієнти з ПКС, як правило, мали нижчі рівні IgM на початку захворювання та нижчу концентрацію IgG3 через шість та 12 місяців після інфікування, ніж у пацієнтів з COVID-19, в яких ПКС не розвинувся [11].

Окрім продемонстрованих імунологічних особливостей у пацієнтів з ПКС, у науковій літературі активно обговорюється питання впливу кишкової мікробіоти на формування ПКС. Так, Liu зі співавторами у проспективному спостереженні продемонстрували, що склад кишкової мікробіоти на різних клінічних етапах COVID-19 (від першого візиту до 6 місяців) має суттєві відмінності [12]. Автори довели, що склад фекальної мікробіоти під час госпіталізації з приводу COVID-19 був асоційований з подальшим розвитком ПКС [12]. Мікробіом кишківника пацієнтів з ПКС характеризувався вищими рівнями Ruminococcus gnavus, Bacteroides vulgatus та нижчою колонізацією Faecalibacterium prausnitzii. Персистуючий респіраторний симптом корелював з умовно-патогенними кишковими патогенами, а нервово-психічні симптоми та втома – з нозокоміальними кишковими патогенами, включаючи Clostridium innocuum і Actinomyces naeslundii. Найсильніший зв'язок продемонстрований між розвитком ПКС та бактеріями, які продукують бутират, включаючи Bifidobacterium pseudocatenulatum і Faecalibacterium prausnitzii [12]. Цілком можливо, що інфікування SARS-CoV-2 порушує баланс мікробіому/вірому господаря, сприяючи вірулентності патобіонтів та, як і віруси, бактеріальні, грибкові і паразитарні патогени змінюють свою активність, інфікуючи нову тканину та/або центральну нервову систему в умовах імунної дисрегуляції або стресу [13].

Особливості ПКС у хворих на ХХНV Д та реципієнтів ниркового трансплантату. Хворі на ХХНV Д та реципієнти ниркового трансплантату (РНТ) належать до групи високого ризику тяжкого перебігу COVID-19 та формування ПКС [1, 3, 5, 14]. Адже усі вище згадані фактори ризику розвитку ПКС притаманні цій популяції [15-17]. Проте, достеменно невідомо, чи є вплив COVID-19 на хворих цієї когорти унікальним, чи є подібним до сепсису, оскільки деякі дослідження свідчать про подібність симптомів ПКС до наслідків сепсису та гострого дистрес-синдрому [1].

Аналогічно загальній популяції, пацієнти з ХХН VД мають варіабельні клінічні прояви ПКС протягом понад 6 місяців після одужання [4, 18]. Och та інші повідомляють про розвиток ПКС у 81% ГД пацієнтів, які мали один або більше COVID-19асоційованих симптомів через 6 місяців після одужання, а у 53,4% з них були наявні 3 або більше симптомів [18]. Наразі опубліковано лише одне дослідження щодо наслідків COVID-19 у РНТ. У цьому проспективному когортному дослідженні Basic-Jukic зі співавторами визначили, що лише 11,53% із 104 РНТ не мали клінічних симптомів або лабораторних відхилень протягом середнього терміну спостереження 64 днів після одужання [19]. Крім того, через 6 місяців після гострого COVID-19 серйозною проблемою залишалась реактивація вірусів: Епштейна-Барра – у 27% хворих, що вимагало зменшення дози мікофенолату мофетилу у 19% пацієнтів із високим вірусним числом (більше 50,000/мл) та введення вну-

трішньовенного імуноглобуліну (0,5 г/л) у 8,4% пацієнтів із високим вірусним числом поєднаним з гіпогамаглобулінемією [19].

У хворих на ХХН VД найчастіше повідомляється про когнітивні порушення, порушення сну, персистуючу задишку, кашель, біль у м'язах та втому які тривають до 6 місяців [18, 20-22]. Крім того, пацієнти, які лікуються методами діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) та РНТ часто мають прояви депресії. Попередні дослідження продемонстрували наявність депресії у 70% хворих цієї когорти [20]. У РНТ, частота депресії зростає внаслідок наявності страху перед тяжким та тривалим перебігом захворювання та його наслідками [20-22]. Проте, слід зазначити, що близько 26% пацієнтів з ХХН VД мають безсимптомний перебіг ПКС [23].

