



Особенности комплексного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): методические рекомендации по ведению стационарных пациентов

Молочков А.В. • Терпигорев С.А. • Белоусова Е.А. • Ватазин А.В. • Древаль А.В. • Зулькарнаев А.Б. • Каратеев Д.Е. • Кильдюшевский А.В. • Котов С.В. • Куликов Д.А. • Лихванцев В.В. • Овезов А.М. • Огнева Е.Ю. • Смирнова Е.В. • Фаенко А.П. • Филипповская Ж.С. • Фомин А.М.

NB

Клиническая картина COVID-19 характеризуется поражением многих органов и систем организма, что необходимо учитывать при разработке терапевтической стратегии. В предлагаемых материалах представлена научно обоснованная информация об особенностях ведения пациентов с COVID-19.

Предлагаемые рекомендации обобщают информацию по некоторым вопросам лечения

пациентов с COVID-19 и носят научно-информационный характер¹. При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 необходимо руководствоваться Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которые выпускаются и регулярно обновляются Министерством здравоохранения Российской Федерации.

ВВЕДЕНИЕ

Общие симптомы COVID-19 (инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2) относительно неспецифичны и похожи на другие распространенные вирусные инфекции, поражающие дыхательную систему, – жар, кашель, миалгия и одышка. Клинические проявления вирусного заболевания варьируют от легкой формы с неспецифическими объективными и субъективными проявлениями острого респираторного заболевания до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью и септическим шоком. Предположительно, чрезмерная реакция иммунной системы, которая приводит к аутоагрессии к тканям легких, может быть причиной наиболее тяжелых случаев острого респираторного дистресс-синдрома. Есть также сообщения о бессимптомном течении инфекции. Исследования в этом направлении ведутся во всем мире

¹ Рекомендации подготовлены экспертной комиссией ученого совета ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского по проблемам новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и утверждены решением ученого совета ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 6 от 25.05.2020).

с целью выяснения реальной распространенности заболевания и истинного показателя смертности.

В настоящее время все усилия по борьбе с коронавирусом направлены на противоэпидемические мероприятия и создание новых противовирусных лекарственных средств и вакцин. Последние могут иметь решающее значение, однако появятся в лучшем случае лишь к концу 2020 года. В отсутствие этиотропного лечения важное значение приобретает патогенетическая терапия – терапия, направленная на ключевые факторы патогенеза критических состояний, возникающих у пациентов.

В текущем документе рассмотрены особенности симптоматики и лечения COVID-19 в контексте эндокринных и метаболических нарушений, поражений нервной системы, кожных проявлений, а также описаны методы экстракорпоральной гемокоррекции, применяемые для лечения у пациентов с COVID-19.

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДРУГИМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

Инфекция COVID-19 и сахарный диабет

Повышенный риск заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом в связи с инфекцией COVID-19

Пожилые люди и люди с серьезными хроническими расстройствами, например, с заболеваниями сердца, легких и сахарным диабетом, подвергаются наибольшему риску развития осложнений, вызванных инфекцией COVID-19. Хроническая гипергликемия оказывает негативный эффект на функцию иммунной системы, повышает риск заболеваемости и смертности от любой инфекции, в том числе и COVID-19, особенно на фоне осложнений сахарного диабета. Во время пандемии гриппа А (H1N1) наличие сахарного диабета в три раза повышало риск госпитализации, и в четыре раза – риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии после госпитализации. Среди случаев смерти от COVID-19 в провинции Ухань (Китай) основные сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию (53,8%), сахарный диабет (42,3%), болезни сердца (19,2%) и инсульт (15,4%). По новым данным, COVID-19 потенцирует повреждение миокарда и превращает фоновые нарушения сердечного ритма в новый фактор риска тяжелых осложнений и ухудшения прогноза.

Среди подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в Китае к 11 февраля 2020 г. общая смертность была 2,3%. Эти данные относятся в основном к госпитализированным пациентам. Что касается людей без каких-либо заболеваний, уровень смертности в Китае составляет 0,9%.

Данные о числе бессимптомных случаев отсутствуют, так как в большинстве стран сплошной лабораторный скрининг на COVID-19 не проводился. Предполагается, что распространенность COVID-19 в популяции высокая или очень высокая, и в дальнейшем показатели смертности будут уточнены. Тем не менее смертность на фоне сердечно-сосудистых заболеваний составляет 10,5%, сахарного диабета – 7,3%, а при хронических болезнях дыхательных путей, артериальной гипертензии и рака в каждом случае повышается на 6%. Среди людей в возрасте 60 лет и старше регистрируют следующие показатели смертности: 14,8% в группе старше 80 лет, 8% – в группе 70–79 лет, 3,6% – 60–69 лет. По сравнению с пациентами, не пребывающими в отделении реанимации и интенсивной терапии, критически больные пациенты – более старшего возраста (66 лет, а не 51 год, как обычно) и имеют больше сопутствующих заболеваний (72%, а не 37%, как обычно). Уровень смертности в мире зависит от региона, и эта информация все еще не всегда доступна, а данные сопоставимы.



Алгоритм лечения в стационаре больных сахарным диабетом с COVID-19

На момент поступления в стационар

Общие особенности

- У пациентов с инфекцией COVID-19 повышен риск развития гипергликемии с кетонемией, в том числе:
 - ✓ у больных сахарным диабетом 2-го типа риск кетоацидоза повышается, если они получают ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2; глифлозины);
 - ✓ у больных с впервые диагностированным сахарным диабетом.
- Заболевание COVID-19 предрасполагает к атипичным проявлениям неотложных диабетических состояний (например, смешанный диабетический кетоацидоз + гиперосмолярное гипергликемическое состояние).

Нетяжелый больной

- При поступлении каждому пациенту с симптомами COVID-19 измеряют уровень глюкозы крови, даже тем больным, у которых ранее диагноз сахарного диабета не устанавливался.
- Кетоны измеряют:
 - ✓ у всех пациентов с сахарным диабетом на момент поступления;
 - ✓ у всех пациентов с уровнем глюкозы при поступлении более 12 ммоль/л.
- У всех поступающих в стационар больных отменяют НГЛТ-2 (глифлозины) и метформин и назначают инсулин, если ранее больной его не получал. При сахарном диабете 2-го типа и гликемии не выше 12 ммоль/л можно назначить для старта пролонгированный инсулин 24-часового действия 6–8 Ед в сутки (Туджео, Лантус), а если 12-часового действия – по 4–6 Ед 2 раза в сутки (НПХ-инсулины).
- При сохранении кетоза несмотря на лечение в соответствии со стандартными протоколами рассматривают применение 5–10% глюкозы.

Тяжелый больной

- Потребность в жидкости может быть повышенной у пациентов с диабетическим кетоацидозом или в гипергликемическом гиперосмолярном состоянии и с признаками «легочной утечки» или миокардита.
- После восстановления объема циркулирующей крови частоту замещения жидкости можно скорректировать при наличии проявлений «легочной утечки» или миокардита.
- Ранняя консультация с эндокринологом.
- Раннее подключение специалистов по интенсивной терапии.

Все отделения стационара

- При необходимости гипергликемия устраняется постоянной внутривенной инфузией инсулина инфузوماتом. Если инфузومات для введения инсулина отсутствует, так как требуется для других целей (например, для седации в условиях отделения интенсивной терапии), вводится инсулин короткого действия подкожно в комбинации с пролонгированным инсулином по стандартной схеме (*проконсультируйтесь с эндокринологом!*).
- Для управления гликемией можно использовать альтернативный непрерывному внутривенному введению инсулина режим подкожных инъекций инсулина в случаях:
 - ✓ некритически высокой гипергликемии (менее 20 ммоль/л);
 - ✓ легкого диабетического кетоацидоза.
- Привлекать эндокринолога для лечения больных сахарным диабетом.

Отделение интенсивной терапии

- Высокая инсулинорезистентность наблюдается у лиц с сахарным диабетом 2-го типа на фоне COVID-19 в условиях отделения интенсивной терапии.
- Возможно, потребуется изменить протокол внутривенной инфузии инсулина, так как вместо обычной дозы 4 Ед/ч может потребоваться повышение дозы инсулина, в некоторых случаях до 20 Ед/ч.
- Пациентов часто кормят в положении лежа ничком, поэтому возможно случайное прерывание питания, не замеченное персоналом, что ведет к «неожиданному» возникновению гипогликемии.

Алгоритм оказания медицинской помощи больному диабетом с COVID-19

Шаг 1. Оценить общее состояние пациента. Примечание: одышка также может возникать на фоне метаболического ацидоза (диабетического кетоацидоза).

Шаг 2. Обеспечить исследование гликемии у всех вновь поступивших пациентов с симптомами COVID-19, даже если у больного диагноз диабета не ставился.

Шаг 3

- Измерить уровень глюкозы всем пациентам с симптомами COVID-19, проверять кетоны при установленном диагнозе сахарного диабета или уровне глюкозы крови выше 12 ммоль/л.
- Отменить ингибитор НГЛТ-2 (канаглифлозин / дапаглифлозин / эмпаглифлозин / эртуглифлозин) и метформин у всех пациентов с диабетом.
- Решить вопрос о безопасности продолжения лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина, нестероидными противовоспалительными средствами.

Шаг 4. Оценить показатели гликемии:

- ✓ глюкоза крови < 4 ммоль/л – у больного гипогликемия, устраняется по стандартизированной схеме;
- ✓ глюкоза \geq 12 ммоль/л или установленный сахарный диабет, *переходите к шагу 5.*

Шаг 5

5.1. Первичные диагнозы, которые нужно учесть в **срочном** порядке.

- Диабетический кетоацидоз – уровень глюкозы > 11 ммоль/л (или сахарный диабет в анамнезе), кетоны крови 3 ммоль/л и более, либо кетоны мочи +2 и более и рН ниже 7,3, либо бикарбонат ниже 15. *Примечание:* при кетозе, ассоциированном с приемом ингибитора НГЛТ-2 или с беременностью, уровень глюкозы может быть в норме.
- Гипергликемическое гиперосмолярное состояние – уровень глюкозы 30 ммоль/л и более, осмоляльность сыворотки ($[(2 \times \text{Na}) + \text{глюкоза} + \text{мочевина}]$ выше 320 мОсм/кг и рН > 7,3).

Если есть подтверждение хотя бы одного показателя из вышеперечисленных, следуйте алгоритмам лечения этих состояний (диабетический кетоацидоз или гипергликемическое гиперосмолярное состояние). Как можно раньше подключите эндокринолога к обсуждению тактики лечения, так как может потребоваться изменение стандартного режима инфузионной терапии. *Примечание:* если больной не находится на помповой инсулинотерапии, никогда не прекращайте введение базального инсулина у лиц с известным диагнозом сахарного диабета, так как риск развития диабетического кетоацидоза высок на фоне COVID-19!

5.2. Другие неотложные причины гипергликемии, которые нужно учитывать.

- Впервые выявленный сахарный диабет 1-го или 2-го типа.
- Сепсис (например, обусловленный COVID-19 или инфекцией стоп).
- Пропущено/отложено стандартное лечение диабета (например, проблемы с инсулиновой ручкой или индивидуальной инсулиновой помпой).



- Признаки неконтролируемого диабета / ненадлежащего режима терапии (проверить последние показатели HbA1c).
- Использование пероральных стероидов.

Постоянно высокий уровень глюкозы крови может требовать частого подкожного или внутривенного постоянного (инфузомат) введения короткого инсулина. Если инфузомат для внутривенного введения инсулина отсутствует, обратиться к альтернативному подкожному введению инсулина.

Во всех случаях, когда вы не уверены в диагностике и/или тактике лечения, как можно раньше обращайтесь за рекомендациями к эндокринологу или строго следуйте утвержденным алгоритмам лечения диабета.

Другие рекомендации при сочетании диабета и COVID-19

Рекомендации по уровню кетонов крови

Кетоны крови менее 0,6 ммоль/л = БЕЗОПАСНЫЙ уровень.

Кетоны крови 1,5–2,9 ммоль/л = повышенный риск диабетического кетоацидоза.

- Замещение жидкости внутрь или внутривенно.
- Если уровень глюкозы выше 16 ммоль/л, решить вопрос о введении короткого инсулина: ориентировочно, 1 Ед инсулина снижает уровень глюкозы крови примерно на 1–3 ммоль/л. Повторная проверка гликемии через 2 часа.

При уровне кетонов крови 3 ммоль/л или выше проверить pH и уровень бикарбоната (газы венозной крови). Диабетический кетоацидоз доказан, если высокий уровень кетонов сопровождается следующим:

- ✓ уровень глюкозы крови выше 11 ммоль/л (или сахарный диабет в анамнезе)
- и
- ✓ pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15.

Примечание: на фоне кетоза уровень глюкозы может быть ниже 11 ммоль/л в случае, когда пациент принимает ингибитор НГЛТ-2 или при беременности и/или тяжелой инфекции COVID-19 («голодный кетоз»).

Рекомендация по инсулинотерапии

- Всегда спрашивайте у пациента, получает ли он инсулин.
- Всегда больному диабетом с COVID-19 продолжайте терапию базальным длительно действующим инсулин или назначайте его.
- Пациентам в тяжелом состоянии и без нормального питания должна проводиться внутривенная инфузия инсулина через инфузомат.
- Если инфузомат для внутривенного введения инсулина отсутствует, свяжитесь с эндокринологом или следуйте стандартным рекомендациям по инсулинотерапии подкожными инъекциями инсулина.
- Всем больным диабетом с COVID-19 назначается инсулинотерапия, если ранее они ее не получали. Проконсультируйтесь с эндокринологом по схеме лечения или следуйте стандартам инсулинотерапии.

Пациенты на помповой инсулинотерапии

- Если пациенты не способны самостоятельно контролировать свою инсулиновую помпу и нет возможности немедленной консультации специалиста по помповой инсулинотерапии, начинайте болюсное подкожное введение базального инсулина, затем удалите помпу и храните ее в безопасном месте. В зависимости от гликемии перед едой вводится подкожно короткий инсулин.
- Если требуется подкожный режим инсулинотерапии и нельзя выяснить общую суточную дозу инсулина на помпе, будет безопасно сделать следующее: вычислить общую дневную дозу инсулина из расчета 0,5 Ед/кг массы тела и ввести половину общей дозы в виде базального/продолжительного

инсулина, а еще половину – в качестве болюса / короткого инсулина, распределив ее на основные приемы пищи. Например, $0,5 \text{ Ед/кг} \times 60 \text{ кг} =$ общая дневная доза инсулина составляет 30 Ед. Вводят половину дозы (15 Ед/сут) в виде базального инсулина и 15 Ед/сут – в виде болюса (ориентировочно по 5 Ед в каждый из трех основных приемов пищи).

- Убедитесь, что помпа отключена после подкожной инъекции базального инсулина.
- Устройство непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) и Freestyle Libre (FSL) можно оставить на пациенте, но традиционный капиллярный мониторинг глюкозы глюкометром все еще будет необходим.
- Перед магнитно-резонансной томографией необходимо снимать инсулиновую помпу, устройства непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) и устройство FreeStyle Libre (FSL).

Рекомендации по поводу стоп

- *Всегда* требуется исключать острую инфекцию стоп (может быть источником сепсиса) или критическую ишемию нижних конечностей.
- *Всегда* предусматривать защиту кожи стоп от инфекции, пролежней, избегать ее травм.
- Принять меры по поводу острого поражения стоп по стандартным алгоритмам ведения диабетической стопы.

COVID-19 и другие эндокринные и метаболические нарушения

Ожирение

В целом, обширных и научно обоснованных данных о течении COVID-19 у больных ожирением нет. Вместе с тем сообщается, что у молодых больных с морбидным ожирением может развиваться деструктивный альвеолит с дыхательной недостаточностью, приводящий к смерти (опыт отделения помощи больным COVID-19 в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, в частности). В настоящее время никакого доказательного объяснения этому нет, хотя можно предположить, что определенный вклад при морбидном ожирении вносят синдром апноэ, а также дисфункция сурфактанта. Помимо этого ухудшение гликемического контроля сопровождается нарушением дыхательной функции и, следовательно, может способствовать ухудшению прогноза при частом сочетании ожирения и диабета. Таким образом, можно ожидать, что больные с ожирением, особенно морбидным, предрасположены к более тяжелому течению COVID-19.

Синдром пониженного питания (истощение)

В случае признаков истощения (пониженного питания) риск ухудшения общего состояния на фоне COVID-19 связан с тем, что потребность в энергетических субстратах на фоне инфекции возрастает, а их ресурсы в организме истощенного больного резко снижены. У этих пациентов также наблюдается пониженный аппетит, что способствует отрицательному нутритивному балансу. Госпитализированным пациентам с истощением рекомендуется диета с высоким содержанием питательных веществ, в том числе с высоким содержанием белка (2–3 приема в день, не менее 18 г белка на прием.) Адекватное добавление витамина D рекомендуется, в частности, в районах с большой распространенностью гиповитаминоза D и в связи с сокращением солнечной экспозиции (к таким районам относится и Московская область). При невозможности обеспечить достаточный уровень питания на фоне обычной диеты рекомендуется вспомогательное или полное энтеральное питание. В случае если энтеральное питание невозможно ввиду поражения желудочно-кишечного тракта, назначается парентеральное питание, что улучшает прогноз COVID-19.



Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность характеризуется хронической недостаточностью секреции кортизола надпочечниками, в связи с чем эти больные пожизненно получают заместительную терапию глюкокортикоидами. Основываясь на текущих данных, нет никаких доказательств того, что пациенты с надпочечниковой недостаточностью имеют повышенный риск заражения COVID-19. Однако известно, что у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью совокупный риск заражения инфекциями несколько повышен. Кроме того, первичная недостаточность надпочечников сопровождается нарушением функций естественного иммунитета. Отчасти это объясняет повышенный процент инфекционных заболеваний у этих пациентов, хотя это повышение и незначительно, а также более высокую смертность в целом. Последнее обстоятельство также можно объяснить недостаточным компенсаторным увеличением уровня кортизола в крови в момент инфицирования. По всем этим причинам пациентов с надпочечниковой недостаточностью следует рассматривать как лиц с повышенным риском развития осложнений и риском смерти при инфицировании COVID-19. До настоящего времени нет данных об исходах инфекции COVID-19 у пациентов с недостаточностью надпочечников, так как это редкое эндокринное заболевание.

У больных с хронической надпочечниковой недостаточностью при подозрении на COVID-19, при появлении малейших его симптомов следует незамедлительно модифицировать заместительную терапию глюкокортикоидами. В первую очередь, следует по крайней мере удвоить обычную дозу глюкокортикоидов для предотвращения развития острой надпочечниковой недостаточности (аддисонический криз). Пациентам также рекомендуется иметь дома достаточный запас стероидных препаратов, в том числе инъекционных, чтобы не прерывать без особой необходимости режим самоизоляции, необходимый большинству больных с хронической надпочечниковой недостаточностью на фоне эпидемии COVID-19.

Правила Европейского общества эндокринологов для медицинского персонала в период пандемии COVID-19

1. Надлежащим образом защитите себя. Пройдите обследование на COVID-19 при контакте с зараженным.
2. По возможности избегайте личных встреч.
3. Организуйте консультативную помощь онлайн / через электронную почту / по телефону.
4. Внимательно отслеживайте гликемию у пациентов с сахарным диабетом.
5. Рекомендуйте больным сахарным диабетом строгое соблюдение общих профилактических мер.
6. Пациентов с сахарным диабетом, заразившихся COVID-19, консультируйте по сахароснижающей терапии максимально содержательно.
7. Безотлагательно консультируйте больных сахарным диабетом, особенно старше 65 лет и с ожирением, относительно необходимости стационарного лечения при подозрении на COVID-19.
8. Отслеживайте и корректируйте недоедание у эндокринных больных.
9. Тщательно контролируйте клиническое состояние пациентов с надпочечниковой недостаточностью и оперативно адаптируйте заместительную терапию при ухудшении состояния.

Использованные источники

1. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. Эндокринопатии и COVID-19. [Электронный ресурс]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all-news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf
2. Древаль А.В. Диабетологическая практика. М.: Геотар, 2019.



3. Древаль А.В. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии. М.: Геотар, 2019.
4. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27–36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
5. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9(2):575. doi: 10.3390/jcm9020575.
6. Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 6;48(0):E008. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123. Epub ahead of print.
7. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
8. Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). [Internet]. Accessed: March 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Epub ahead of print.
10. International Diabetes Federation. COVID-19 outbreak: guidance for people with diabetes. [Internet]. Last update: 30/04/2020. <https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/europe-news/196-information-on-corona-virus-disease-2019-covid-19-outbreak-and-guidance-for-people-with-diabetes.html>
11. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, Arlt W. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):471–480. doi: 10.1530/EJE-16-0969.
12. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH; for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
13. Ballesteros MD, Rubio Herrera MA, Bretón I. Management of disease-related malnutrition in hospitalized patients with COVID-19. Statement of the Nutrition section, Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, March 2020.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Анализ объективного состояния больных COVID-19 в мире показал наличие поражения нервной системы более чем у $\frac{1}{3}$ госпитализированных пациентов. Неврологическая симптоматика выявляется у 36,4% пациентов, чаще у лиц с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, в том числе симптомы со стороны центральной нервной системы – у 24,8%, периферической нервной системы – 8,9%, поражение скелетных мышц – 10,7%. Из общемозговых знаков головная боль наблюдается у 13,1%, головокружение – 16,8%, нарушение сознания – 9%, атаксия – 2%. Острые симптоматические судорожные приступы наблюдаются не менее чем у 2%, у больных с тяжелым течением чаще. Нарушения вкуса и обоняния выявляются примерно у 5–6% больных. К серьезным проявлениям относятся мышечная слабость и боли в мышцах, отмечаемые у 10% больных.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Инсульт был зарегистрирован почти у 9–10% больных (соотношение ишемического инсульта к геморрагическому равно 5:1), преимущественно у пациентов с тяжелым течением. Учитывая развитие инсульта на фоне острого инфекционного заболевания, дифференцированная терапия (системный тромболитизис алтеплазой) противопоказана. Следует проводить базисную терапию инсульта, включающую нормализацию витальных функций, симптоматическую терапию,



нейропротекцию препаратами янтарной кислоты (этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе не менее 600 мг в сутки, Цитофлавин 20–30 мл внутривенно). Прямые антикоагулянты (гепарин, фракционированные гепарины, новые оральные антикоагулянты) не являются средствами для лечения инсульта. Тем не менее следует рассматривать их профилактическое назначение, учитывая высокий риск тромботических и тромбоэмболических расстройств у больных COVID-19. А больные, уже получающие оральные антикоагулянты, должны продолжить эту терапию в обязательном порядке.

Острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия

У пациентов, имеющих нарушение сознания, головокружение, головную боль, атаксию, судорожные приступы, эта симптоматика может быть проявлением острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии. Это редкое осложнение гриппа и других вирусных инфекций обусловлено «цитокиновым штормом», который приводит к повреждению кровеносных сосудов головного мозга без прямого вирусного поражения мозгового вещества и демиелинизации, что отличает острую некротизирующую геморрагическую энцефалопатию от вирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут возникать изменения, характерные для «цитокинового шторма», осложняющиеся развитием острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии. Если при других вирусных инфекциях это осложнение чаще встречалось у детей (в том числе неоднократно наблюдалась в виде рефрактерного эпилептического статуса генерализованных судорожных приступов на фоне гриппа и острой респираторной вирусной инфекции), то в случае COVID-19 оно описано у взрослых.

Характерными проявлениями острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии считаются головная боль, нарушение сознания от сомноленции до комы, иногда – делирий, общая гиперестезия, сухожильная гиперрефлексия, нечеткие менингеальные знаки, одно- или двусторонняя проводниковая пирамидная симптоматика, признаки мозжечковой атаксии. При исследовании спинномозговой жидкости обнаруживается нормальное или небольшое повышение давления ликвора, нормальное или пониженное содержание белка, отсутствие значимого плеоцитоза (лимфоциты – 1–10 в мм³). При нейровизуализации отмечается такая характерная особенность, как симметричность мультифокальных поражений с частым вовлечением таламуса, ствола головного мозга, белого вещества полушарий головного мозга и мозжечка. При рентгено-компьютерной томографии выявляются гиподенсивные очаги поражения, при магнитно-резонансной томографии – гиперинтенсивный сигнал на T2 взвешенных изображениях, возможны мелкие очаги кровоизлияния в вещество мозга, при тяжелом течении – сливные. После введения контраста могут определяться кольцевидные участки накопления.

В плане лечения: проведение симптоматической терапии, раннее назначение противоэпилептических препаратов под контролем мониторинга электроэнцефалограммы. Учитывая высокую частоту митохондриального поражения, препараты вальпроевой кислоты противопоказаны. Рекомендуется внутривенное введение раствора леветирацетама 1000–3000 мг в сутки, в случае неэффективности – использование наркоза. При необходимости подключаются бензодиазепины. Применение пропофола не рекомендуется вследствие опасности синдрома введения пропофола (PRIS – propofol infusion syndrome). Пероральное введение противоэпилептических средств не целесообразно. Среди симптоматических средств показано введение дексаметазона в дозе 16–24 мг в сутки, препаратов янтарной кислоты.

Поражения головного мозга

Прямое поражение головного мозга вирусом (энцефалит, менингоэнцефалит) регистрируют крайне редко. Проявляется нарушением сознания, менингеальными

симптомами, интенсивной головной болью распирающего характера, светобоязнью, гиперестезией. Может понадобиться обезболивающая и дегидратационная терапия (ацетазоламид 250 мг 1–2 раза в день), глюкокортикоиды – дексаметазон 4–116 мг в сутки. Отдельной терапии обычно не требуется. Регрессирует на фоне выздоровления от COVID-19.

Поражения периферической нервной системы

Среди симптомов поражения периферической нервной системы наиболее часто встречаются нарушения вкуса и обоняния, возникающие у 5–6% больных, чаще при тяжелом течении. Поражение скелетной мускулатуры – распространенные мышечные боли, иногда достигающие уровня мучительных, чаще наблюдались у пациентов с тяжелым течением COVID-19, при этом выявлялся повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови, что свидетельствовало о повреждении мышечной ткани. Вероятно, данные проявления возникают в результате «цитокинового шторма», приводящего к микротромбозам сосудов мышц и развитию своеобразной миопатии, о чем свидетельствует резкое повышение уровня креатинфосфокиназы в крови. В качестве обезболивающей терапии возможно применение ибупрофена до 1200 мг в сутки, парацетамола по 500–1000 мг до 4 раз в сутки. Применение препаратов для лечения нейропатической боли (карбамазепин, прегабалин, амитриптилин) противопоказано вследствие неблагоприятного действия на метаболизм и неконтролируемого изменения уровня сознания или чрезвычайно медленного наступления эффекта (габапентин, дулоксетин).

Обычно при нарушениях функции периферической нервной системы другой терапии не требуется. К исключениям относится острая демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена – Барре). Возникает редко, может предшествовать появлению симптоматики COVID-19 или развиваться одновременно. Проявляется генерализованной мышечной слабостью и утратой сухожильных рефлексов. В немногочисленных наблюдениях отмечен регресс неврологических симптомов при выздоровлении. Методом выбора признано введение нормального человеческого иммуноглобулина в общей дозе 1–2 г/кг массы тела в 3–5 приемов.

Использованные источники

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10:e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Epub ahead of print.
2. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020 Apr 29:1747493020923472. doi: 10.1177/1747493020923472. Epub ahead of print.
3. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020 May 1;70(9):311–322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020 Mar 31:201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub ahead of print.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19

Анализ накапливающихся в литературе описаний клинических наблюдений кожных сыпей у больных COVID-19, а также собственный опыт продолжающегося динамического наблюдения наших соотечественников, страдающих этим вирусным заболеванием, позволяет прийти к выводу о том, что поражения кожи могут быть первыми признаками начала коронавирусной инфекции. Многообразие наблюдаемых дерматозов и кожных сыпей в зависимости от их этиологии и механизмов развития можно разделить на семь групп:



1. **Ангииты кожи.** Обусловлены непосредственно коронавирусной инфекцией, на фоне которой происходит поражение стенок мелких сосудов дермы циркулирующими иммунными комплексами в виде депозитов с инфекционными (вирусными) антигенами. К особым формам ангиитов кожи, ассоциированных с инфекцией COVID-19, можно отнести акроваскулиты.
2. **Папуло-везикулезные высыпания** (по типу милиарии, или эккринной потницы). Возникают на фоне субфебрилитета с многодневным повышенным потоотделением у пациентов. В отличие от классического течения милиарии характеризуются обширностью поражений кожных покровов.
3. **Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай.** Представляют собой инфекционно-аллергические поражения кожи, ассоциированные с инфекцией COVID-19. Клиническая особенность розового лишая при коронавирусной инфекции – отсутствие «материнской бляшки» (самого крупного элемента, возникающего первым при классическом течении дерматоза).
4. **Кореподобные сыпи.** При COVID-19 эти сыпи напоминают по своим клиническим характеристикам высыпания, возникающие при кори, и тем самым указывают на патогенетическую близость к остальным вирусным экзантемам.
5. **Токсидермии.** Напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией будучи следствием индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов. По сравнению с антибактериальными и комбинированными противовирусными препаратами гидроксихлорохин реже вызывает аллергические реакции со стороны кожи при лечении COVID-19.
6. **Крапивница.** В зависимости от своего происхождения заболевание может иметь двоякий характер. С одной стороны, уртикарные высыпания могут быть предвестником начала инфекции COVID-19 или возникают вместе с ее первыми симптомами. С другой стороны, крапивница нередко развивается вследствие лекарственной непереносимости и в таком случае относится к одним из клинических проявлений токсидермий. Акральное расположение волдырей на фоне инфекции COVID-19 также можно отнести к специфическим особенностям уртикарного поражения кожи при этом вирусном заболевании.
7. **Артифициальные поражения** (трофические изменения тканей лица). Являются следствием вынужденного длительного пребывания больных в прол-позиции с целью улучшения дыхательной функции.
Лечение кожных проявлений COVID-19 симптоматическое на фоне терапии основного заболевания.

Использованные источники

1. Потекаев НН, Жукова ОВ, Проценко ДВ, Кожевникова ГМ, Демина ОМ, Голуб ВП, Рассохина ОИ, Хлыстова ЕА. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 21(3). [Электронный ресурс]. URL: https://mediasphera.ru/system/downloads/files/000/000/141/original/%D0%9A%D0%9E%D0%96%D0%90_%D0%B8_COVID-19.pdf.
2. Alhamadi AH, Adel A, Hendaus MA. Acute hemorrhagic edema of infancy: a worrisome presentation, but benign course. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013 Sep 5;6:197–199. doi: 10.2147/CCID.S51525.
3. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. Clin Exp Dermatol. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/ced.14243. Epub ahead of print.
4. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, Raoult D, Brouqui P, Richard MA. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16528. Epub ahead of print.
5. Avellana Moreno R, Estela Villa LM, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Moreno Aparicio MA, Avellana Fontanella JA. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16531. Epub ahead of print.
6. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romani J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito

- Rodriguez M, García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub ahead of print.
7. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16474. Epub ahead of print.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16472. Epub ahead of print.
10. Hunt M, Koziatek C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Mar 28;4(2):219–221. doi: 10.5811/cpcem.2020.3.47349.
11. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 16;S0190-9622(20)30657-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044. Epub ahead of print.
12. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatologia Pediatrica*. 2020 March. Online ahead of print. <https://www.ejpd.com/images/acroischemia-ENG.pdf>
13. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212–e213. doi: 10.1111/jdv.16387.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ COVID-19

В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о повышении риска смерти у пациентов с кардиоваскулярной патологией при возникновении COVID-19. Вероятность неблагоприятных событий значимо увеличивается при тяжелом прогрессирующем течении COVID-19 и у больных пожилого возраста. Неблагоприятный исход может быть обусловлен как декомпенсацией имеющейся у пациента патологии, так и появлением нового тяжелого кардиоваскулярного заболевания (острого инфаркта миокарда, миокардита, венозных и легочных артериальных тромбозов и тромбоэмболий, аритмий и пр.), что может быть патогенетически связано с инфекцией COVID-19. Кроме того, некоторые препараты, применяемые с целью лечения COVID-19, имеют проаритмогенное действие, изменяют метаболизм других лекарственных средств, используемых для лечения кардиоваскулярной патологии. Для оценки неблагоприятного воздействия на миокард антивирусной терапии необходим клинический, инструментальный и лабораторный мониторинг.

Трудности, связанные с высокой нагрузкой на систему здравоохранения в условиях распространения COVID-19, могут влиять на сроки проведения реперфузионных манипуляций пациентам с острой коронарной патологией и тромбоэмболией легочной артерии.

Анализ большой когорты больных в Китайской Народной Республике (44 672) с подтвержденным COVID-19 показал, что артериальная гипертензия регистрировалась у 12,8%, сахарный диабет – у 5,3%, а кардиоваскулярная патология – у 4,2% пациентов. Полученные данные оказались ниже среднего значения этих показателей в популяции, но среди больных с тяжелым течением COVID-19 число пациентов с коморбидной патологией достигало 72%. Кроме того, у пациентов в возрасте старше 60 по сравнению с пациентами моложе 60 лет вероятность неблагоприятного исхода заболевания была выше в 20 раз.

Основные особенности кардиоваскулярной патологии при COVID-19

- Из перечня заболеваний, относящихся к кардиоваскулярной патологии, тяжелое течение COVID-19 наиболее часто ассоциируется с острым повреждением миокарда и аритмиями, приводящими к декомпенсации сердца.



- Кардиоваскулярная патология может быть первым проявлением COVID-19 или развиваться в результате прогрессирующего поражения легких, способствующего увеличению нагрузки на миокард. Важную роль в ее формировании играет активность воспалительного процесса, которая наиболее выражена при так называемом цитокиновом шторме.
- Активное течение воспалительного иммунопатологического процесса при COVID-19 создает условия для возникновения сосудистого (в том числе коронарного) тромбоза вследствие как локальных изменений (поражения эндотелия), так и нарушений в системе коагуляции.
- COVID-19 может осложняться миокардитом, развивающимся в течение нескольких дней от начала лихорадки, что связано с поражением кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2. Дальнейшее развитие миокардита определяется действием провоспалительных цитокинов и течением аутоиммунного процесса в миокарде.
- Использование препаратов, влияющих на функцию ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), который SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку, теоретически может приводить к рикошетному увеличению количества АПФ2 и способствовать развитию инфекционного процесса. Однако убедительных доказательств этой концепции на сегодняшний день нет.

Особенности клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии у пациентов с COVID-19

- Болевой синдром в грудной клетке, одышка и картина шока могут быть проявлениями исключительно инфекции COVID-19 и не иметь отношения к сердечно-сосудистой патологии.
- Симптомы COVID-19 могут маскировать клинические проявления острого коронарного синдрома (острого инфаркта миокарда), острой сердечной недостаточности, аритмии, тромбоэмболии легочной артерии и осложнять проведение дифференциальной диагностики. Детальный анализ проявлений болезни имеет важное значение для правильной интерпретации клинической картины.
- Пациенты, имеющие клинические проявления сердечно-сосудистой патологии, представляют группу риска неблагоприятного исхода COVID-19. Наличие указанных заболеваний у пациентов с доказанной инфекцией COVID-19 или при подозрении на нее обосновывает необходимость госпитализации.