Наші власні спостереження протягом понад 12 місяців показали, що поширеність клінічних симптомів у пацієнтів з ХХН VД та ПКС була значно нижчою, ніж у загальній популяції, що обумовлено, перш за все, їх наявністю і до інфікування SARS-CoV-2. Проте, майже всі пацієнти (98%) мали певні зміни у рутинних аналізах крові. Окрім класичних біомаркерів COVID-19, таких як лімфопенія та підвищені значення D-димеру, феритину сироватки та С-реактивного білка, ми спостерігали довготривалі порушення коагуляції, гіперглікемію, гіперкаліємію, гіперфосфатемію, різке зниження рівня гемоглобіну, кальцію та ліпопротеїну високої щільності з формуванням атерогенної дисліпідемії навіть у пацієнтів, які мали безсимптомний перебіг COVID-19. Часто такі результати аналізу крові у безсимптомних пацієнтів є єдиною причиною тестування на COVID-19. Цікаво, що ймовірність розвитку цих лабораторних змін не асоціюється з тяжкістю перебігу COVID-19 або наявністю клінічних симптомів після одужання.

Клінічні предиктори ПКС та його наслідки у хворих на ХХН VД та РНТ. Рівень смертності від COVID-19 у хворих на ХХН VД та РНТ варіює за різними даними від 20% до 30%, що в 20 разів вище, ніж у загальній популяції [24-26]. Факторами ризику тяжкого перебігу або летального наслідку COVID-19 у цієї когорти пацієнтів є старший вік, чоловіча стать, тривалість діалізу, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ожиріння та хронічне запалення (імунодефіцитний стан) [27, 28]. В англійському дослідженні за участю понад 17 мільйонів осіб, продемонстровано, що РНТ та пацієнти, які лікуються ДНЗТ мали найвищий ризик смерті від COVID-19 [29]. Разом з тим, більшість повідомлень про COVID-19-асоційовану смертність у хворих на ХХН VД та РНТ обмежується часом первинної госпіталізації або першими 4 тижнями після встановлення діагнозу [24, 30, 31] і лише поодинокі дослідження присвячені аналізу смертності після 4 тижнів інфікування. Так, Basic-Jukic та інші встановили, що наявність цукрового діабету та зниження функції алотрансплантату до інфікування SARS-CoV-2 незалежно асоціювались з розвитком ПКС у РНТ [19].

Carriazo зі співавторами аналізували смертність інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та асоційовані з нею фактори ризику протягом 1 року спостереження [32]. Дослідники встановили, що більшість летальних випадків (70%) відбулися після виписки, особливо протягом перших 3 місяців і лише 39% ГД пацієнтів мали IgG проти SARS-CoV-2 через 12 місяців після інфікування. За даними цього спостереження низький вихідний рівень Hb та висока концентрація СРБ до інфікування були асоційовані з вищою 3-місячною та 1-річною смертністю [32].

У іншому спостережені ГД когорти за участю 248 пацієнтів визначено, що старший вік, супутні коморбідні захворювання та попереднє імуносупресивне лікування були асоційовані зі смертністю протягом перших 30 днів [33]. Довготривале спостереження (медіана 180 днів) 189 пацієнтів, які вижили після гострої фази COVID-19, засвідчило розвиток ПКС у 30 (16%) ГД пацієнтів, включаючи 12 летальних випадків (6%) через у середньому 78 днів після інфікування [33]. Крім того, автори виявили кахексію у 13% інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів та продемонстрували, що гіпоальбумінемія до інфікування була асоційована з розвитком кахексії, яка визначалась втратою понад 10% сухої ваги [33]. Зниження ваги тіла та хронічне перевантаження рідиною у ГД пацієнтів були визначені незалежними предикторами смертності протягом 6 місяців після інфікування SARS-CoV-2 і польськими дослідниками [18]. Крім того, автори повідомляють, що лише незначна частина пацієнтів відчувала покращення якості їхнього життя через 6 місяців спостереження [18].

Лікування ПКС у хворих на ХХН VД та РНТ. Для тяжких пацієнтів хворих на ХХН VД із ПКС можуть застосовуватись три різні види постійного ГД: постійний вено-венозний ГД, постійна вено-венозна гемофільтрація та постійна вено-венозна гемодіафільтрація, однак перевагу слід надавати постійному вено-венозному ГД та постійній вено-венозній гемодіафільтрації, оскільки застосування цих методів дає найменшу частоту тромбоутворення у діалізному контурі (враховуючи стан гіперкоагуляції у пацієнтів із COVID-19). Загалом принципи постійної ДНЗТ базуються на рекомендаціях KDIGO [16]. У критичних ситуаціях застосовується високопоточна гемодіафільтрація з метою виведення медіаторів запалення; рекомендована доза > 35 мл/кг/год [27].