Особенности лабораторного и инструментального обследования

Лабораторные тесты

- Рутинное определение уровня тропонина у пациентов с COVID-19 не рекомендуется. Основанием для оценки уровня тропонина служат клинические проявления острой коронарной патологии (болевой синдром, патологическая симптоматика по данным электрокардиографии (ЭКГ), левожелудочковая недостаточность).
- Повышение уровня тропонина при COVID-19 может происходить вследствие и инфекционного процесса, и поражения кардиомиоцитов при инфаркте миокарда или миокардите. Интерпретация результатов анализа должна проводиться в контексте клинической картины. У больных с лихорадкой в отсутствие типичной стенокардии и/или ишемических изменений на ЭКГ повышение уровня тропонина менее трех норм не свидетельствует в пользу инфаркта миокарда.
- Показатель уровня NT-proBNP увеличивается у больных с COVID-19 и пневмониями другой этиологии, но его измерение может оказаться важным для оценки причин одышки или артериальной гипотензии у пациента. Уровень NT-proBNP > 2000 пг/мл говорит о выраженной сердечной недостаточности и высоком риске неблагоприятного исхода заболевания. Значение NT-proBNP менее 400 пг/мл не ассоциируется со значимым повышением риска смерти.

- Уровень Д-димера повышается у $\frac{1}{3}$ пациентов с COVID-19. Его исследование необходимо при клинических признаках тромбоза легочной артерии и должно проводиться в соответствии с имеющимися алгоритмами обследования таких пациентов.
- Измерение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени рекомендуется проводить в динамике.
- Рекомендуется оценка уровня калия крови в связи с частым развитием гипокалиемии у госпитализируемых пациентов с COVID-19 инфекцией.

Электрокардиография

- Электрокардиографические критерии, используемые для диагностики поражения миокарда в общей популяции, также применимы и для пациентов с COVID-19.
- Электрокардиографическое исследование следует проводить перед началом лечения азитромицином, респираторными фторхинолонами, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром с целью оценки продолжительности интервала QT, скорректированного по формуле Bazett; полученная величина QTc не должна превышать 480 мс.
- При терапии препаратами, удлиняющими интервал QT, рекомендуется проводить электрокардиографическое исследование до начала лечения и затем не реже 1 раза в 5 дней.
- Абсолютными показаниями для внеочередного ЭКГ служат появление у пациентов жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, боли либо дискомфорта в грудной клетке или эпигастрии, внезапных головокружений, внезапной слабости или потери сознания.
- Мониторинг ЭКГ может оказаться полезным для выявления аритмии, которая оказывается частой патологией у больных с инфекцией COVID-19.

Эхокардиография

- Применение эхокардиографии следует ограничить случаями, когда предполагаемые результаты исследования могут повлиять на изменение тактики ведения пациента.
- Следует обсудить необходимость проведения исследования в следующих ситуациях:
 - ✓ появление или прогрессирование одышки, не связанной с респираторными причинами;
 - ✓ появление клинических признаков или прогрессирование проявлений сердечной недостаточности;
 - ✓ изменения на ЭКГ, свидетельствующие об остром инфаркте миокарда;
 - ✓ признаки кардиогенного шока;
 - ✓ выраженное повышение уровня тропонина.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца и сосудов

- Применение методов следует ограничить случаями, когда предполагаемые результаты исследования могут повлиять на изменение тактики ведения пациента.
- Следует учитывать возможные риски, связанные с введением контраста у пациентов с патологией почек.

Коронарография

- В случае появления болевого синдрома в грудной клетке и изменений ЭКГ, неспецифических для острой ишемии миокарда, а также при повышении уровня тропонина у пациента с тяжелым течением COVID-19 необходима тщательная оценка целесообразности выполнения коронарографии, поскольку часто



данные изменения не связаны со значимой коронарной патологией, а обусловлены инфекционным заболеванием.

- Наличие диагноза COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемиологических мероприятий не должны приводить к ограничению доступа пациентов с острым коронарным синдромом к необходимой медицинской помощи, прежде всего, чрескожным коронарным вмешательствам.

Особенности лекарственной терапии

- В настоящее время нет убедительных доказательств рисков, ассоциированных с приемом больными COVID-19 статинов, препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, бета-блокаторов, иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину. Недоказанной остается концепция о возможном влиянии этих препаратов на вероятность заражения инфекцией SARS-CoV-2. Отказ от применения этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта, инсульта).
- Учитывая недостаточное количество данных о влиянии лекарственных средств, используемых для патогенетической терапии сердечно-сосудистой патологии, на риск инфицирования SARS-CoV-2, а также на тяжесть течения COVID-19, рекомендуется проводить терапию этими препаратами согласно инструкции к их применению.
- Терапия такими препаратами, как азитромицин, респираторные фторхинолоны, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир (особенно при их комбинированном назначении) могут увеличивать риск жизнеугрожающих аритмий (в частности желудочковую тахикардию по типу «пирует») вследствие удлинения интервала QT.

Антиаритмики

- Хлорохин и гидроксихлорохин потенциально могут увеличивать концентрацию в крови бета-блокаторов и дигоксина.
- Комбинированный препарат лопинавира и ритонавира (Калетра) потенциально может увеличивать концентрацию амлодипина, дилтиазема, верапамила в крови, поскольку ритонавир замедляет метаболизм препаратов. Лечение необходимо проводить в индивидуальной дозе под контролем интервалов PQ и QT на ЭКГ.

Нестероидные противовоспалительные средства

- Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе ибупрофен, рекомендуется использовать с симптоматической целью в минимально эффективной дозе в течение как можно более короткого периода времени.
- Пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту в низких дозах в связи с кардиальной патологией, следует продолжить эту терапию.
- Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема малых доз ацетилсалициловой кислоты.

Статины

- Рекомендуется продолжить прием статинов, если они уже были назначены.
- При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствие известных противопоказаний (рабдомиолиз, повышение печеночных ферментов) рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении этой терапии.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов

- Рекомендуется продолжить прием препаратов, если они уже были назначены.

- При наличии показаний для терапии этими препаратами и в отсутствие известных противопоказаний рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении этой терапии.
- Рекомендуется комбинация этого класса препаратов с блокаторами кальциевых каналов и тиазидовыми (тиазидподобными) диуретиками.

Антикоагулянты

- При применении антикоагулянтов (ингибиторов факторов свертывания) на фоне терапии комбинированным препаратом лопинавира и ритонавира (Калетра) требуется проводить наблюдение за пациентом и тщательный контроль клинических и лабораторных показателей, поскольку прием ритонавира может приводить к увеличению концентрации антикоагулянтов в крови и повышению риска кровотечений.
- У больных, получающих комбинированный препарат лопинавира и ритонавира (Калетра), в случае применения апиксабана его дозу следует уменьшить на 50%.
- У больных, получающих комбинированный препарат лопинавира и ритонавира (Калетра), не рекомендуется применение варфарина. В случае необходимости его использования требуется частый контроль международного нормализованного отношения.
- Применение дабигатрана и ривароксабана не рекомендуется у пациентов с COVID-19 при нарушении функции почек.
- Доза и режим введения гепаринов:
 - ✓ профилактическая доза – всем госпитализированным пациентам:
 - гепарин по 5000 Ед 2 раза в день подкожно;
 - далтепарин (Фрагмин) 5000 Ед 1 раз в день подкожно;
 - надропарин кальция (Фраксипарин) 0,6 мл 1 раз в день подкожно;
 - эноксапарин натрия (Клексан) 40 мг 1 раз в сутки подкожно;
 - фондапаринукс натрия (Арикстра) 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно;
 - ✓ лечебная доза – при тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах, тяжелой пневмонии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ):
 - гепарин болюсно внутривенно 5000 Ед, далее по 250 Ед/кг подкожно 2 раза в сутки;
 - далтепарин (Фрагмин) 100 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки;
 - надропарин кальция (Фраксипарин) 86 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки;
 - эноксапарин натрия (Клексан) 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно;
 - фондапаринукс натрия (Арикстра) 5 мг 1 раз в сутки подкожно;
 - ✓ при нетяжелом течении COVID-19 рекомендуются низкомолекулярные гепарины, при тяжелом течении и низкой скорости клубочковой фильтрации – нефракционированный гепарин, имеющий меньшую продолжительность действия;
 - ✓ у пациентов с иммунной тромбоцитопенией предпочтителен фондапаринукс натрия.
- Противопоказания к терапии гепаринами:
 - ✓ продолжающееся кровотечение;
 - ✓ уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$;
 - ✓ выраженная почечная недостаточность (для низкомолекулярных гепаринов).

Лечение острого инфаркта миокарда при COVID-19

- Выбор тактики лечения, проведение фибринолитической, дезагрегантной, антикоагулянтной и иной терапии проводится по протоколам, которые применяются для общей популяции пациентов.



Лечение аритмии при COVID-19

- Подходы к лечению аритмий и принципы проведения медикаментозной антиаритмической (в том числе ритм-урежающей) и электроимпульсной терапии у больных с COVID-19 проводятся по протоколам, которые применяются для общей популяции пациентов.

Лечение артериальной гипертензии при COVID-19

- Проводимая до инфекционного заболевания антигипертензивная терапия должна быть продолжена, однако при развитии артериальной гипотензии возможна ее временная отмена.
- У пациентов, находящихся на неинвазивной вентиляции, продолжение антигипертензивного лечения показано только при наличии стойкой артериальной гипертензии.
- Внутривенная антигипертензивная терапия проводится пациентам, находящимся на ИВЛ, в случае развития стойкой артериальной гипертензии > 160/100 мм рт. ст.

Миокардит при COVID-19

Подозрение на миокардит возникает в случае появления болей в прекардиальной области, изменения сегмента ST на ЭКГ, нарушений сердечного ритма и нестабильности гемодинамики. Отсутствие убедительных данных, свидетельствующих об исходно имевшейся коронарной и другой значимой кардиальной патологии, говорит о развитии миокардита. При этом может отмечаться повышение уровня NT-proBNP и/или тропонина. Лечение миокардита при COVID-19 не разработано, однако имеются сведения об успешном применении системных глюкокортикостероидов и иммуноглобулина.

Интенсивная терапия кардиогенного шока при COVID-19

- Обеспечение адекватной преднагрузки левого желудочка. Для решения вопроса о необходимости дополнительной инфузионной терапии рекомендуется назначение 200 мл кристаллоидного раствора или тест с пассивным подъемом ног на 40°.
- Критерии прекращения инфузии: увеличение производительности сердца и артериального давления, рост центрального венозного давления более 12 мм рт. ст., увеличение систолического давления в легочной артерии по данным эхокардиографии более 35 мм рт. ст.
- В случае уверенности в достижении адекватной преднагрузки и сохранении при этом сниженной производительности сердца, артериальной гипотонии и нарушений перфузии тканей рекомендовано назначение инотропной терапии:
 - ✓ дофамин в дозе 2,5–8 мкг/кг/мин;
 - ✓ добутамин в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин;
 - ✓ эпинефрин (Адреналин) в дозе 0,03–0,4 мкг/кг/мин;
 - ✓ левосимендан в нагрузочной дозе 6–12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1–0,2 мкг/кг/мин.
- В настоящее время нет убедительных данных о большей эффективности того или иного инотропного препарата из указанных выше или их сочетания. Тактика основывается на анализе гемодинамического профиля и учете индивидуальных особенностей пациента.
- В случаях рефрактерной артериальной гипотонии необходимо назначение вазопрессора – норэпинефрина (Норадреналин) в дозе 0,03–0,5 мкг/кг/мин. Следует избегать использования дофамина в качестве вазопрессора, поскольку это требует применения высоких доз (10–20 мкг/кг/мин), что ассоциировано с тяжелыми побочными эффектами и повышением летальности.

- Цели интенсивной терапии кардиогенного шока: повышение артериального давления до нормального уровня и восстановление адекватной перфузии тканей.
- Критерии успешной терапии кардиогенного шока: снижение уровня лактата, повышение SvO₂, уменьшение ΔAVpCO₂, восстановление диуреза.

Использованные источники

1. Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АЕ, Бойцов СА, Виллвальде СВ, Григорьева НЮ, Дупляков ДВ, Звартау НЭ, Козиолова НА, Лебедев ДС, Мальчикова СВ, Медведева ЕА, Михайлов ЕН, Моисеева ОМ, Орлова ЯА, Павлова ТВ, Певзнер ДВ, Петрова ММ, Ребров АП, Ситникова МЮ, Соловьева АЕ, Тарловская ЕИ, Трукшина МА, Федотов ПА, Фомин ИВ, Хрипун АВ, Чесникова АИ, Шапошник ИИ, Явелов ИС, Яковлев АН. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129–148. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6» (утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г.). [Электронный ресурс]. URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020 May;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. Epub ahead of print.
6. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020 May 1;116(6):1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
7. Gluckman TJ. General guidance on deferring non-urgent cv testing and procedures during the COVID-19 pandemic. Cardiology Magazine. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/24/09/42/general-guidance-on-deferring-non-urgent-cv-testing-and-procedures-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed 24 March 2020.
8. American College of Cardiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (ct) for suspected COVID-19 infection. Available at: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACRPosition-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-SuspectedCOVID19-Infection>. Accessed 22 March 2020.
9. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. J Infect. 2020 Apr;80(4):388–393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. Epub 2020 Feb 26.
10. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА И COVID-19

Пути заражения и патогенез поражения органов желудочно-кишечного тракта

Коронавирус SARS-CoV-2 для проникновения в дыхательные пути использует рецепторы АПФ2. Передача инфекции от человека к человеку подтверждена. Входными воротами инфекции являются нос, рот или глаза. Через них вирус проникает на слизистые оболочки и затем в клетки дыхательных путей.

Воздушно-капельный путь заражения типичен для всех респираторных вирусов. При кашле или чихании больного COVID-19 вирус выделяется и попадает непосредственно на кожу лица, слизистые оболочки носа, глаз и другие открытые части кожи находящегося рядом человека.

Еще недавно основным путем заражения наравне с воздушно-капельным считался контактный. Сейчас возможность инфицирования контактным путем



подвергается сомнению. Точка зрения, согласно которой вирус устойчив во внешней среде и без санитарной обработки сохраняется на разных поверхностях (кожа, ткань, стекло, пластик и др.) от нескольких часов до суток, дискуссионна. Вирусолог А. Аghето приводит данные о жизнеспособности вируса в воздухе в виде аэрозоля в течение 3 часов, на медных поверхностях (кухонные принадлежности) – 15–20 часов, на картоне – до 2 суток, на пластике и нержавеющей стали – 3–4 дня. Возникает вопрос: сколько копий жизнеспособного вируса сохраняется на поверхностях и сколько копий нужно для реализации заражения. Большинство исследователей сходятся на том, что количество живых вирусных частиц на поверхностях быстро снижается. Согласно результатам исследования, проведенного немецкими учеными, на поверхностях жизнеспособного вируса нет. В настоящее время считается, что контактно можно заразиться, если находящийся рядом больной COVID-19 чихнул или кашлянул на окружающие предметы (например, дверная ручка, перила, поверхность стола и др.), а вы сразу прикоснулись незащищенной рукой к этому предмету и после этого рефлекторно прикасаетесь руками к лицу, носу, глазам – таким образом вирус попадает на слизистые оболочки. От возможности контактного заражения предохраняет социальная дистанция 1,5–2 м, ношение маски и перчаток в общественных местах.

У половины пациентов с COVID-19 вирус SARS-CoV-2 *определяется в фекалиях*, а у 20% остается в стуле даже после очищения дыхательных путей и в случае отрицательных результатов тестов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) на вирус из рото-носоглотки. У 30% пациентов с установленным COVID-19 *отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта*: диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, в связи с чем обсуждается *возможность фекально-орального пути переноса инфекции*, но это предположение должно быть проверено в дальнейших исследованиях.

Рецепторы АПФ2 присутствуют в эпителиальных клетках большинства органов, включая легкие, почки, кровеносные сосуды, мозг и желудочно-кишечный тракт. В небольшом количестве эти рецепторы выявлены в эпителии внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и гепатоцитов, чем может быть обусловлено повышение ферментов печени при инфицировании. В высоких концентрациях рецепторы АПФ2 имеются в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке, где они экспрессированы не только на эпителиальных клетках. Рецептор АПФ2 обнаружен на Т-лимфоцитах периферической крови и собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, а также на клетках CD11b в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. При проникновении вируса в организм обычно развивается противовирусный иммунный ответ в виде воспаления и лихорадки, способствующий элиминации вируса. Однако у пациентов с COVID-19 в ряде случаев отмечается избыточная реакция иммунной системы на вирус, гиперактивация Т-клеток и массивная продукция интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерферона-гамма (ИФ-γ), то есть развивается «цитокиновый шторм». ИЛ-6 и ФНО-α повышают экспрессию рецепторов АПФ2, равно как и SARS-CoV-2 в клетках-мишенях, в том числе в желудочно-кишечном тракте.

Есть публикации, где показано, что у некоторых пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в клинической картине начала заболевания преобладают симптомы со стороны органов пищеварения (диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, иногда потеря вкусовых и обонятельных ощущений), а респираторные симптомы появляются позже или вовсе отсутствуют. Авторы полагают, что в ряде случаев COVID-19 может протекать в «абдоминальной форме».

Лечение абдоминальной формы COVID-19

Подтвержденную абдоминальную форму COVID-19 следует лечить в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России

«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» с учетом тяжести течения, риска утяжеления инфекции и риска развития осложнений. Дополнительно можно назначить препарат *Sacharomycetes boulardii* (Энтерол). Возможно также применение пробиотиков и симбиотиков, однако следует учитывать, что эффективность этих препаратов (за исключением Энтерола) не доказана.

COVID-19 и болезни печени

Предполагают следующие механизмы повреждения печени при COVID-19:

- ✓ прямое повреждающее действие на печень вируса SARS-CoV-2 при повышении экспрессии рецепторов АПФ2 на гепатоцитах и эпителиальных клетках желчных протоков и связывании с ними вируса. Это вызывает иммунный ответ и может привести к «цитокиновому шторму» в рамках системного воспалительного ответа. Однако на практике такого тяжелого поражения печени не наблюдали;
- ✓ гепатотоксическое действие лекарственных препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции.

В настоящее время нет убедительных данных о более высокой частоте инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с популяцией. Хронические заболевания печени пока не рассматриваются как факторы риска осложнений COVID-19. Тем не менее, возможно, что пациенты с декомпенсированным циррозом печени в стадии В и С по Child-Pugh и пациенты после трансплантации печени, получающие иммуносупрессивную терапию, могут иметь более высокие риски инфицирования SARS-CoV-2 и более тяжелое течение COVID-19. Два международных ресурса, фиксирующих частоту, характер течения и исходы COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени (<https://covidcirrhosis.web.unc.edu> и <https://www.covid-hep.net>), по состоянию на 31.05.2020 содержали данные о 714 больных хроническими заболеваниями печени, из них 165 умерли, то есть смертность в этой группе составила 23%. Из общего числа пациентов, включенных в регистр, 126 были после трансплантации печени. Детальный анализ, проведенный 26.05.2020, включил данные 649 больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией, из них 288 были с циррозом печени разной этиологии, 239 с хроническими заболеваниями печени без цирроза, остальные пациенты (122) – после трансплантации печени. Как видно из табл. 1, у больных с циррозом печени регистрируется более высокая летальность по сравнению с больными хроническими заболеваниями печени, но без цирроза и по сравнению с больными после трансплантации печени, однако нет информации, что послужило причиной смерти: естественное течение цирроза печени или влияние COVID-19. В настоящее время неизвестно, подвержены ли пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой повышенному риску тяжелого течения COVID-19 и зависим ли этот риск от злокачественности процесса/ варианта лечения.

У больных циррозом печени при повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) и снижении альбумина и тромбоцитов прогноз неблагоприятный (риск смерти от коронавирусной инфекции выше). У пациентов с COVID-19 в критическом состоянии могут наблюдаться признаки нарушения функции печени, вызванные «цитокиновым штормом». Вместе с тем умеренное повышение АЛТ не является противопоказанием для проведения противовирусной и иной терапии COVID-19, в том числе в рамках клинических исследований препаратов, применяемых “off-label”: (хлорохин, гидроксихлорохин, ремдесивир, ингибиторы ИЛ-6). При значительном повышении уровня АЛТ ряд этих препаратов следует применять с осторожностью или отменить:

- ✓ ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), применяемые или апробируемые при «цитокиновом шторме», не рекомендуется назначать при



Таблица 1. Исходы COVID-19 у больных с заболеваниями печени, % (по данным ресурсов <https://covidcirrhosis.web.unc.edu> и <https://www.covid-hep.net> на 12.05.2020)

Критерий	Цирроз печени	Хронические заболевания печени без цирроза	Больные после трансплантации печени
Потребность в интенсивной терапии	30	20	29
Потребность в ИВЛ	20	18	18
Смертность	36	7	19

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

уровне АЛТ более 3 норм. Если в процессе лечения уровень АЛТ поднимается до 5 норм, препарат рекомендуется отменить. Противопоказанием к назначению этой группы препаратов является также снижение абсолютного числа нейтрофилов до значения $< 2,000/\text{мкл}$ и уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$;

✓ применение ремдесивира (аналог нуклеотидов, противовирусный препарат) не рекомендуется при повышении ферментов печени (преимущественно АЛТ) более 5 норм.

На основании ряда исследований, а также рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) можно сформулировать несколько ключевых положений по стратификации рисков и ведению больных хроническими заболеваниями печени в период пандемии COVID-19. Следует, однако, иметь в виду, что все положения этого основополагающего на сегодняшний день документа EASL и ESCMID (“Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper”) носят временный характер и имеют очень скудную доказательную базу.

Общие рекомендации

- Посещение специализированных центров для амбулаторных пациентов может быть отложено.
- Следует минимизировать контакты с медицинским персоналом. Контроль за пациентами осуществлять с использованием телемедицины или по телефону.
- Рутинные лабораторные исследования могут проводиться по месту жительства через врача первичной помощи. Частота посещения врача и проведения анализов должна определяться тщательным образом с учетом индивидуального подхода и после оценки соотношения «польза/риск».
- Инвазивные исследования (эндоскопические процедуры, пункционная биопсия печени, лапароцентез) следует проводить только по экстренным показаниям с учетом соотношения «польза/риск».
- Экстренными показаниями для эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут быть желудочно-кишечные кровотечения, бактериальный холангит или другие жизненно важные неотложные состояния, экстренная замена стента.
- Биопсия печени при COVID-19 может быть малоинформативной и может способствовать диссеминации вируса, а системное воспаление, связанное с COVID-19, может скрывать специфические гистологические характеристики.
- Показаниями для госпитализации пациентов с хроническими заболеваниями печени, не инфицированных SARS-CoV-2 / без признаков COVID-19 являются: декомпенсированный цирроз печени, острый холангит, реакция отторжения трансплантата и другие осложнения после трансплантации печени. Сроки

госпитализации следует минимизировать. Необходимо оценить возможность инфицирования COVID-19 в стационаре.

- Показания для госпитализации пациентов с хроническими заболеваниями печени, инфицированных SARS-CoV-2: пациенты с хроническими заболеваниями печени с изначально легким течением COVID-19 должны быть госпитализированы при наличии факторов риска тяжелого течения инфекции (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, риск декомпенсации цирроза печени и других хронических заболеваний печени, пред- и посттрансплантационный период).
- Условия госпитализации: соблюдение принципа разделения потоков пациентов с инфекцией COVID-19 и без нее, минимизация диагностических и лечебных процедур. Пациентам с хроническими заболеваниями печени рекомендована прямая госпитализация без прохождения приемного отделения.
- Пациенты с хроническими заболеваниями печени, нуждающиеся в стационарном лечении по причинам, не связанным с COVID-19, должны поступать в «чистые» по COVID-19 отделения или больницы.
- Необходимо убедиться в отсутствии лекарственного взаимодействия между стандартным лечением заболеваний печени и тем, что используется для лечения COVID-19. Из-за потенциально серьезного повреждения печени у некоторых пациентов риск и последствия этих взаимодействий могут быть значительными.

Вирусные гепатиты

- Риск инфицирования SARS-CoV-2 и развития коронавирусной болезни COVID-19 у больных хроническими вирусными гепатитами В и/или С такой же, как в популяции.
- Хронические вирусные гепатиты В и/или С не влияют на тяжесть и исход COVID-19.
- Если больным вирусными гепатитами В и/или С уже начата противовирусная терапия, ее следует продолжить в соответствии с текущими рекомендациями.
- Коррекцию противовирусных препаратов рекомендуется осуществлять с помощью средств дистанционной коммуникации.
- Больным вирусными гепатитами следует соблюдать правила самоизоляции и социального дистанцирования и использовать индивидуальные средства защиты.
- Если есть показания к проведению противовирусной терапии по поводу гепатитов В, В+D и С, ее начало следует отложить до окончания пандемии COVID-19, за исключением случаев быстрого развития признаков цирроза печени, реактивации HBV-инфекции или при высоком риске трансмиссии.

Аутоиммунные заболевания

- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени снижать иммуносупрессивную терапию не рекомендуется (только по специальным рекомендациям при тяжелом течении COVID-19, лекарственно индуцированной лейкопении, особенно лимфопении, тяжелой бактериальной или грибковой суперинфекции).
- В качестве иммуносупрессоров используются преимущественно тиопурины (азатиоприн/меркаптопурин) в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Отказ от иммуносупрессоров или необоснованное снижение дозы могут привести к активации иммунного воспаления и необходимости назначения высокой дозы кортикостероидов, что увеличит репликацию вируса и уменьшит скорость его элиминации.
- В случае длительного лечения кортикостероидами при необходимости можно уменьшить дозировку, но не ниже 10 мг/сут, чтобы избежать надпочечниковой недостаточности.



Цирроз печени

- Пациенты с циррозом печени и COVID-19 подвержены более высокому риску декомпенсации цирроза и развития печеночной недостаточности.
- Пациенты с печеночно-клеточной недостаточностью и после трансплантации печени входят в группу высокого риска инфицирования и развития COVID-19 с более тяжелым течением инфекции.
- К критериям более тяжелого течения и плохого прогноза COVID-19 при циррозе печени, кроме общих установленных факторов (возраст старше 65 лет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования), следует отнести тромбоцитопению и гипоальбуминемию.
- Оценку состояния варикозного расширения вен пищевода у больных циррозом печени рекомендуется проводить неинвазивными методами, для определения риска кровотечения и прогноза можно использовать шкалы Child-Pugh, MELD.
- Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному рекомендуется отложить до улучшения эпидемической ситуации.

Трансплантация печени

- Рекомендуется ограничить выполнение трансплантации печени от живого донора.
- Донорам и реципиентам необходимо выполнять исследование на SARS-CoV-2.
- Учитывать риск заражения COVID-19.
- Показания для трансплантации печени: пациенты с неблагоприятным краткосрочным прогнозом на основании высоких градаций MELD (40 баллов и выше) при циррозе печени или на основании Миланских критериев при гепатоцеллюлярной карциноме (одиночная опухоль до 5 см или 3 опухоли не более 3 см).

Больные после трансплантации печени

- Лечение строго в соответствии с рекомендациями.
- Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.
- У стабильных пациентов необходим мониторинг лабораторных биохимических тестов и оценка фармакокинетики получаемых лекарственных препаратов.
- Решение вопроса о снижении иммуносупрессии только под контролем врача.

Неалкогольная жировая болезнь печени

- Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и стеатогепатитом (без исхода в цирроз) имеют метаболические расстройства, такие как сахарный диабет и ожирение, что повышает риск тяжелого течения COVID-19.
- Лечение неалкогольной жировой болезни печени проводится в соответствии с текущими рекомендациями.

Прочие рекомендации

- Не принимать какие-либо лекарственные препараты или биодобавки для профилактики респираторной инфекции, в том числе COVID-19, без консультации врача.
- Не принимать какие-либо лекарственные препараты (гепатопротекторы) или биодобавки для профилактики лекарственного поражения печени без консультации врача.
- Исключить прием нестероидных противовоспалительных средств (особенно нимесулид) у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

Особенности антикоагулянтной терапии при хронических заболеваниях печени
Антикоагулянтная терапия – обязательный компонент комплексного лечения COVID-19, так как массивный выброс цитокинов приводит к тромбообразованию и развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Основными антикоагулянтами при COVID-19 любой тяжести являются нефракционированный или низкомолекулярный гепарины. Их применение принципиально снижает тяжесть и смертность при инфекции. Несмотря на то что при хронических заболеваниях печени часто есть нарушения гемостаза, заболевания печени в сочетании с COVID-19 не являются противопоказанием для применения антикоагулянтов.

Нарушения гемостаза при хронических заболеваниях печени носят разнонаправленный характер – со смещением в сторону как гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции с образованием тромбозов портальной системы и развитием ДВС-синдрома. Для цирроза печени типичны тромбоцитопения разной степени выраженности, снижение протромбиновой активности, снижение факторов свертывания, синтезируемых в печени, и развитие кровотечений из разных источников в декомпенсированной стадии заболевания. Проводить лечение больным COVID-19 в сочетании с циррозом печени нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами нужно строго под контролем факторов свертывания: количества тромбоцитов, Д-димера, протромбиновой активности и фибриногена. У таких больных лучше использовать низкомолекулярные гепарины, так как их действие легче контролировать. Оптимально применение фондапаринукса натрия, поскольку он не снижает уровень тромбоцитов. Возможно также использование пероральных антикоагулянтов, прямых ингибиторов фактора Ха (Ксарелто).

COVID-19 и воспалительные заболевания кишечника

В настоящее время выработана согласованная позиция экспертов международной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease – IOIBD) по вопросам ведения больных ВЗК в период пандемии COVID-19.

Согласованная позиция международных экспертов сводится к нескольким ключевым положениям:

- I. Риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК
 - Риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК такой же, как у пациентов без ВЗК (то есть такой же, как в популяции). Это положение признано верным вне зависимости от вида терапии ВЗК.
 - В настоящее время не ясно, повышает ли активность (тяжесть) заболевания риск инфицирования SARS-CoV-2.
 - Не ясно, имеют ли пациенты с ВЗК, инфицированные SARS-CoV-2 (или имевшие контакт с инфицированными SARS-CoV-2), более высокий риск развития заболевания COVID-19 в сравнении с популяцией.
 - Смертность у пациентов с ВЗК и COVID-19 в сравнении с популяцией не повышена.
 - Наличие стомы/илеоанального резервуара не повышает риск инфицирования и/или развития COVID-19.
 - Необязательные хирургические и эндоскопические процедуры должны быть отложены (например, полипэктомии).
 - Инфузии (инъекции) препаратов в клинике (центре ВЗК) безопасно продолжать при наличии протокола скрининга на SARS-CoV-2.
 - Пациентам, получающим иммуномодуляторы (включая генно-инженерные биологические препараты) следует избегать необязательных внешних передвижений.



- Медицинские работники с ВЗК, принимающие иммуномодулирующие препараты, работающие в условиях с известными или предполагаемыми пациентами с COVID-19, могут продолжать работу при строгом следовании правилам профилактики и защиты.

В настоящее время все страны приглашены к участию в новом международном регистре SECURE IBD (<https://covidibd.org/>), где фиксируются все случаи заражения COVID-19 пациентов с ВЗК. На момент написания настоящих рекомендаций в регистр внесено 1284 пациента (673 мужчины и 611 женщин). Анализ, проведенный 26.05.2020, свидетельствует, что ряд положений, выдвинутых IOIBD, подтверждаются реальными данными или проясняют предположения. Так, больные, получающие глюкокортикостероиды, в 2–5 раз чаще нуждаются в лечении в отделениях интенсивной терапии, а также в ИВЛ по сравнению с пациентами, получающими другие группы препаратов, то есть это пациенты с более тяжелым течением COVID-19. Смертность среди больных, принимающих стероиды, составляет 10%, тогда как общая смертность при сочетании ВЗК и COVID-19 – всего 3%. По данным регистра смертность среди больных старше 60 лет была 13,3%, а у более молодых больных ВЗК с коронавирусной инфекцией – 0,97%.

Следует, однако, иметь в виду, что по мнению китайских специалистов, при ВЗК существуют потенциальные группы риска инфицирования: пациенты с ВЗК, получающие любую иммуносупрессивную терапию; пациенты с активным ВЗК с пониженным питанием; пожилые пациенты с ВЗК, особенно с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия и сахарный диабет); беременные пациентки с ВЗК, а также больные, часто посещающие лечебное учреждение.

II. Тактика ведения пациентов с ВЗК в период пандемии COVID-19

В отношении подхода к лечению больных ВЗК в период эпидемии COVID-19 также выработана единая позиция IOIBD (табл. 2).

Эксперты IOIBD считают, что тактика ведения пациентов и выбор терапии при среднетяжелой и тяжелой атаке болезни Крона / язвенного колита (как впервые выявленной, так и при рецидиве) должны быть такими же, как и до эпидемии COVID-19.

Эксперты пришли к следующим выводам:

- в случае прекращения терапии ВЗК в связи с положительным тестом SARS-CoV-2, но в отсутствие симптомов COVID-19 лечение можно продолжить через 14 дней;
- в случае прекращения терапии в связи с развитием COVID-19 лечение ВЗК можно возобновить *после получения 2 отрицательных ПЦР-тестов и разрешения симптомов COVID-19.*

В отношении пожилых пациентов выработана отдельная позиция ЕССО.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и иммуносупрессорами у пожилых пациентов с ВЗК и/или у пациентов с ВЗК и сопутствующими заболеваниями, подверженных риску заражения COVID-19

- Терапию пациентов с ВЗК следует продолжать так же, как это делалось до выделения COVID-19.
- Ограничить применение иммуносупрессоров. Данная практика существовала до COVID-19 по причине повышения риска инфекции у пожилых пациентов с ВЗК.
- Активное воспаление само по себе может быть фактором риска развития инфекций при ВЗК, в связи с чем эффективная терапия снижает риск инфицирования и необходимость обращения пациентов в лечебно-профилактическое учреждение, где у них существует риск инфицирования COVID-19.
- При этом такие пациенты, получающие генно-инженерные биологические препараты, иммуносупрессивную терапию, должны соблюдать самые строгие

**Таблица 2.** Согласованная экспертная позиция IOIBD по применению лекарственных средств при ВЗК (от 26.03.2020)

Препарат	Риск инфицирования SARS-CoV-2	Риск развития COVID-19	Снизить дозу, прервать лечение / для профилактики инфицирования	Симптомы COVID - / тест +	Симптомы COVID + / тест +
5-АСК	Не повышает риск	Не повышает риск	Продолжить в той же дозе	Терапию продолжить	Терапию продолжить
Будесонид	Не повышает риск	Не повышает риск	Продолжить в той же дозе	Не ясно	Не ясно
Преднизолон ≥ 20 мг/сут	Повышает риск	Повышает риск	Прервать терапию или снизить дозу	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Тиопурины	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Метотрексат	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Анти-ФНО	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Не ясно	Прекратить терапию
Ведолизумаб	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Не ясно	Не ясно
Устекинумаб	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Не ясно	Прекратить терапию
Тофацитиниб	Не ясно	Не ясно	Продолжить в той же дозе	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Комбинированная терапия: анти-ФНО + тиопурины / метотрексат			Снизить дозу тиопуринов / метотрексата	Прекратить терапию тиопуринами / метотрексатом	Прекратить терапию тиопуринами / метотрексатом
Препараты в клинических исследованиях			Можно продолжить	Прекратить	Прекратить
Препараты в клинических исследованиях			Можно продолжить	Прекратить	Прекратить

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, анти-ФНО – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

превентивные меры, предусмотренные на локальном / национальном уровнях.