Хоча KDIGO [34] підкреслює переваги застосування регіонарної цитратної антикоагуляції перед гепарином (якщо немає протипоказів), цитратна антикоагуляція не рекомендується, якщо цей протокол регулярно не застосовується у медично-

му закладі [35, 36]. Мета-аналіз, в якому порівнювалася ефективність застосування гепаринової та цитратної антикоагуляції у разі постійних методик ДНЗТ у пацієнтів з COVID-19, продемонстрував їх однакову ефективність, але цитратна антикоагуляція асоціювалась з достовірно нижчим ризиком кровотеч, тому її рекомендовано застосовувати у пацієнтів з високим ризиком кровотеч [35].

У разі застосування інфузії нефракціонованого гепарину, цільовий протромбіновий час плазми (ПТЧП) складає звичайно 60–80 с [35, 36]. Пацієнтам із тромбоцитопенією або МНО > 1,5 антикоагуляція не рекомендована [35, 36]. У деяких дослідженнях за наявності гепарин-індукованої тромбоцитопенії рекомендують застосовувати аргатробан, прямий інгібітор тромбіну, який продемонстрував свою ефективність та безпечність у ГД пацієнтів [37].

Визначення доз лікарських засобів для лікування COVID-19 у пацієнтів, які лікуються ДНЗТ є складним – слід визначити % видалення лікарського засобу крізь екстракорпоральну мембрану з урахуванням залишкової функції нирок, змін об'єму розподілу та коефіцієнту зв'язування з білками [38]. Виведення лікарських засобів під час постійної ДНЗТ залежить від їх фізикохімічних та фармакокінетичних властивостей (молекулярної маси, об'єму розподілу, коефіцієнта зв'язування білків). Гідрофільні антивірусні лікарські засоби (фавіпіравір та ремдесівір) легко виводяться із циркуляції під час постійної ДНЗТ [38]. Ремдесівір має низьку молекулярну масу і легко виводиться із циркуляції, тому його слід застосовувати у більш високих дозах. Здавалося б, що фавіпіравір, який має низьку молекулярну масу та помірне зв'язування з білком, мав би легко виводитися із циркуляції за допомогою постійної ДНЗТ, але дослідження продемонстрували, що об'єм розподілу фавіпіравіру та швидкість його елімінації у діалізних пацієнтів не відрізняються від здорових, тому корекція дози не потрібна [39]. З іншого боку, допінавір/ритонавір та азитроміцин мають високу здатність зв'язуватися із білками плазми та великий об'єм розподілу, що утруднює їх виведення за допомогою постійної ДНЗТ [39, 40].

Загалом, підчас постійної ДНЗТ виводяться майже усі лікарські засоби з низькою молекулярною масою, які не зв'язуються з білками; разом з тим, розрахунковий кліренс для лікарських засобів, які зв'язуються з білками, визначається на основі незв`язаної фракції. Анальгетики, снодійні, вазопресори та інотропи у разі ДНЗТ для пацієнтів з ПКС слід титрувати до досягнення бажаного ефекту [39, 40].

Значна кількість пацієнтів з ПКС потребує довготривалого спостереження, протягом якого ефективна корекція симптомів у свою чергу призводить до суттєвого поліпшення стану та покращення наслідків. Фізична реабілітаційна терапія також відіграє важливу роль у поліпшенні фізичного здоров'я та зменшенні частоти очікуваних несприятливих наслідків [39, 41, 42]. До таких реабілітаційних заходів відносять кардіореспіраторний фітнес, м`язовоскенетну реабілітацію, фізичну активність протягом доби та когнитивну реабілітаційну терапію [39, 41-43].

Метою реабілітації в контексті кардіопульмональних ускладнень SARS-CoV-2 є посилення системної антиоксидантної відповіді з метою модулювання запалення, викликаного вірусом, та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, що досягається шляхом фізичних вправ, серед яких можуть бути: аеробні, респіраторні, вправи на спротив та інтервальні тренування [41-43].

Пацієнти ХХН ВД та ПКС мають високу частоту м'язоскелетних розладів (саркопенія, дінапенія, білково-енергетична недостатність, кахексія та м'язева слабкість). Кардіопульмональні тренувальні програми, нейром'язева електрична стимуляція можуть потенційно покращити стан м'язів у таких пацієнтів [44, 45]. Вправи слід починати якомога раніше, ще в гострому періоді, реабілітаційні програми мають включати пасивну реабілітацію, мобілізацію у ліжку, ранні підйоми, ізометричні вправи під контролем клінічних параметрів [41, 44, 45]. Такі тренування мають продовжуватись після виписки; телемедицина підвищує ефективність домашньої реабілітації цієї когорти хворих [41].

Взаємозв'язок між психологічним та фізичним здоров'ям вимагає доповнювати заходи з кардіопульмональної та м'язевосклелетної реабілітації заходами з когнітивної реабілітації [46, 47]. Окрім соматичних симптомів SARS-CoV-2, карантин та мінімальний контакт із сім'єю і друзями можуть викликати психосоматичну нестабільність. Це може призвести до когнітивного дефіциту, пов'язаного із порушеннями здатності до прийняття рішень, вирішення проблем, пам'яті, уваги та емоційного контролю. Доказами когнітивних порушень у пацієнтів ХХН ВД і ПКС є результати релевантних психологічних тестів, зокрема Continuous Performance Test [47]. Етіологія нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів з ПКС є комплексною та багатофакторною: прямий вплив інфекції, цереброваскулярні порушення (включаючи гіперкоагуляційні стани), гіпоксія, побічні ефекти лікарських засобів та страхи, пов'язані з вірогідністю розвитку потенційно смертельних ускладнень [6, 46]. У разі наявної когнітивної дисфункції, пацієнтам має призначатись когнітивна реабілітаційна терапія (КРТ), яка включає підходи, здатні відновлювати та покращувати когнітивні здібності (мнемонічні прийоми, записники для пам'яті). Когнітивна реабілітаційна терапія може проводитися за допомогою засобів телемедицини, що є особливо важливим в умовах карантину [47]. У таблиці 1 наведені фізично-реабілітаційні рекомендації для пацієнтів, які лікуються ДНЗТ.

Таблиця 1

Постковідні реабілітаційні рекомендації для пацієнтів з ХХН VД [41]

	Вправи	Об єм	Інтенсивність	Частота
Кардіопульмональні	Аеробні вправи (протягом 3 тижнів)	До 150 хв/ тиждень	Слабка та/ або середня інтенсивність (50–70% ЧССmax)	3-тижневі сесії
	Дихальні вправи (протягом 5 тижнів)	3–5 підходів до 10 повторів за добу	30% пікового інспіраторного тиску	5-тижневі сесії
М язоскелетні	Вправи на опір (протягом 2 тижнів)	8–10 підходів по 12–15 повторів за тиждень	4–7 за OMNI-RES шкалою; 50–70% за 1 повтор	2-тижневі сесії
Когнітивні	Когнітивна реабілітаційна терапія (щоденна КРТ із щотижневою професійною підтримкою за допомогою телемедицини)	15 -30 хв	Залежно від когнітивного порушення	Щоденно

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; OMNI-RES - OMNI шкала вправ на опір.

Проте, слід зазначити, що більшість доказів ефективності сучасних реабілітаційних програм із ПКС отримано на основі їх застосування для пацієнтів загальної популяції, оскільки для хворих на ХХН, тим більше для пацієнтів, які лікуються ДНЗТ, даних бракує [6, 41, 42]. Daynes зі співавторами продемонстрували, що 6-тижнева реабілітаційна програма для таких хворих, яка складалась з аеробних, силових вправ, когнітивно-реабілітаційної терапії, зменшувала прояви втомлюваності, задишки, підвищували здатність виконувати фізичні вправи та сприяла покращенню когнітивних функцій [41]. Liu та інші продемонстрували, що 6-тижнева респіраторна реабілітаційна програма покращувала респіраторну функцію, якість життя та зменшувала прояви стурбованості [48]. Обидва дослідження не виявили побічних ефектів реабілітаційних програм та довели їх безпечність та ефективність для поліпшення фізичного стану пацієнтів [41, 48]. Базуючись на даних загальної популяції, Ribeiro S. Зі співавторами вважають, що аналогічний підхід може бути застосований у пацієнтів з ХХН, включаючи тих, які лікуються ДНЗТ, оскільки вони мають значно глибші кардіопульмональні, м'язевоскелетні та когнітивні розлади, ніж хворі загальної популяції [41]. Однак у цієї категорії пацієнтів програми реабілітації доцільно здійснювати забезпечивши:

- Kt/V > 1,2 для ГД пацієнтів [34];
- збільшення маси тіла у міждіалізний період не більше ніж на 4 кг [42];
- цільовий рівень Hb [34];
- відсутність диселектролітемії (гіпо-/гіперкаліємії, гіпо-/гіперкальціємії, гіпо-/гіпермагніємії, гіпо-/гіперфосфатемії) [42];
- вчасне виявлення плеврального випоту, легеневої гіпертензії, та/або периферичних набряків [42].