III. Организация работы центра ВЗК в период пандемии COVID-19

Британские специалисты считают целесообразным выделять для практической работы группы пациентов, имеющих разную степень риска инфицирования SARS-CoV-2. При этом основная текущая рекомендация – продолжать медикаментозную терапию для профилактики обострения ВЗК.

Группа 1. Высокий риск инфицирования

Меры предосторожности: рекомендуется обязательная самоизоляция.

К этой группе относятся:

- 1) пациенты с ВЗК, которые также имеют сопутствующую патологию (дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию или сахарный диабет);



- 2) пациенты с ВЗК ≥ 70 лет, получающие любую терапию ВЗК (из перечисленных ниже в пункте «Умеренный риск инфицирования»), кроме 5-АСК, будесонида или ректальных форм препаратов;
- 3) пациенты с ВЗК любого возраста независимо от сопутствующей патологии, имеющие один или более факторов риска:
 - преднизолон *per os* или внутривенно ≥ 20 мг/сут;
 - индукционный курс генно-инженерных биологических препаратов с комбинированной терапией глюкокортикостероидами или иммуносупрессорами (первое введение биологического препарата в предшествующие 6 недель);
 - умеренная или высокая активность заболевания, несмотря на иммуносупрессивную / биологическую терапию;
 - синдром короткой кишки, требующий нутритивной поддержки;
 - необходимость парентерального питания.

Группа 2. Умеренный риск инфицирования

Меры предосторожности: рекомендуется обязательная социальная дистанция 1,5–2 м

Сюда входят пациенты, получающие:

- анти-ФНО монотерапию (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол);
- ведолизумаб;
- устекинумаб;
- метотрексат;
- тиопурины (азатиоприн, меркаптопурин);
- циклоспорин;
- тофацитиниб;
- комбинированную терапию у стабильных пациентов;
- комбинацию «иммуносупрессоры / биологическая терапия».

Группа 3. Низкий риск инфицирования

Меры предосторожности: соблюдение текущих рекомендаций для общей популяции

В данную группу включены пациенты, получающие следующие препараты:

- 5-АСК;
- ректальные формы препаратов;
- пероральные формы топических стероидов (будесонид или беклометазон);
- препараты для лечения хологенной диареи (холестирамин);
- антидиарейные средства (например, лоперамид);
- антибактериальные препараты для лечения синдрома избыточного бактериального роста или перианальных поражений.

Протокол организации работы клиник (центров ВЗК), где проводится лечение биологическими препаратами (обсужден и утвержден на международном уровне)

- Организовать контрольные пункты на входах в больницу для выявления пациентов с повышением температуры или кашлем в течение последних 2 недель.
- Не допускать в клинику сопровождающих лиц.
- Собирать подробную информацию о контактах пациента с лицами, зараженными COVID-19, или с лицами, у которых было отмечено повышение температуры или кашель.
- Обеспечить соблюдение расстояния 1–2 м между пациентами во время пребывания в клинике и между креслами при проведении инфузий.
- Медицинский персонал обязан использовать хирургические маски и латексные перчатки.

- Пациенты во время пребывания в клинике и при проведении инфузий должны использовать хирургические маски и перчатки.

Основное приоритетное направление работы центра ВЗК: профилактика обострения заболевания, при этом следует по возможности избегать риск инфицирования для пациента и медперсонала.

Практические шаги:

1. Определить группу врачей, занимающихся ведением больных ВЗК, пока остальные сфокусированы на COVID-19.
2. Разработать стратегию коммуникации для пациентов, минимизировать контакты с медицинским персоналом.
3. Запустить *Горячую линию* по телефону/электронной почте.
4. Перенести, по возможности, все консультации в удаленный доступ/по телефону.
5. Скринировать всех поступающих пациентов на симптомы COVID-19/лихорадку и следовать «дорожной карте» национальных рекомендаций по изоляции.
6. Не проводить необязательные эндоскопические манипуляции, отложить их до окончания пандемии.
7. При необходимости проводить только экстренные эндоскопические исследования, направленные на диагностику (дифференциальную диагностику) ВЗК, или при развитии осложнений.
8. Активность заболевания мониторить неинвазивными методами (С-реактивный белок (СРБ), фекальный кальпротектин).
9. Хирургическое вмешательство проводить только по экстренным показаниям.

Что общего между проявлениями воспалительных заболеваний кишечника и COVID-19

- При тяжелой форме ВЗК «цитокиновый шторм» практически эквивалентен синдрому эндотоксемии при воспалении в кишечнике и характеризуется гиперактивацией Т-клеток и массивной продукцией ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и ИФ- γ , лихорадкой, повышением СРБ, повышением фибриногена.
- Склонность к тромбообразованию при ВЗК: *тромбоцитоз* как проявление активности воспаления, повышение ферритина, повышение Д-димера.
- Склонность к тромбообразованию при COVID-19: *тромбоцитопения*, повышение ферритина, повышение Д-димера.

Таким образом, сходство ряда синдромов при ВЗК и COVID-19 предполагает ряд общих подходов к лечению. Прежде всего это касается профилактики и коррекции тромбообразования. Проводить лечение таким больным следует нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами строго под контролем факторов свертывания: количества тромбоцитов, Д-димера, протромбиновой активности и фибриногена. Гепарины характеризуются непрямым противовоспалительным действием, блокируя транскрипцию ФНО- α , что может влиять на интенсивность цитокинового шторма. Оптимально применение фондапаринукса натрия, так как он не влияет на уровень тромбоцитов.

Возможность использования ингибиторов ИЛ-6 при ВЗК не изучалась. Что касается других препаратов, в настоящее время обсуждается проведение исследований применения ингибиторов янус-киназ (барицитиниба и тофацитиниба) при COVID-19 и уже имеется отечественный опыт. Барицитиниб – зарегистрированный препарат при ревматоидном артрите с доказанной эффективностью, тофацитиниб – при язвенном колите и псориазе и ревматоидном артрите. Оба препарата имеют хороший профиль безопасности по развитию оппортунистических инфекций. Цель применения этих препаратов при коронавирусной



инфекции – блокада цитокинов, прежде всего ИЛ-6. Основная опасность их применения при COVID-19 связана с установленным риском тромбообразования при применении высоких доз (для тофацитиниба 20 мг/сут). В случае подтверждения эффективности и безопасности тофацитиниба при COVID-19 его можно будет использовать и при сочетании COVID-19 и язвенного колита.

Использованные источники

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6» (утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г.). [Электронный ресурс]. URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf
2. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3.
3. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610.
4. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
5. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. Version 2. *JHEP Rep*. 2020 Jun;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113. Epub 2020 Apr 2.
6. Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic. *J Hepatol*. 2020 Apr 10;S0168-8278(20)30212-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.002. Epub ahead of print.
7. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology*. 2020 Apr 6;S0016-5085(20)30465-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.002. Epub ahead of print.
8. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD). *Coronavirus and IBD Reporting Database*. Available at: <https://covidibd.org/>. Accessed on 18 March 2020.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

По данным Китайской ассоциации нефрологов (С. Huang и соавт., 2020), синдром цитокинового шторма – важный патофизиологический триггер прогрессирования COVID-19 и развития синдрома полиорганной недостаточности. Следствием дисфункции иммунной системы, чрезмерного выделения провоспалительных цитокинов становятся диффузное альвеолярное повреждение, образование гиалиновых мембран, экссудация фибрина и другие проявления травмы легких. В тяжелых случаях «цитокиновый шторм» приводит к нарушениям сердечно-сосудистой системы, шоку, ДВС-синдрому и, в конечном счете, синдрому полиорганной недостаточности. У больных тяжелым COVID-19 значительно повышены уровни цитокинов, как провоспалительных, так и противовоспалительных, что может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [1]. Согласно результатам ретроспективного многоцентрового исследования, основанного на изучении 150 случаев коронавирусной инфекции COVID-19 в Ухане, предиктором летального исхода был высокий уровень ферритина (в среднем 1297 нг/мл у умерших против 614 нг/мл у выживших, $p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,0001$). Кроме этого, большинство больных при тяжелом течении имели гипертермию, гепатомегалию и спленомегалию, цитопению, повышение уровня фибриногена, гипертриглицеридемию, гемофагоцитоз в аспирате костного мозга и иммуносупрессию неизвестного генеза. Исследования показали, что новый коронавирус (COVID-19)

проникает в клетки через ангиотензинпревращающий фермент 2 мембранного белка (АПФ2). Экспрессия АПФ2 в почечной ткани примерно в 100 раз выше, чем в легочной, главным образом наблюдается в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, что определяет уровень повреждения нефрона. По данным китайских авторов, около 63% пациентов с COVID-19 имеют протеинурию, 19% – повышенный уровень креатинина сыворотки, у 29% тяжелых пациентов развивается острое почечное повреждение (ОПП) [2, 3].

Важное место в составе патогенетического лечения больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции должны занимать методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые обладают комплексными плейотропными (множественными) эффектами и позволяют быстро нормализовать уровни цитокинов и других факторов патогенеза, тем самым предотвращая органные нарушения или уменьшая степень их тяжести.

Выбор метода гемокоррекции

Учитывая особенности патогенеза (молекулы мишени для экстракорпорального воздействия относятся к среднемoleкулярным и высокомолекулярным веществам) и доступность для массового применения, к методам выбора относятся следующие:

1. Плазмотехнологии:

- плазмообмен с замещением свежезамороженной донорской плазмой. Рекомендованный объем плазмообмена – 1 объем циркулирующей плазмы, что составляет около 40% от массы тела. В отсутствие достаточного объема свежезамороженной донорской плазмы возможно использование плазмообмена с плазмосорбцией;
- селективная плазмофильтрация;
- каскадная плазмофильтрация.

2. Селективные сорбционные технологии:

- селективная гемосорбция (цитокинов). В России зарегистрированы следующие колонки для сорбции цитокинов: гемосорбент CytoSorb (США), гемосорбент НА330 (Jafron Biomedical, Китай), «Десепта» (Россия), «Эфферон ЦТ» («Эфферон», Россия).

Примечание: С. Huang и соавт. (2020) использовали схему 2 + 1 + 1: в первые сутки 2 колонки НА330 со сменой через 12 ч, вторые-третьи сутки по 1 колонке со сменой через 24 ч [1]. С. Ronco и соавт. (2020) рекомендуют применение колонки CytoSorb продолжительностью 24 ч. Возможна комбинация с продолжительной гемофильтрацией, гемодиализацией [3];

- селективная гемосорбция липополисахаридов.

Примечание: для больных, находящихся в состоянии шока, характерна ишемия кишечника, при которой может произойти транслокация бактерий и/или эндотоксина непосредственно в кровоток. Концепция оси «кишечник – легкое», в которой эпителий кишки и легкого рассматривается как непрерывная поверхность, обобщена Р. Openshaw (2009). Вирусные инфекции легких могут аналогичным образом влиять на кишечник. Симптоматика со стороны кишечника при развитии коронавирусных инфекций может быть вызвана прямым инфекционным повреждением слизистой оболочки кишечника, но также может быть следствием снижения антибактериальной защиты, повышенной проницаемости слизистой оболочки, бактериальной транслокации и системной утечки эндотоксина. Возможный механизм этого открытия описан L.A. Doughty и соавт. в 2001 г. [4]. Данная статья демонстрирует наличие иммунной перекрестной связи между эффектами, вызванными вирусной и бактериальной инфекциями. Имеются данные, опубликованные в Ухане, которые описывают клинические характеристики больных COVID-19 с симптомами со стороны пищеварительной системы в провинции Хубэй (Китай) [5].



3. Фильтрационные технологии:

- гемофильтрация с использованием мембран с повышенными сорбционными свойствами на основе полиметилметакрилата (PMMA) либо мембраны AN69S модифицированного полиэтиленimina;
- гемофильтрация (гемодиализация) с использованием высокопроницаемых гемодифильтров.

4. Комбинация методов экстракорпоральной гемокоррекции и комбинированные методики:

- селективная гемосорбция цитокинов и/или селективная гемосорбция липополисахаридов совместно с продолжительной гемофильтрацией, гемодиализацией;
- гемофильтрация в сочетании с плазмообменом (не менее 1 объема циркулирующей плазмы);
- плазмосорбция в сочетании с гемофильтрацией.

Выбор метода определяется конкретной клинической ситуацией, наличием ОПП, острого респираторного дистресс-синдрома и, что очень важно, возможностями конкретной медицинской организации.

Показания к раннему применению

Решающую роль играют своевременность и обоснованность начала экстракорпоральных процедур. Максимального эффекта можно достичь, если экстракорпоральное лечение выполняется в ранние сроки клинической и лабораторной манифестации синдрома цитокинового шторма и синдрома полиорганной недостаточности.

К внепочечным показаниям для применения заместительной почечной терапии (ЗПТ), особенно постоянной или непрерывной, можно отнести поддержание терморегуляции, коррекцию водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия при гипергидратации, правожелудочковую недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром в отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Кроме того, показаниями к срочному началу экстракорпорального лечения являются:

- клинические признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности;
- признаки тяжелого течения коронавирусной инфекции (частота дыхания ≥ 30 в минуту и/или сатурация кислорода кровью $\leq 93\%$ и/или индекс $PO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.);
- выявление прогрессирования поражения легких с использованием одного из методов визуализации $\geq 10\%$ в сутки;
- прогрессирующее повышение уровня маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6 и др.) [3]¹.

Устройства для проведения рекомендуемых методов экстракорпоральной гемокоррекции

Селективная плазмофильтрация / плазмодиализация

- **Фракционаторы плазмы Evaclio** (Kawasumi Laboratories, Япония), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2013/202 от 25.02.2013. Известно, что лечебный плазмаферез с позиций выведения всех типов токсических субстанций, в том числе связанных с белками, обладает максимальным потенциалом детоксикации. Поскольку размер пор мембран Evaclio составляет от 0,008 до 0,03 мкм (промежуточный между размером пор диализаторов и обычных плазмодифильтров), основная особенность селективной плазмофильтрации заключается в возможности удаления всего спектра средне- и высокомолекулярных токсических субстанций. Компоненты плазмы с молекулярной массой выше альбумина остаются в кровотоке. Это позволяет

¹Подготовлено на основе временных рекомендаций правления Научного общества специалистов экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии и некоммерческого партнерства «Национальное общество специалистов в области гематофереза и экстракорпоральной гемокоррекции», в разработке которых авторы принимали участие.

увеличить объем экстракции до 10 л при минимизации потери белка и упрощении состава плазмозамещающих растворов. Степень просеивания альбумина можно варьировать в зависимости от задач терапии, используя фильтры с различным диаметром пор.

Каскадная плазмофильтрация

- **Фракционатор плазмы Evoxflux** (Kawasumi Laboratories, Япония), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2015/3263 от 05.11.2015. Патогенетическим обоснованием к его применению служит *возможность экстракорпорального удаления вирусов* и тем самым снижение вирусной нагрузки [6–8].

Метод включен в клинические рекомендации Японии и оплачивается системой страхования.

Селективные сорбционные технологии

Гемосорбция (цитокинов селективная)

- **Гемосорбент CytoSorb** (США), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № 2016/4028 от 27.04.2016. Система CytoSorb – непирогенная стерильная биосовместимая система для однократного применения, предназначенная для удаления цитокинов из крови путем адсорбции их с помощью горошин адсорбента, содержащихся внутри системы. Гемосорбция с использованием гемосорбента CytoSorb была применена при лечении COVID-19 в Китае (China-French New City Hospital of Tongji Hospital, Ухань; <https://garnixoderguru.com/2020/03/07/china-kracher>). Очистка крови была рекомендована в 7-м издании «Диагностика и лечение» (Руководство по применению COVID-19 для пациентов с тяжелыми состояниями и цитокиновым приступом Национальной комиссии здравоохранения Китая [9]). Терапия с применением CytoSorb вошла в *рекомендации* лечения больных COVID-19 в Италии [3]. Целевая группа Brescia Renal Covid (Италия) рекомендует использовать терапию CytoSorb при COVID-19 у пациентов с диализ-зависимой хронической почечной недостаточности [10]. Терапия с использованием CytoSorb также рекомендуется в недавних национальных руководствах Панамы для взрослых пациентов с COVID-19 (п. 4) [11].
- **Гемосорбент НА330** (Jafron Biomedical, Китай), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № 2020/9652 от 14.02.2020. Одноразовые картриджи Jafron заполнены адсорбирующим материалом – сополимером стирола и дивинилбензола. Адсорбирующий материал разных моделей картриджей серии НА имеет разную пористость гранул. За счет этого, а также гидрофобного и ионного взаимодействия, происходит удаление из кровотока целевых молекул – токсинов, цитокинов, билирубина и др. Гемосорбция с колонкой НА330 эффективно использовалась при лечении COVID-19 в Китае, в настоящее время рекомендована к применению при лечении COVID-19 в Италии [3, 12].

Селективная гемосорбция липополисахаридов

- **Колонка Toramuxin** (ToRay, Япония), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № 2017/5534 от 21.03.2017. Высокоаффинное связывание эндотоксина полимиксином В может удалять до 90% циркулирующего эндотоксина после двух процедур гемоперфузии. Помимо нейтрализации эндотоксина были продемонстрированы и механизмы иммуномодуляции. Некоторые из них вызваны удалением эндотоксина [13, 14], тогда как другие – результат прямой адсорбции активированных иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов), что приводит к снижению медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, HMGB-1, PAI-1 и др. В настоящее время накоплен



большой клинический опыт использования гемоперфузии с иммобилизованным полимиксином В у пациентов с вирусной инфекцией (грипп H1N1–H5N1), у которых развилась тяжелая пневмония или острый респираторный дистресс-синдром [15–19]. Применение полимиксиновой сорбции у больных COVID-19 внесено в рекомендации лечения данной категории больных: в *руководство* штаб-квартиры Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (<https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>); *рекомендации* кафедры неотложной медицинской помощи при Медицинском университете Нагои [20]; *рекомендации* по терапии пациентов COVID-19 в Италии [3].

- **Колонка Alteco LPS Adsorber** (Alteco Medical AB, Швеция), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № 2011/09685 от 28.04.2011. Картридж предназначен для лечения больных сепсисом и септическим шоком. Применение Alteco LPS Adsorber снижает уровень липополисахарида. Устройство представляет собой корпус, заполненный пористыми пластинами из полиэтилена. На поверхности пористых пластин зафиксирован специальный пептид с высокой способностью к связыванию липополисахарида. Продемонстрирована сорбционная емкость адсорбера и его эффективность в элиминации из кровотока не только липополисахаридов, но и избытка цитокинов. После процедуры улучшаются параметры газообмена. Оптимальный эффект от применения достигается в ранней фазе развития эндотоксемии [21–25].
- **Колонка «Токсипак»** («НПО ПОКАРД», Россия), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2015/3100 от 06.10.2017. Предназначена для селективной гемосорбции липополисахаридов грамотрицательных бактерий при лечении сепсиса и септического шока. Активный ингредиент колонки – сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к липополисахариду грамотрицательных бактерий. Адсорбция липополисахарида с использованием колонок «Токсипак» способствует ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению тяжести органной дисфункции [26].

Диализаторы с повышенными сорбционными свойствами

- **Устройство PRISMAFLEX OXIRIS set.** (Baxter, США), регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4169 от 02.10.2018. Специфичная мембрана AN69S обеспечивает неселективную элиминацию, в том числе с помощью сорбционного массопереноса, всех молекул до 45 кДа, включая цитокины. Тем самым реализуется тройной механизм действия – удаление эндотоксинов, цитокинов, жидкости и уремических токсинов [27–29].
- **Половолоконные диализаторы с мембраной на основе полиметилметакрилата (PMMA) – FILTRYZER BK-F, BK-U** (Toray, Япония), регистрационное удостоверение № РЗН 2017/5533 от 25.03.2017. Обладают высокой гемо- и биосовместимостью. Обеспечивают 3 механизма детоксикации – диффузия, конвекция, адсорбция; возможность удаления молекул, участвующих в воспалительном каскаде; реализацию 3 уровней терапии – иммунопротекция, иммуномодуляция, почечная поддержка. Диализаторы с мембраной на основе PMMA обеспечивают эффективное выведение провоспалительных медиаторов при септическом шоке и остром респираторном дистресс-синдроме [30–33]. *Включены* в руководство штаб-квартиры Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (<https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>); *рекомендации* кафедры неотложной медицинской помощи при Медицинском университете Нагои [21].



Высокопроницаемые диализаторы

- **Ultraflux EMIc2** (Fresenius, Германия). Характеристики: высокая проницаемость пор с заданным cut-off на уровне до 40 кДа; повышенный клиренс молекул средней массы, цитокинов и других медиаторов воспаления; кривая коэффициента просеивания мембраны практически идентична кривой просеивания клубочковой мембраны почки.
- **Устройство PRISMAFLEX SepteX set** (Baxter, США), регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4169 от 02.10.2018. Мембрана с высоким коэффициентом просеивания на основе полиарилэтерсульфона. Специфичная мембрана septeX обеспечивает неизбирательное удаление всех молекул до 100 кДа, в том числе цитокинов [34–37].
- **Плазмосорбция сочетанная с гемофильтрацией** (система CPFA) может проводиться на аппаратах *Lynda Bellco* (Италия, регистрационное удостоверение № 2008/03108 от 17.03.2010) и *HF440* (Швейцария, регистрационное удостоверение № 2016/3818 от 29.03.2016) [38–41].

Использованные источники

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30.
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6.
3. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. 2020;49(3):255–258. doi: 10.1159/000507039.
4. Doughty L, Nguyen K, Durbin J, Biron C. A role for IFN-alpha beta in virus infection-induced sensitization to endotoxin. *J Immunol*. 2001 Feb 15;166(4):2658–2664. doi: 10.4049/jimmunol.166.4.2658.
5. Kobosz T. COVID-19 może rozpocząć się od braku apetytu i biegunki. Co to oznacza dla dalszego przebiegu choroby? [Internet]. Available at: <https://www.medexpress.pl/covid-19-moze-rozpozczynac-sie-od-braku-apetytu-i-biegunki-co-to-oznacza-dla-dalszego-przebiegu-choroby/76822>. Accessed 19 Mar 2020.
6. Kaneko S, Sata M, Ide T, Yamashita T, Hige S, Tomita E, Mochida S, Yamashita Y, Inui Y, Kim SR, Komada N, Mikami T, Satoh S, Morita S, Takaguchi K, Hirashima N, Nishio Y, Watanabe D, Kioka K, Fujiwara K. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2010 Nov;40(11):1072–1081. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00708.x.
7. Медников РВ, Рабинович ВИ, Кижло СН, Соколов АА, Беляков НА. Применение каскадной плазмофильтрации в комплексном лечении пациентов с моноинфекцией вирусным гепатитом С и коинфекцией вирусным гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014;6(3):58–72. doi: 10.22328/2077-9828-2014-6-3-58-72.
8. Mednikov RV, Rabinovich VI, Kizlo SN, Belyakov NA, Sokolov AA. Double filtration plasmapheresis in treatment of patients with co-infection of hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Ther Apher Dial*. 2016 Aug;20(4):413–419. doi: 10.1111/1744-9987.12396.
9. Liang T, editor. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment [Internet]. Available at: <https://videointl.alicdn.com/Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf>.
10. Brescia Renal Covid Task Force. Gestione del paziente in dialisi e con trapianto di rene in corso di infezione da Coronavirus COVID-19 [Internet]. Available at: <https://www.univadis.it/viewarticle/gestione-del-paziente-in-dialisi-e-con-trapianto-di-rene-in-corso-di-infezione-da-coronavirus-covid-19-715561>. Accessed 19 Mar 2020.
11. Asociación Panameña de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Guías nacionales de atención de pacientes adultos COVID-19 version 2.0 [Internet]. Available at: <https://medcriticapanama.com>.
12. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Behrens P, Böddinghaus B, Götsch U, Naujoks F, Neumann P, Schork J, Tiarks-Jungk P, Walczok A, Eickmann M, Vehreschild MJGT, Kann G, Wolf T, Gottschalk R, Ciesek S. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1278–1280. doi: 10.1056/NEJMc2001899.
13. Yaroustovsky M, Abramyan M, Komardina E, Nazarova H, Popov D, Plyushch M, Soldatkina A, Rogalskaya E. Selective LPS Adsorption Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridges in Sepsis Patients Following Cardiac Surgery. *Shock*. 2018 Jun;49(6):658–666. doi: 10.1097/SHK.0000000000001016.



14. Ушакова НД, Кит ОИ, Маслов АА, Меньшенина АП. Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2018;14(2):25–34. doi: 10.15360/1813-9779-2018-2-25-34.
15. Kumagai T, Takeyama N, Yabuki T, Harada M, Miki Y, Kanou H, Inoue S, Nakagawa T, Noguchi H. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock. *Shock*. 2010 Nov;34(5):461–6. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181e14ca0.
16. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care*. 2005;9(6):R653–661. doi: 10.1186/cc3815.
17. Lee CT, Tu YK, Yeh YC, Chang T, Shih PY, Chao A, Huang HH, Cheng YJ, Yeh YC; Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:202–206. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.035.
18. Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, Mori S, Saito S, Iwagaki H, Tanaka N, Morita K, Ohtsuka A. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Med Okayama*. 2009 Feb;63(1):65–69. doi: 10.18926/AMO/31855.
19. Ono S, Kimura A, Hiraki S, Takahata R, Tsujimoto H, Kinoshita M, Miyazaki H, Yamamoto J, Hase K, Saitoh D. Removal of increased circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery*. 2013 Feb;153(2):262–271. doi: 10.1016/j.surg.2012.06.023.
20. Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, Ikuta S, Kinoshita M, Mochizuki H. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg*. 2004 Aug;188(2):150–156. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.067.
21. Contribution: Critical Care against New Coronavirus SARS-CoV2 Perspective 13 Bundles for COVID-19 Treatment in Emergency and Critical Care [Internet]. Available at: <https://blog.goo.ne.jp/matsubomb>.
22. Логинов СП, Громова ЕГ, Киселевский МВ, Кротенко НП, Должикова ЮИ, Власенко РЯ, Кузнецова ЛС. Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;3:46–52. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-46-52.
23. Хубутия МШ, Абакумов ММ, Александрова ИВ, Рей СИ, Ильинский МЕ, Хватов ВБ, Боровкова НВ, Перцев АС, Зинкин ВЮ. Селективная сорбция эндотоксина в комплексном лечении больных тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;(5):65–69.
24. Громова ЕГ, Логинов СП, Киселевский МВ, Кротенко НП, Должикова ЮИ, Власенко РЯ, Кузнецова ЛС. Липополисахаридная адсорбция адсорберами ALTECO у больных с сепсисом и септическим шоком. *Медицинский алфавит*. 2018;3(28):32–36.
25. Хорошилов СЕ, Карпун НА, Половников СГ, Никулин АВ, Кузовлев АН. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):83. doi: 10.15360/1813-9779-2009-6-83.
26. Гендель ЛЛ, Соколов АА, Губанова СН, Адамова ИЮ, Левашов ПА. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(5):42–50. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50.
27. Thomas M, Moriyama K, Ledebro I. AN69: Evolution of the world's first high permeability membrane. *Contrib Nephrol*. 2011;173:119–129. doi: 10.1159/000328961.
28. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One*. 2019 Aug 1;14(8):e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
29. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018 May 4;6(1):12. doi: 10.1186/s40635-018-0177-2.
30. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity. *Contrib Nephrol*. 2011;173:137–147. doi: 10.1159/000329052.
31. Nakada TA, Oda S, Matsuda K, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. Version 2. *Mol Med*. 2008 May-Jun;14(5-6):257–63. doi: 10.2119/2007-00108.Nakada.
32. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakada TA, Hirasawa H. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib Nephrol*. 2010;166:73–82. doi: 10.1159/000314855.
33. Nishida O, Nakamura T, Kuriyama N, Hara Y, Yumoto M, Shimomura Y, Moriyama K. Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib Nephrol*. 2011;173:172–181. doi: 10.1159/000329057. Epub 2011 Aug 8.
34. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Müller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH. Renal replacement therapy with high-cut-off hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):444–53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.006.

35. Morgera S, Rocktäschel J, Haase M, Lehmann C, von Heymann C, Ziemer S, Priem F, Hocher B, Göhl H, Kox WJ, Buder HW, Neumayer HH. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003 Nov;29(11):1989–95. doi: 10.1007/s00134-003-2003-9.
36. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, Morgera S, Goehl H, Storr M, Boyce N, Neumayer HH. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):296–304. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.003.
37. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P, Morgera S, Neumayer HH, Goehl H. Cytokine dialysis: an ex vivo study. *ASAIO J.* 2002 Nov-Dec;48(6):650–653. doi: 10.1097/00002480-200211000-00013.
38. Di Maso V, Cozzi M, Gerini U, Bedina E, Olivo E, Bianco F, Signoretto D, Berlot G, Boscutti G. Coupled Plasma Filtration Adsorption for Treatment of Capillary Leak Syndrome Superimposed to Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: A Case Report. *Blood Purif.* 2020;49(3):372–378. doi: 10.1159/000503770.
39. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care.* 2018 Oct 25;22(1):262. doi: 10.1186/s13054-018-2181-z.
40. La Manna G, Donati G. Coupled plasma filtration adsorption: A multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood Purif.* 2018;46(3):228–238. doi: 10.1159/000490234.
41. Berlot G, Falini S, Negro V, Agbedjro A, Tomasini A, Iscra F, Bianco F, Gerini U, Boscutti G. Influence of timing of initiation and volume of processed plasma on the outcome of septic shock patients treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2018;46(4):274–278. doi: 10.1159/000490611.

ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Настоящие рекомендации подготовлены с учетом актуальных клинических рекомендаций по ОПП крупных профессиональных сообществ:

- National Kidney Foundation. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (2012)* [1].
- European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA). *A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy* [2].
- *A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 2: renal replacement therapy* [3].
- Ассоциация нефрологов. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения* [4].

Использованы также свежие публикации в научных журналах с высоким рейтингом.

Частота встречаемости и особенности течения острого почечного повреждения у пациентов с COVID-19

С момента начала пандемии были опубликованы многочисленные наблюдательные исследования, в которых описаны многие клинические и эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19. Наиболее часто авторы оценивают летальность и частоту встречаемости острого респираторного дистресс-синдрома. В то же время исследований, оценивающих частоту ОПП, ассоциированного с SARS-CoV-2, крайне мало. Приведем основные из них.

Важной работой представляется метаанализ, в котором обобщены результаты девяти исследований [5]. Общая частота развития ОПП среди госпитализированных в стационар пациентов варьировалась от 0 до 14,7% со средней частотой примерно 3% [95% доверительный интервал (ДИ) 1; 7]. При этом частота потребности в ЗПТ колебалась от 0,5 до 7,3% и составила в среднем 2% [95% ДИ 1; 4]. Частота возникновения ОПП у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, была существенно больше: от 8,3 до 28,8% со средней частотой 19% [95% ДИ



9; 31]. Частота потребности в ЗПТ находилась в диапазоне от 5,6 до 23,1% и составила в среднем 13% [95% ДИ 4; 25].

Имеются также препринты масштабных популяционных исследований. Среди них работа, обещающая представить опыт лечения 5449 совершеннолетних пациентов в 13 стационарах Нью-Йорка [6]. Развитие ОПП отмечено у 36,6% госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19. Наиболее часто у этих пациентов отмечалась 1-я стадия ОПП – 46,5%, тогда как 2-я стадия – у 22,4% и 3-я – у 31,1%. Потребность в ЗПТ была у 14,3% пациентов с ОПП. Развитие ОПП отмечено у 89,7% пациентов, находящихся на ИВЛ, по сравнению с 21,7% у пациентов на самостоятельном дыхании. На ИВЛ находились 96,8% пациентов, нуждающихся в ЗПТ. Среди пациентов на ИВЛ с ОПП у 52,2% повреждение развилось в течение 24 часов после интубации. Следовательно, можно констатировать: ОПП развивается стремительно, что косвенно указывает на развернутую прогрессирующую картину полиорганной недостаточности, и данное осложнение должно рассматриваться как неотъемлемая часть этого синдрома.

В другом крупном исследовании проанализированы результаты лечения 701 пациента с подтвержденным COVID-19 [7]. При поступлении сывороточный креатинин и мочевины крови (BUN) были повышены у 14,4 и 13,1% пациентов соответственно. Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин на 1,73 м² отмечена у 13,1% пациентов. У 43,9% зарегистрирована протеинурия, а у 26,7% – гематурия. По сравнению с пациентами с нормальным креатинином в сыворотке разница между пиковым и исходным сывороточным креатинином была также намного больше у пациентов с исходно повышенной концентрацией.

Таким образом, частота ОПП у пациентов с COVID-19 высока, и особой опасности подвержены пациенты с факторами риска. Среди таких факторов, актуальных для нашей страны, следует выделить пожилой возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию и потребность в вентилиции легких и вазопрессорных препаратах [6].

Развитие ОПП представляет собой независимый фактор риска, который, после поправки на другие предикторы, повышает риск смерти [8] до 35% [6]. Риск смерти возрастает у пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови в 2,1 раза [95% ДИ 1,36; 3,26], с повышенным уровнем мочевины – в 3,97 раза [95% ДИ 2,57; 6,14], при 2-й стадии ОПП – в 3,51 раза [95% ДИ 1,49; 8,26], при 3-й стадии ОПП – в 4,38 раза [95% ДИ 2,31; 8,31] после поправки на возраст, пол, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию и количество лейкоцитов [7]. По данным метаанализа [9], ОПП 3-й стадии увеличивает риск смерти в 4,19 раза [95% ДИ 3,31; 5,31].

Причину высокой патогенности вируса SARS-CoV-2, по-видимому, следует искать в генетических особенностях [10]. Геном SARS-CoV-2 имеет значительные филогенетические различия с ранее идентифицированными коронавирусами, которые вызывали заболевания человека (79 и 50% идентичности с SARS-CoV и MERS-CoV соответственно) [11, 12]. Существуют и предпосылки повышенной склонности SARS-CoV-2 к развитию ОПП [13]. Ранее проведенные исследования показали, что вирусы из семейства *Coronaviridae* по-разному поражают почки: ОПП развивается только у 6% больных коронавирусом SARS-CoV [10], тогда как среди пациентов с коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) ОПП развивается в 75% случаев [14], а у больных с инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, – в 25% [15]. Однако во всех наблюдениях ОПП было ассоциировано со значительным увеличением риска смерти.