Дані щодо медикаментозного супроводу пацієнтів з ХХН VД та РНТ є поодинокими та базуються, як правило, на ретроспективних спостереженнях гострого періоду COVID-19. На нашу думку, застосування лікарських засобів у пацієнтів з ПКС має бути обгрунтованим конкретною клінічною ситуацією і виходити з результатів регулярного клініко-лабораторного обстеження. Проте, зрозуміло, що найкращий спосіб лікування ПКС є його профілактика. Так, 2 нещодавніх дослідження продемонстрували, що ризик ПКС може бути знижений після вакцинації. Перше дослідження, проведене в Ізраїлі на когорті 3000 осіб загальної популяції визначило статистично значуще зниження ризику розвитку ПКС у повністю вакцинованих пацієнтів до інфікування SARS-CoV-2 [49]. Друге дослідження, проведене Управлінням національної статистики Великобританії за участю 6000 осіб, показало зниження імовірності ПКС на 41% після вакцинації [50].

Висновки. ПКС є серйозною загрозою для хворих на ХХН VД та РНТ, що диктує необхідність подальшого глибокого вивчення патогенезу та спектру постковідних наслідків у обох категорій хворих, створення технологій їх лікування та профілактики. Хворі на ХХН VД та РНТ з ПКС повинні моніторуватись мультидисциплінарною ко-

мандою кардіоіопульмональної, м'язевоскелетної та когнітивної реабілітації, що може зменшити негативні клінічні прояви та наслідки ПКС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М.О.: ідея роботи, аналіз літературних джерел та написання статті;

Степанова Н.М.: аналіз літературних джерел, літературне редагування та оформлення рукопису до друку.

Література (References):

1. *Venkatesan P.* NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
2. *Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against* COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
3. *Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, P rez-S ez MJ, et al.* COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. Am J Transplant. 2020;20(11):3140-3148. doi: 10.1111/ajt.16185.
4. *Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al.* Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2020;31(7):1409-1415. doi: 10.1681/ASN.2020040470.
5. *Yende S, Parikh CR.* Long COVID and kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2021;17(12):792-793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3.
6. *Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al.* More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021;2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
7. *Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al.* The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. 2020;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.
8. *Varghese J, Sandmann S, Ochs K, Schrempf IM, Fr mmel C, Dugas M, et al.* Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. Sci Rep. 2021;11(1):12775. doi: 10.1038/s41598-021-91270-8.
9. *Mohiuddin Chowdhury ATM, Karim MR, Ali MA, Islam J, Li Y, He S.* Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:663670. doi: 10.3389/fmed.2021.663670.
10. *Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al.* Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. Cell. 2022; doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
11. *Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al.* Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. Nat Commun. 2022;13(1):446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1.
12. *Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, Zhang F, Li AYL, Lu W, Hui DS, Chan PK, Chan FKL, Ng SC.* Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. Gut. 2022:gutjnl-2021-325989. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
13. *Proal AD, VanElzakker MB.* Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. Front Microbiol. 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
14. *Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M.* COVID-19 infection in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2020;97(6):1076-1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
15. *Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebed L.* Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. Korean J Intern Med. 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
16. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al.* Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
17. *Stepanova N.* Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. Front Pharmacol. 2021;12:692429. doi:10.3389/fphar.2021.692429.
18. *Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A et al.* Persistent post-covid-19 syndrome in hemodialyzed patients—a longitudinal cohort study from the North of Poland. J Clin Med. 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
19. *Basic-Jukic N, Juric I, Furic-Cunko V, Katalinic L, Radic J, Bosnjak Z, et al.* Follow-up of renal transplant recipients after acute COVID-19-A prospective cohort single-center study. Immun Inflamm Dis. 2021;9(4):1563-1572. doi: 10.1002/iid3.509.