Различие частот почечного повреждения, вероятно, не зависит от тропности коронавируса [13]. Рецепторы SARS-CoV-2 и MERS-CoV (ACE2 и DPP4 соответственно) одинаково экспрессируются на клетках почечного эпителия [16]. В частности, для коронавируса MERS-CoV было подтверждено, что он оказывает прямое цитопатическое влияние на клетки эпителия почек [15]. В отличие от этого,

SARS-CoV вызывает острый канальцевый некроз без признаков гломерулопатии [10] и без цитопатического влияния *in vitro* на клетки почечного эпителия; почечная недостаточность в этом случае, предположительно, обусловлена специфическими патогенетическими механизмами, в частности избыточным выделением цитокинов [14].

Любопытно, что пациенты с SARS-CoV-2 имеют большую частоту ОПП, чем инфицированные SARS-CoV [17], несмотря на те же таргетные рецепторы (АПФ2). Повышенное сродство SARS-CoV-2 с АПФ2 можно объяснить более высокой тропностью к клеткам почечного эпителия [16], что косвенно подтверждается накоплением в канальцах почек антигенов SARS-CoV-2. Эти данные согласуются с высокой распространенностью (40%) проявлений ОПП, таких как протеинурия и гематурия, при поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 [17].

С учетом выше сказанного, можно выделить следующие аспекты ОПП у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [18]:

- ОПП часто наблюдается у пациентов с COVID-19 с отягощенным коморбидным фоном;
- ОПП, ассоциированное с COVID-19, может быть обусловлено различными патогенетическими механизмами, в том числе системной воспалительной реакцией, характеризующейся повышенным высвобождением медиаторов воспаления, способных взаимодействовать и повреждать клетки почек;
- прямое вирусное повреждение эпителиальных клеток почек может усилить тяжесть местной воспалительной реакции;
- сопутствующие заболевания могут быть ассоциированы с предсуществующим хроническим ухудшением функции почек (концепция почечного функционального резерва) и с тенденцией к развитию эпизодов ОПП;
- выявление пациентов с ОПП может привести к лучшему распределению ресурсов стационара – биомаркеры, позволяющие распознать ОПП на ранних стадиях, могут улучшить результаты лечения;
- использование методов экстракорпоральной гемокоррекции и противовирусной терапии теоретически может способствовать снижению выраженности системного и местного воспалительных ответов, отчасти ответственных за множественные повреждения органов, включая почки.

Диагностика острого почечного повреждения

В связи с тем что в настоящее время не предложено иных критериев диагностики ОПП, целесообразно использовать рекомендации по диагностике ОПП для общей популяции [1–4].

Острое почечное повреждение – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты. ОПП весьма часто развивается у больных в критическом состоянии и, будучи в таких случаях независимым фактором риска смерти, ассоциируется с высокой летальностью.

По основному (инициирующему) патогенетическому механизму выделяют преренальное, ренальное и постренальное ОПП.

Среди основных причин преренального ОПП можно выделить следующие:

- избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие кровотечений, рвоты, диареи, а также при ожогах и приеме диуретиков;
- перераспределение объемов жидкостей организма (секвестрация внеклеточной жидкости, или потеря в «третье пространство»);
- снижение сердечного выброса – может возникать при поражениях клапанов сердца, миокардите, остром инфаркте миокарда, аритмиях, хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, тампонаде сердца, тяжелых интоксикациях;



- периферическая вазодилатация, в том числе при сепсисе;
 - спазм сосудов почек при сепсисе и гиперкальциемии, ингибиции синтеза простагландинов (например, использование нестероидных противовоспалительных препаратов), использовании адреномиметиков;
 - дилатация эфферентных артериол, обусловленная действием иАПФ.
- К основным причинам ренального ОПП относят:
- острый канальцевый некроз;
 - окклюзию сосудов почек;
 - острый тубулоинтерстициальный нефрит;
 - острый гломерулонефрит.

С долей 70% самой частой причиной ОПП становится острый канальцевый некроз. Выделяют ишемический и токсический тубулонекроз. Ишемический острый канальцевый некроз может быть обусловлен стойким нарушением гемодинамики при всех состояниях, вызывающих преренальную ОПН. По данным специальных исследований, доля ишемического острого канальцевого некроза в структуре причин ОПП составляет 50–60%, при этом в 20–45% случаев он обусловлен сепсисом. На токсический тубулонекроз приходится 20% случаев ОПП. Он может возникать в результате воздействия лекарственных средств, которые приводят к развитию ОПП в 20–30% случаев, экзогенных и эндогенных токсинов, включая органические пигменты (миоглобин и гемоглобин).

Окклюзия сосудов почек возникает при двустороннем тромбозе или эмболии почечных артерий, двустороннем тромбозе почечных вен, тромбозе малых сосудов почек (атеросклероз сосудов почек, тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, антифосфолипидный синдром, ДВС, злокачественная артериальная гипертензия, системные васкулиты).

Причинами острого тубулоинтерстициального нефрита могут быть лекарственные средства, инфекционные заболевания (лептоспироз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, туберкулез, бруцеллез, фунгальные и паразитарные инфекции и др.), гемобластозы (миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания), а также различные нарушения иммунного характера.

Среди гломерулонефритов наиболее часто причиной ОПП становится экстракапиллярный быстро прогрессирующий гломерулонефрит, включая все 3 его иммунопатогенетических варианта.

Критериями диагностики ОПП являются:

- повышение сывороточного креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч
или
- повышение сывороточного креатинина $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем (если известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней)
или
- объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 часов.

Критерии, позволяющие определить стадию (тяжесть) ОПП, приведены в табл. 3.

Алгоритм постановки диагноза ОПП включает оценку анамнеза, данных физического, лабораторного и инструментального обследований.

ОПП различного происхождения имеют свои особенности течения, однако знание причин возникновения (анамнеза) и клинической картины позволяет в большинстве случаев не пропустить эту патологию. Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, при этом особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин. Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно, поскольку ведение таких больных следует осуществлять в соответствии со стадией повреждения и его этиологией.



Таблица 3. Стадии острого почечного повреждения

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного <i>или</i> Повышение $\geq 26,5$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 ч
3	В 3,0 раза выше исходного <i>или</i> Повышение до $\geq 353,6$ мкмоль/л <i>или</i> Начало заместительной почечной терапии <i>или</i> У больных < 18 лет, при снижении рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч <i>или</i> Анурия в течение ≥ 12 ч

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Сбор анамнеза помогает установить причину ОПП и направить лечебные мероприятия на прекращение действия повреждающего агента или события.

При сборе анамнеза у больного с ОПП необходимо получить следующие сведения:

- о заболеваниях почек и артериальной гипертензии в прошлом, данные предыдущих анализов мочи и биохимических анализов крови на креатинин и мочевины (если таковые выполнялись), а также о причине выполнения этих исследований;
- о событиях на протяжении последних месяцев или недель до развития ОПП, в том числе о характере проводившихся оперативных вмешательств, течении и осложнениях послеоперационного периода, эпизодах гипотонии и/или кровотечения, о гемотрансфузиях;
- о заболеваниях, предшествовавших развитию ОПП – эпизоды лихорадки и сопутствовавшая им клиническая симптоматика (ознобы, диарея, рвота, запоры, артралгии, артриты, кожные высыпания, похудание), боли в поясничной области, изменение цвета мочи, приступы почечной колики, затруднения мочеиспускания, дизурические явления, а также сведения о наблюдении у уролога, гинеколога, онколога;
- о медикаментозном лечении на протяжении последних месяцев или недель до развития ОПП (в том числе о полихимиотерапии по поводу злокачественного заболевания, о лечении иАПФ, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками, сульфаниламидами, анальгетиками и др.), об употреблении трав или какого-либо алкоголя, а также о контакте с токсическими веществами;
- другие анамнестические сведения, позволяющие выявить или исключить заболевания или патологические состояния, вызывающие ОПП (см. раздел о причинах ОПП).

Физикальное обследование должно включать:

- оценку диуреза с целью выявления олигурии, анурии, полиурии, никтурии;
- визуальную оценку степени гидратации по состоянию кожного покрова и слизистых оболочек, наличию пастозности, отеков; оценку одышки, ортопноэ и др.;
- осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, желтушности, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений;
- термометрию;
- оценку состояния центральной нервной системы и глазного дна;



- оценку состояния внутренних органов по физикальным данным;
- оценку состояния сердечно-сосудистой системы по данным перкуссии и аускультации сердца, а также показателям гемодинамики (частота сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление), набуханию шейных вен, парадоксальной пульсации;
- оценку состояния почек по данным пальпации и обследования поясничной области с целью исключения выбуханий и выявления локальной болезненности в проекции почек, пальпацию и перкуссию мочевого пузыря.

Для постановки диагноза ОПП целесообразно выполнить следующие лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, хлоридов и оценкой кислотно-основного состояния;
- общий анализ мочи (при наличии диуреза) с определением экскреции белка: экскреция $\geq 1,0$ г/л характерна для гломерулярного поражения почек, экскреция $< 1,0$ г/л преимущественно наблюдается при тубулоинтерстициальном поражении почек, гнойно-воспалительный процесс регистрируется при изолированной лейкоцитурии $> 50-100$ в поле зрения, без значительной гематурии (< 20 в поле зрения);
- биохимический анализ мочи с определением осмолярности, осмотического концентрационного индекса (отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы крови), концентрационного индекса креатинина (отношение креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи, концентрации в моче натрия, фракционной экскреции натрия;
- общий анализ крови – выявление анемии, тромбоцитопении / тромбоцитоза, лейкоцитоза / лейкопении, убыстрения скорости оседания эритроцитов;
- определение общего белка и белковых фракций крови (диагностика гиперпротеинемии, гипоальбуминемии, гиперальфа-2-глобулинемии и гипергаммаглобулинемии);
- при подозрении на нефрологическое заболевание, вызвавшее ОПП, могут быть выполнены иммунологические тесты на комплемент, в том числе на его 3-й и 4-й компоненты, криоглобулины, ревматоидный фактор, антитела к ДНК, циркулирующие иммунные комплексы, антиядерный фактор, антитела к кардиолипинам, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

В последние годы в качестве маркера ОПП стал использоваться такой показатель, как NGAL (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). Этот острофазный белок с молекулярной массой 25 кДа вырабатывается нейтрофилами и эпителиальными клетками различных органов. При развитии ОПП NGAL фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубочках. Определение NGAL в плазме крови и моче показало высокую чувствительность в экспериментальных моделях ишемического и нефротоксического повреждения.

Для верификации диагноза ОПП целесообразно выполнить следующие инструментальные исследования:

- ультразвуковое исследование почек (для исключения / подтверждения сосудистой природы ОПП показана доплерография сосудов почек);
- при подозрении на постренальное ОПП следует провести ультразвуковое исследование почек мочевого пузыря, предстательной железы, малого таза. При показаниях выполняется компьютерная томография почек, забрюшинного пространства и органов малого таза.

Клиническая картина ОПП неспецифична. Клинические проявления ОПП зависят от этиологии и могут различаться при преренальном, ренальном и постренальном повреждении. Клиническая картина определяется главным образом симптоматикой заболевания, служащего ее причиной. Следует выделить латентное

развитие ОПП, маскирующееся клинической картиной основного заболевания, при котором ранняя его диагностика возможна только при условии систематического контроля динамики диуреза и показателей уровня креатинина и мочевины в плазме крови. Дополнительную диагностическую роль играет выявление отклонений показателей других регулируемых почками параметров гомеостаза, таких как гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Лишь позднее могут возникать клинические признаки, обусловленные непосредственно выключением функции почек. При этом такие проявления азотемии, как тошнота и рвота, нередко маскируются основным заболеванием, и зачастую (особенно при поздней диагностике и/или в отсутствие специального контроля водного баланса) возникают признаки гипергидратации (пастозность либо отеки подкожной жировой клетчатки) и/или гиперволемии с явлениями застойной сердечной недостаточности, преимущественно по малому кругу кровообращения. В тяжелых случаях развивается отек легких. Обусловленная умеренно повышенной кровоточивостью приводит к появлению множественных подкожных кровоизлияний различной величины и локализации, которые подчас трудно дифференцировать с клинической картиной основного заболевания.

Алгоритм диагностики ОПП можно представить следующим образом:

- при наличии почечной недостаточности – дифференциальная диагностика ОПП и хронической болезни почек;
- подтверждение наличия олигоанурии – исключение обструкции мочевыводящих путей и преренальной олигоанурии;
- исключение гепаторенального синдрома;
- диагностика или исключение почечного заболевания, приведшего к ОПП (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит);
- исключение нарушения кровоснабжения почек (тромботическая или эмболическая окклюзия почечных сосудов).

Таким образом, можно констатировать следующее:

- ✓ Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. Ведение больных следует осуществлять в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП.
- ✓ Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя сывороточный креатинин и измеряя объем мочи. Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации.
- ✓ Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, при этом особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин.

Предотвращение и лечение острого почечного повреждения

Профилактика прогрессирования ОПП у большинства больных с нефропатической агрессией определяется возможностью быстро снять воздействие экстраренальных факторов, ведущих к повреждению нефронов.

Преренальное острое почечное повреждение

Терапия должна быть направлена на устранение причины гипоперфузии почки. Только адекватная, целенаправленная, контролируемая инфузионная терапия позволяет минимизировать риск развития почечного повреждения, а у пациентов с ОПП – улучшить результаты лечения. Для точной оценки объема циркулирующей крови очень большое значение имеет инвазивный контроль гемодинамики, так как у больных в критическом состоянии клиническая оценка функции сердечно-сосудистой системы и внутрисосудистого объема затруднена. В отсутствие геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском его развития в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема



рекомендуется использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал).

При выборе состава замещающих растворов в последние годы предпочтение отдается сбалансированным электролитным растворам. Медикаментозная терапия диуретиками, факторами роста и антиапоптозными препаратами не показала эффекта в контролируемых исследованиях и в настоящее время не рекомендована для лечения ОПП. Так, например, по данным крупных исследований, использование растворов гидроксипроксиэтилкрахмала сопровождается двукратным увеличением частоты развития ОПП и служит независимым фактором риска потребности в ЗПТ. Не принесли успеха попытки использовать для профилактики и лечения ОПП петлевые диуретики, маннитол, допамин в низких дозах, фенолдопам, предсердный натрийуретический пептид, рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1.

У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска его развития рекомендуется использовать вазопрессоры в комбинации с растворами. У больных с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству и у пациентов с септическим шоком с целью предотвращения развития или усугубления ОПП предлагается поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно соответствующим протоколам.

Ренальное острое почечное повреждение

Лечение ренального ОПП в значительной мере зависит от характера вызвавшего его заболевания. Терапия ренального ОПП должна включать мероприятия, направленные на лечение заболевания, послужившего его причиной, а также на коррекцию и предупреждение осложнений (гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз и гиперволемиа, при которой может развиваться отек легких).

Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если pH крови не ниже 7,2, а концентрация стандартного бикарбоната составляет более 15 ммоль/л.

Гиперкалиемия обычно протекает бессимптомно. Для ее выявления необходимы динамический контроль уровня калия в плазме крови и постоянный мониторинг ЭКГ. Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести кальция хлорид (3–5 мл 10% в течение 2 минут) или кальция глюконат (10 мл 10% в течение 2 минут). Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора глюкозы с инсулином, которую следует начинать после введения глюконата кальция. Обычно с этой целью используется 40% раствор глюкозы в количестве до 300 мл с добавлением 8–12 ЕД инсулина на каждые 100 мл раствора. Действие глюконата кальция начинается через 1–2 минуты после введения и продолжается в течение 30–60 минут. Введение глюкозы с инсулином обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект инициируется через 5–10 минут после начала инфузии и продолжается до 4–6 часов.

Нормальный уровень натрия плазмы составляет 135–145 ммоль/л. Умеренная гипонатриемия составляет 125–134 ммоль/л, средняя 120–124 ммоль/л, тяжелая < 120 ммоль/л. Клинические проявления характеризуются слабостью, атаксией, психиатрическими расстройствами, отеком мозга. Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. Тяжелая острая, то есть продолжающаяся менее 48 часов, гипонатриемия, особенно при появлении неврологической симптоматики, служит показанием к немедленной коррекции введением 0,9% физраствора.

Коррекция гипонатриемии проводится при тщательном контроле динамики неврологической симптоматики и (каждые 1–2 часа) концентрации электролитов в крови и в моче. При этом важно иметь в виду, что скорость повышения концентрации натрия в плазме крови не должна превышать 1,5 ммоль/л/ч или 15–20 ммоль/сут.

Постренальное острое почечное повреждение

В лечении постренального ОПП обязательно участвует уролог. Основная задача терапии – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи, чтобы избежать необратимого повреждения почки. Если обструкция мочевой системы находится на уровне уретры либо шейки мочевого пузыря, обычно достаточно установки трансуретрального катетера. При более высоком уровне обструкции мочевыводительных путей требуется нефростомия. При условии, что период обструкции не был слишком долгим, эти меры обычно приводят к полному восстановлению диуреза, снижению внутриканальцевого давления и восстановлению клубочковой фильтрации. Кроме того, они дают возможность более точно определить причины обструкции.

Заместительная почечная терапия при остром почечном повреждении

Методы заместительной терапии ОПП подразделяют на экстракорпоральные (прерывистые, продолжительные, продленные) и интракорпоральные – ручной и аппаратный перитонеальный диализ.

Прерывистые методы проводятся ежедневно по 2–4 часа. К ним относят гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиализацию.

Продолжительные методы, проводимые практически круглосуточно в течение нескольких дней или даже недель, представлены продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемофильтрацией, продолжительным вено-венозным (артерио-венозным) гемодиализом, продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемодиализацией, медленной продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) ультрафильтрацией. Продолжительные методы, уступая прерывистым в скорости, обеспечивают медленное, но постоянное поддержание гомеостаза без значительных колебаний гидратации и токсемии. Наиболее часто применяют продолжительную вено-венозную гемофильтрацию или гемодиализацию.

Полупродленные методы имеют сходную с непрерывными интенсивность, но меньший стрессорный эффект и проводятся по 8–12 часов в сутки.

Относительно сроков начала ЗПТ при ОПП следует предположить необходимость более раннего начала ЗПТ. Так, в 2013 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в 191 отделении реанимации и интенсивной терапии США [19]. Позднее начало ЗПТ (через 39,5–67,4 часа от момента определения максимального уровня креатинина) сопровождалось достоверным увеличением летальности. Относительный риск смерти у больных со стартом ЗПТ на 2-й стадии ОПП составил 1,76 [95% ДИ 1,40; 2,22], 3-й стадии – 2,2 [95% ДИ 1,79–2,71].

В немедленном замещении почечных функций нуждаются больные, имеющие следующие клинические и лабораторные показатели:

- олигоанурию в течение более 3 суток;
- развивающийся отек легкого или головного мозга;
- выраженный уремический синдром;
- гиперкалиемию более 6,5 ммоль/л плазмы крови;
- концентрацию мочевины плазмы > 36 ммоль/л с приростом более 5 ммоль/л/сут;
- снижение уровня SB до 8–10 ммоль/л плазмы или BE более 14–16 ммоль/л, pH < 7,15.

ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия.

Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но в большей мере – оценки динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом.



Абсолютные показания к началу ЗПТ:

- уровень мочевины в плазме ≥ 36 ммоль/л;
- энцефалопатия, перикардит;
- гиперкалиемия $\geq 6,5$ ммоль/л и/или изменения на ЭКГ;
- гипермагниемия ≥ 4 ммоль/л и/или анурия /отсутствии глубоких сухожильных рефлексов;
- рН $\leq 7,15$;
- диурез < 200 мл/12 ч или анурия;
- резистентные отеки (особенно отек легких, мозга) у больных ОПП;
- необходимость элиминации диализируемого яда;
- 3-я стадия ОПП (KDIGO).

«Внепочечные» показания к началу ЗПТ включают:

- тяжелый сепсис, тяжелый острый панкреатит, тяжелые ожоги, острый респираторный дистресс-синдром, кардиохирургические вмешательства, тяжелую сочетанную травму, гепаторенальный синдром, синдром полиорганной недостаточности (коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия);
- рабдомиолиз: элиминация миоглобина, фосфатов, пуринов;
- коррекцию системного воспаления, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции.

ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии.

Не рекомендуется использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ.

Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов.

Рекомендуется использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих к моменту начала ЗПТ системную антикоагуляционную терапию.

Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции, не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию, предлагается следующее:

- для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ – использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты);
- при продленной ЗПТ – использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата;
- у пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, использовать при проведении ЗПТ нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты).

Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающих антикоагуляцию, в случае проведения антикоагуляции при ЗПТ предлагается следующее:

- использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней проведение продолженной ЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата (уровень доказательности 2С);
- избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения.

У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным рекомендуется использование прямых ингибиторов тромбина (таких как аргатробан) или ингибиторов фактора Ха (таких как данапароид или фондапаринукс натрия). Использование

этих препаратов при гепарин-индуцированной тромбоцитопении предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или проведение ЗПТ без антикоагуляции. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ предлагается использовать аргатробан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха).

Начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП следует через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке (градации нет):

- в первую очередь – правую югулярную вену;
- во вторую очередь – бедренную вену;
- в третью очередь – левую югулярную вену;
- лишь в последнюю очередь – подключичную вену с доминантной стороны.

Центральный венозный катетер рекомендуется устанавливать при помощи ультразвукового наведения.

При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену следует проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием.

При ОПП, требующем проведения ЗПТ, не рекомендуется использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах.

При проведении интермиттирующего гемодиализа и продленной ЗПТ у больных с ОПП рекомендуется использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами. Следует применять продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП.

У пациентов с нестабильной гемодинамикой рекомендуется отдавать предпочтение продленным методам ЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методам.

Предлагается использовать продолженную ЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга.

Рекомендуется использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. Следует также использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком, а также у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактатацидозом.

Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. При проведении ЗПТ у пациентов с ОПП рекомендуется обеспечивать Kt/V 3,9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов (уровень доказательности 1A).

При проведении продолженной ЗПТ у пациентов с ОПП следует стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20–25 мл/кг/ч, для чего на практике необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта.

У больных с синдромом полиорганной недостаточности, составным компонентом которого является ОПП, следует предусмотреть необходимость проведения:

- плазмафереза, каскадного плазмафереза;
- селективных фильтрационно-сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции (селективная сорбция эндотоксинов грамотрицательных



бактерий, селективная сорбция цитокинов, селективная сорбция билирубина и желчных кислот и др.);

- методик замещения детоксикационной функции печени (MARS или Prometheus).

Профилактика острого почечного повреждения и прогноз

ОПП сопровождается крайне неблагоприятными отдаленными результатами.

Выявление пациентов высокого риска, раннее начало целенаправленной терапии, возможно, будет способствовать улучшению результатов лечения. Необходимо учитывать суммирование рисков, например, назначение нефротоксичных препаратов пациенту пожилого возраста с гиповолемией. В рекомендациях KDIGO указано на важность контроля уровня гликемии, нутриционного статуса, потребности в белках, особенно во время проведения постоянной ЗПТ (максимально до 1,7 г/кг/сут).

Исходя из данных рандомизированных, контролируемых исследований, в настоящий момент, кроме введения кристаллоидных растворов до и после введения рентгеноконтрастных препаратов, нет убедительных данных о возможности медикаментозной профилактики и лечения ОПП. В то же время становится ясно, что только адекватная, целенаправленная, контролируемая инфузионная терапия позволяет минимизировать риск развития почечного повреждения, а у пациентов с ОПП улучшить результаты лечения.

Факторы риска развития ОПП, которые необходимо учитывать, можно разделить на три группы.

Во-первых, это предрасполагающие факторы и предшествующие заболевания. К этой группе относится мужской пол, пожилой возраст, гипоальбуминемия. Наличие в анамнезе сахарного диабета, хронической почечной, печеночной, сердечной недостаточности и сосудистой патологии также являются факторами риска развития ОПП.

Во-вторых, факторы, обусловленные критическим состоянием и синдромом полиорганной недостаточности.

К третьей группе факторов относится применение нефротоксичных препаратов, таких как рентгеноконтрастные вещества, антибиотики, противогрибковые, противовирусные и химиотерапевтические препараты, которые приводят к развитию ОПП в 20–30%.

Прогноз зависит от тяжести основного заболевания и выраженности ОПП. Прогноз ухудшается при недостаточности других органов и систем. При неосложненном течении вероятность полного восстановления функций почек у больных, переживших один эпизод ОПП, составляет 90% в течение последующих 6 недель. Полное восстановление функций почек после ОПП отмечают в 35–40% случаев, частичное – в 10–15%, переход в хроническую болезнь почек – в 1–3% случаев.

Все больные, перенесшие ОПП, должны включаться в группу риска и находиться под постоянным наблюдением нефролога.

Использованные источники

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
2. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Dec;27(12):4263–4272. doi: 10.1093/ndt/gfs375.
3. Jörres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W, Tattersall J; ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Dec;28(12):2940–2945. doi: 10.1093/ndt/gft297.



4. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. [Электронный документ]. URL: http://nonr.ru/?page_id=3115.
5. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Infect.* 2020 May 8;S0163-4453(20)30280-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.009. Epub ahead of print.
6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May 16;S0085-2538(20)30532-9. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Epub ahead of print.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 23;S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub ahead of print.
9. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, Salim SA, Yessayan L, Baharani J, Murtaza A, Rao V, Soliman KM. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):393–397. doi: 10.1080/0886022X.2020.1756323.
10. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron.* 2020;144(5):213–221. doi: 10.1159/000507305.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
12. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020 Mar 11;27(3):325–328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
13. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, Pisani A. Acute Kidney Injury in COVID-19 Pandemic. *Nephron.* 2020 May 19:1-2. doi: 10.1159/000508381. Epub ahead of print.
14. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, Fung KS, Tang HL, Yan WW, Chan HW, Lai TS, Tong KL, Lai KN. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):698–705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
15. Eckerle I, Müller MA, Kallies S, Gotthardt DN, Drosten C. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. *Virology.* 2013 Dec 23;10:359. doi: 10.1186/1743-422X-10-359.
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020 Mar 17;94(7):e00127–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
17. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, Li J, Duan G, Zhou Y, Wu X, Zhou Z, Wang T, Hu M, Chen X, Fu Y, Lei C, Dong H, Xu C, Hu Y, Han M, Zhou Y, Jia H, Chen X, Yan J; Anti-2019-nCoV Volunteers. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. medRxiv. Posted March 27, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
18. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, Castellano G. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. Version 2. *Crit Care.* 2020 Apr 16;24(1):155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z.
19. Thakar CV, Christianson A, Almenoff P, Freyberg R, Render ML. Degree of Acute Kidney Injury before Dialysis Initiation and Hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Int J Nephrol.* 2013;2013:827459. doi: 10.1155/2013/827459.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Общие положения

Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни, включая следующие нозологии: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит/полимиозит и другие идиопатические воспалительные миопатии, смешанное заболевание соединительной ткани,



синдром (болезнь) Шегрена, системные васкулиты, болезнь Бехчета, подагра, ювенильный идиопатический артрит, аутовоспалительные заболевания, IgG4-связанное заболевание, прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, несовершенный остеогенез.

Ряд типичных клинических проявлений коронавирусной инфекции (артралгии, миалгии, лихорадка, повышение лабораторных острофазовых показателей, неврологические проявления, цитопении) встречаются при обострении воспалительных РЗ (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.). В то же время заболевание, связанное с SARS-CoV-2 (как и другими вирусами), может вызывать обострение патологического процесса при РЗ. В такой ситуации требуется оперативное проведение дифференциальной диагностики с привлечением ревматолога (возможно дистанционно).

Факторами риска неблагоприятного течения SARS-CoV-2, связанными с характеристиками РЗ и терапией, выступают следующие:

- высокая активность патологического процесса;
- интерстициальное поражение легких в рамках РЗ;
- легочная артериальная гипертензия;
- прием глюкокортикоидов в дозе > 5 мг преднизолон в сутки;
- прием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус);
- прием генно-инженерных биологических препаратов;
- прием таргетных базисных противовоспалительных синтетических препаратов (ингибиторов янус-киназ или апремиласта);
- прием циклофосфамида в любой дозе перорально или внутривенно в течение предшествующих 6 месяцев.

Рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями без признаков инфекции SARS-CoV-2

- В отсутствие признаков инфекции лечение РЗ необходимо продолжать в полном объеме.
- Для контроля состояния больных врачам-ревматологам целесообразно максимально широко использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами (телефон, чаты, электронная почта и пр.).
- Для пациентов с РЗ, находящихся на плановой инъекционной терапии генно-инженерными биологическими препаратами в условиях «циклической» терапии в круглосуточном и дневном стационарах, необходимо продолжить лечение с соблюдением всех противоэпидемических мероприятий.
- Пациентов, планоно получающих терапию препаратом тоцилизумаб (Актемра) внутривенно, необходимо перевести на подкожную форму (подкожно 1 раз в неделю по 162 мг) для разгрузки стационарного звена.
- С целью разгрузки стационарного звена лечебно-профилактического учреждения первого уровня обеспечить выписку льготных рецептов на подкожные и пероральные формы лекарственных препаратов по профилю «ревматология» для обеспечения возможности самостоятельного применения пациентами на дому на 3 месяца.

Рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями при наличии инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)

- В случае выявления инфекции SARS-CoV-2 у больных системными иммуновоспалительными РЗ им должна быть отменена проводимая иммуносупрессивная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн и др.), генно-инженерными биологическими препаратами, ингибиторами янус-киназ.

- Возможно продолжение приема ранее назначенных аминокислотных препаратов (гидроксихлорохин, хлорохин), а также сульфасалазина.
- Лечение глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами рекомендуется продолжить. Не рекомендуется прерывать лечение глюкокортикоидами, но следует по возможности снизить дозу препарата.
- При необходимости применения жаропонижающих препаратов следует использовать парацетамол в дозах 1000–2000 мг в сутки, при недостаточной эффективности возможно применение неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов в низких или средних дозах (ибупрофен 800–1200 мг/сут, кетопрофен 100 мг/сут, напроксен 500–1000 мг/сут).
- При необходимости госпитализации пациентов с РЗ и заболеванием COVID-19 целесообразно направлять их в стационары, в структуре которых есть ревматологические подразделения, для обеспечения возможности коррекции терапии.
- Лечение инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений осуществлять на общих основаниях. Больные с иммуновоспалительными РЗ имеют риск развития осложнений COVID-19, таких как «цитокиновый шторм». Клинико-лабораторная симптоматика, указывающая на потребность в применении дополнительной иммуносупрессивной терапии ингибиторами рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) либо ингибиторами янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб):
 - ✓ длительная (5–7 дней) фебрильная лихорадка;
 - ✓ SpO₂ на атмосферном воздухе < 94%;
 - ✓ повышение СРБ в 2 и более раз (> 10 мг/л);
 - ✓ ферритин > 300 мкг/л;
 - ✓ Д-димер > 1000 нг/мл;
 - ✓ лимфопения < 1000 кл/мкл;
 - ✓ лактатдегидрогеназа > 245 ЕД/л;
 - ✓ повышение ИЛ-6 > 7 пкг/л.
- При необходимости коррекции дозы глюкокортикоидов проводить ее после консультации ревматолога (в том числе дистанционной).

Использованные источники

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информация для пациентов, получающих иммуносупрессивную и химиотерапию. Опубликовано 22 марта 2020 г. Обновлено 01 апреля 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/22/13562-informatsiya-dlya-patsientov-poluchayuschih-immunosuppressivnyuyu-i-himioterapiyu>.
2. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Update: 17 March 2020. [Internet]. URL: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.
3. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, Chatham W, Cohen S, Costenbader K, Gravalles EM, Kalil AC, Weinblatt ME, Winthrop K, Mudano AS, Turner A, Saag KG. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Adult Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr 29. doi: 10.1002/art.41301. Epub ahead of print.
4. British Society for Rheumatology. COVID-19 guidance. Updated 6 May 2020. [Internet]. URL: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/Covid19-Coronavirus-update-members>.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Internet]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 25 May 2020.
6. National Axial Spondyloarthritis Society (NASS). COVID19/Coronavirus. [Internet]. URL: <https://nass.co.uk/managing-my-as/covid19-coronavirus/>. Accessed 25 May 2020.
7. Ассоциация ревматологов России (АРР). Проект клинических рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Опубликовано 17.04.2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rheumatolog.ru/news/proekt-klinicheskikh-rekomendaciy-obshcherossiyskoy-obshchestvennoy-organizacii-associaciya-0>.



Список сокращений

BE –	англ. base excess – избыток буферных оснований
CGM –	англ. continuous glucose monitoring – непрерывное мониторирование уровня глюкозы
COVID-19 –	англ. coronavirus disease 2019 – инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2
СРБ	С-реактивный белок
EASL –	англ. European Association for the Study of the Liver – Европейская ассоциация по изучению печени
ECCO –	англ. European Crohn's and Colitis Organisation – Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита
ESCMID –	англ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
HbA1c –	гликированный гемоглобин
HMGB1 –	англ. high-mobility group protein B1 – амфотерин
IOIBD –	англ. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease – Международная организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника
KDIGO –	англ. Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
MERS-CoV –	англ. Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – ближневосточный респираторный синдром
NGAL –	англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NT-proBNP –	мозговой натрийуретический гормон
PAI-1 –	англ. plasminogen activator inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
PMMA –	полиметилметакрилат
PRIS –	англ. propofol infusion syndrome – синдром введения пропофола
SARS-CoV-2 –	англ. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом – одноцепочным РНК-вирусом, возбудителем COVID-19
SB –	англ. standart bicarbonate – стандартный бикарбонат
SpO ₂ –	чрескожное насыщение гемоглобина крови кислородом
5-АСК –	5-аминосалициловая кислота
АЛТ –	аланинаминотрансфераза
анти-ФНО –	ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа
АПФ2 –	ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
ВЗК –	воспалительные заболевания кишечника
ДВС –	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ –	доверительный интервал
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТ –	заместительная почечная терапия
иАПФ –	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИВЛ –	искусственная вентиляция легких
ИЛ –	интерлейкин
ИФ-γ –	интерферон-гамма
НГЛТ-2 –	натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
ОПП –	острое почечное повреждение
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
РЗ –	ревматические заболевания
рСКФ –	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ФНО-α –	фактор некроза опухоли-альфа
ЭКГ –	электрокардиография



Приложение 1

**Состав экспертной комиссии ученого совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
по проблемам новой коронавирусной инфекции (COVID-19)**

<i>Председатель</i>	д.м.н., профессор А.В. Молочков
<i>Заместитель председателя</i>	д.м.н. С.А. Терпигорев
<i>Секретарь комиссии</i>	к.м.н., доцент Д.А. Куликов
<i>Члены комиссии</i>	д.м.н. Д.Е. Каратеев д.м.н., доцент А.М. Овезов к.м.н. Ж.С. Филипповская к.м.н. А.П. Фаенко Е.В. Смирнова д.м.н., профессор А.В. Древаль к.м.н. Е.Ю. Огнева д.м.н., профессор А.В. Кильдюшевский д.м.н., профессор В.В. Лихванцев д.м.н., профессор А.В. Ватазин д.м.н., профессор С.В. Котов д.м.н., профессор Е.А. Белоусова д.м.н., профессор А.М. Фомин д.м.н., доцент А.Б. Зулькарнаев