20. *Voorend CGN, van Oevelen M, Nieberg M, Meuleman Y, Franssen CFM, Joosten H, et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on symptoms of anxiety and depression and health-related quality of life in older patients with chronic kidney disease. BMC Geriatr. 2021;21(1):650. doi: 10.1186/s12877-021-02593-0.
21. *Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC, Berger SP, Bakker SJL, van Zuilen AD, et al.* A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. Am J Transplant. 2021;21(12):3936-3945. doi: 10.1111/ajt.16742.
22. *Bruchfeld A.* The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. Nat Rev Nephrol. 2021;17(2):81-82. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4.
23. *Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, Mehta K.* Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. Indian J Nephrol. 2021;31(5):442-448. doi:10.4103/ijn.IJN_377_20.
24. *Chen CY, Shao SC, Chen YT, Hsu CK, Hsu HJ, Lee CC, et al.* Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients. Healthcare (Basel). 2021;9(1):47. doi: 10.3390/healthcare9010047.
25. *Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al.* Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. J Am Soc Nephrol. 2020;31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
26. *Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Yoshihiro O, Hanafusa N, et al.* Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. Ren Replace Ther. 2021;7(1):59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.
27. *Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C, et al;* Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1003-e1017. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
28. 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. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(1):87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314.
29. *Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
30. *Turgutalp K, Ozturk S, Arici M, Eren N, Gorgulu N, Islam M, et al.* Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19. BMC Nephrol. 2021;22(1):29. doi: 10.1186/s12882-021-02233-0.
31. *Smolander J, Bruchfeld A.* The COVID-19 Epidemic: Management and Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Stockholm, Sweden. Kidney Blood Press Res. 2021;46(2):250-256. doi: 10.1159/000514268.
32. *Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al.* Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study, Clinical Kidney Journal, 2021;sfab248, doi: 10.1093/ckj/sfab248
33. *Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al;* HD-CovIDF Study Group. Treatment impact on COVID-19 evolution in hemodialysis patients. Kidney Int. 2020 Oct;98(4):1053-1054. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.010.
34. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
35. *Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW.* Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2012;59(6):810-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030.
36. *Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, Chenna A, Naramala S, Madhira BR.* COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. J. Clin. Med. Res. 2020;12(5):276–285. doi: 10.14740/jocmr4160.
37. *Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H.* Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Crit Care Med. 2009;37(1):105-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181932394.
38. *Chaijamorn W, Rungkitwattanakul D, Nuchtavorn N, Charoensareerat T, Pattharachayakul S, Sirikun W, et al.* Antiviral Dosing Modification for Coronavirus Disease 2019-Infected Patients Receiving Extracorporeal Therapy. Crit Care Explor. 2020;2(10):e0242. doi: 10.1097/CCE.0000000000000242.
39. *Moradian ST, Parandeh A, Khalili R, Karimi L.* Delayed Symptoms in Patients Recovered from COVID-19. Iran J Public Health. 2020 Nov;49(11):2120-2127. doi: 10.18502/ijph.v49i11.4729.
40. *Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, Ge L, Hou L, Wang Q, et al.* A Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation. Kidney Int Rep. 2021;6(1):24-45. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.023.

41. *Ribeiro HS, Rodrigues AE, Cantuária J, Inda-Filho A, Bennett PN.* Post-COVID-19 rehabilitation: a special look at chronic kidney disease patients. Ren Replace Ther. 2021;7(1):33. doi: 10.1186/s41100-021-00355-7.
42. *Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ.* Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. Chron Respir Dis. 2021;18:14799731211015691. doi: 10.1177/14799731211015691.
43. *Moro T, Paoli A.* When COVID-19 affects muscle: effects of quarantine in older adults. Eur J Transl Myol. 2020 Jun 17;30(2):9069. doi: 10.4081/ejtm.2019.9069.
44. *Smart NA, Williams AD, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, et al.* Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. J Sci Med Sport. 2013;16(5):406-11. doi: 10.1016/j.jsams.2013.01.005.
45. *Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR.* Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. Nephron. 1986;42(1):47-51. doi: 10.1159/000183632.
46. *Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al;* Northwell COVID-19 Research Consortium and the Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
47. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. J Psychiatr Res. 2020;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
48. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract. 2020;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
49. *Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Jabal KA, et al.* Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021; preprint: medRxiv 2022.01.05.22268800; doi: 10.1101/2022.01.05.22268800.
50. Office for National Statistics. Self-reported long COVID after two doses of a coronavirus (COVID-19) vaccine in the UK: 26 January 2022. [Internet]. Available at : https://www.ons.gov.uk/releases/selfreportedlongcovidafterdoublecoronaviruscovid19vaccination.